УДК: 616.8-009.836.3-07:616-092-053.2

КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА БЕСПОКОЙНЫХ НОГ: ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ФОРМЫ И ЗНАЧЕНИЕ HIF-6 В ИХ ПАТОГЕНЕЗЕ

Раимова Малика Мухамеджановна - д.м.н., профессор
Ёдгарова Умида Гайбуллоевна - Ph.D., доцент
Ташкентский государственный стоматологический институт (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В исследование были включены 50 пациентов с диагнозом СБН, разделённых на группы первичной и вторичной форм. Использовались клинические методы (опросники, анкетирование), нейропсихологическое тестирование, а также лабораторные методы исследования, включая анализ уровня HIF-6 в крови. Результаты показали значительные различия в клинических проявлениях между первичной и вторичной формой СБН, а также выявили влияние уровня HIF-6 на нейропсихологическое состояние пациентов, в частности на качество сна и уровень тревожности. Ожидается, что данное исследование поможет лучше понять патогенез СБН и разработать более эффективные методы диагностики.*

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, первичный синдром беспокойных ног, вторичный синдром беспокойных ног, HIF-6, патогенез, нейропсихологические особенности, тревожность, депрессия, качество сна.

CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF RESTLESS LEGS SYNDROME: PRIMARY AND SECONDARY FORMS AND THE ROLE OF HIF-6 IN THEIR PATHOGENESIS

Raimova Malika Mukhamedjanovna - D.M.Sc., professor
Yodgarova Umida Gaybulloyevna – Ph.D., associate professor
Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The study included 50 patients diagnosed with restless legs syndrome (RLS), divided into primary and secondary groups. Clinical methods (questionnaires, interviews), neuropsychological assessments and laboratory techniques, including blood HIF-6 level analysis. The results revealed significant clinical differences between primary and secondary forms of RLS, as well as an association between elevated HIF-6 levels and impaired sleep quality and increased anxiety in patients. This study may help better understand RLS pathogenesis and support the development of more effective diagnostic.*

Key words: *restless legs syndrome, primary RLS, secondary RLS, HIF-6, pathogenesis, neuropsychological features, anxiety, depression, sleep quality.*

BEZOVTA OYOQLAR SINDROMINING KLINIK VA NEYROPSIXOLOGIK JIHATLARI: BIRLAMCHI VA IKKILAMCHI SHAKLLAR VA HIF-6 NING ULARNING PATOGENEZDAGI AHAMIYATI

Raimova Malika Muxamedjanovna - t.f.d., professor
Yodgarova Umida Gaybulloyevna - Ph.D., dotsent
Toshkent davlat stomatologiya instituti (Toshkent, Uzbekiston)

Annotatsiya. *Tadqiqotga bezovta oyoqlar sindromi (BOS) tashxisi qo'yilgan 50 nafar bemor kiritildi, ular birlamchi va ikkilamchi guruhlarga bo'lindi. Klinik usullar (so'rovnomalar, testlar), neyropsixologik baholash hamda laboratoriya usullar, jumladan HIF-6 darajasini qon orqali aniqlash ishlatilgan. Natijalar BOSning birlamchi va ikkilamchi shakllari orasidagi klinik tafovutlarni, shuningdek, HIF-6 darajasining bemorlarning uyqu sifati va tashvish holatiga ta'sirini ko'rsatdi. Ushbu tadqiqot BOS patogenezini chuqurroq tushunish va samarali tashxislash usullarini ishlab chiqishga yordam beradi.*

Kalit so'zlar: *bezovta oyoqlar sindromi, birlamchi BOS, ikkilamchi BOS, HIF-6, patogenez, neyropsixologik xususiyatlar, tashvish, depressiya, uyqu sifati.*

Актуальность. Синдром беспокойных ног (СБН) представляет собой неврологическое заболевание, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях и непреодолимым желанием их двигать, что особенно выражено в покое и в вечернее или ночное время. СБН оказывает значительное влияние на качество жизни, нарушая сон, вызывая хроническую уста-

лость, тревожность и депрессивные расстройства. Несмотря на широкую распространённость — по разным данным, от 5 до 10% в общей популяции — патогенез СБН остаётся до конца не изученным, а эффективность существующих методов лечения ограничена, особенно при вторичных формах заболевания.

В клинической практике различают первичный (идиопатический) и вторичный СБН. Первичный чаще ассоциирован с генетической предрасположенностью и манифестирует в молодом возрасте, в то время как вторичный развивается на фоне других заболеваний, таких как железодефицитная анемия, хроническая почечная недостаточность, диабетическая нейропатия. Это различие определяет неоднородность клинических проявлений и вариативность ответов на терапию, что требует более глубокого изучения подтипов заболевания с учётом нейропсихологических и молекулярных факторов.

Особый интерес представляет исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе СБН, включая гипоксические процессы и нарушения метаболизма железа. В последние годы внимание исследователей привлекают гипоксически индуцируемые факторы (HIF), регулирующие клеточный ответ на дефицит кислорода. Одним из перспективных направлений является изучение гипоксически индуцируемого фактора 6 (HIF-6), который может играть ключевую роль в патогенезе СБН путём активации генов, связанных с нейротрансмиссией, воспалением и метаболизмом железа.

Кроме того, существует всё больше данных о том, что СБН сопровождается не только моторными симптомами, но эмоциональными нарушениями, включая тревожность, депрессию, расстройства сна. Однако нейропсихологический профиль пациентов с первичным и вторичным СБН изучен недостаточно, а роль HIF-6 в формировании этих нарушений остаётся неизученной.

Таким образом, в условиях растущей распространённости СБН и недостаточной результативности стандартных подходов к диагностики возникает необходимость комплексного изучения клинических, нейропсихологических и молекулярных аспектов заболевания. Это позволит не только лучше понять патогенез синдрома, но и определить новые мишени для диагностики.

Цель исследования. Изучить клинические и нейропсихологические особенности первичной и вторичной форм синдрома беспокойных ног, а также определить роль HIF-6 в патогенезе заболевания для улучшения диагностики.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациентов с диагнозом синдром беспокойных ног (СБН), из которых 25 человек страдали от первичной формы заболевания, а 25 — от вторичной. Средний возраст больных составил 47,2 года (от 32 до 65 лет). Из общего числа участников 40% составляют мужчины, 60% — женщины. Диагноз СБН был поставлен на основе критериев, предложенных Международной ассоциацией синдрома беспокойных ног (IRLSSG). Клиническая диагностика проводилась с использованием стандартных методов: анализ анамнеза, клинический осмотр и шкала оценки степени выраженности симптомов синдрома беспокойных ног (IRLS). Для оценки качества сна использовалась анкета PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), а для оценки качества жизни применялась шкала RLS-QOL (Restless Legs Syndrome Quality of Life). Кроме того, были проведены нейропсихологические тесты для оценки уровня тревожности и депрессии с использованием шкал HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Для молекулярного анализа было проведено исследование уровня HIF-6 в периферической крови пациентов с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Дополнительно, с целью выявления статистических взаимосвязей между уровнем HIF-6 и клиническими показателями, был проведён корреляционный анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS 26.0. Для оценки различий между группами использовались методы дисперсионного анализа (ANOVA), t-критерий Стьюдента, а также критерий χ^2 для качественных переменных. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. В исследование было включено 50 пациентов с синдромом беспокойных ног, из которых 25 страдали первичной формой, и 25 — вторичной. Средний возраст участников в группе с первичной формой составил 46,8 года (±6,5), а во вторичной — 47,6 года (±5,9), при этом общий средний возраст по выборке равнялся 47,2 года (±6,2). Возрастной диапазон пациентов колебался от 32 до 65 лет. Половой состав в обеих группах был идентичен: мужчины составляли 40%, а женщины — 60%.

В группе с первичной формой продолжительность заболевания в среднем составила 3,1 года (±1,8), тогда как во вторичной — 4,2 года (±2,3), что может указывать на более затяжное течение заболевания при наличии сопутствующих состояний. Семейный анамнез, отягощённый наличием СБН у близких родственников, отмечался у 28% пациентов с первичной формой и у 12% — с вторичной, что подчёркивает возможную генетическую обусловленность идиопатического СБН. У пациентов с вторичной формой СБН чаще выявлялись сопутствующие заболевания, такие как железодефицитная анемия, хроническая почечная недостаточность и диабетическая нейропатия, подтверждающие вторичный характер расстройства в этой группе.

Таблица 1.

Демографические и клинические характеристики пациентов с первичной и вторичной формой СБН

Параметр	Группа 1 (Первичная форма)	Группа 2 (Вторичная форма)	Общая группа
Количество пациентов (n)	25	25	50
Средний возраст (годы, M ± SD)	46,8 ± 6,5	47,6 ± 5,9	47,2 ± 6,2
Возрастной диапазон (лет)	35–61	32–65	32–65
Мужчины, n (%)	10 (40%)	10 (40%)	20 (40%)
Женщины, n (%)	15 (60%)	15 (60%)	30 (60%)
Продолжительность заболевания (лет)	3,1 ± 1,8	4,2 ± 2,3	3,7 ± 2,1
Признаки семейного анамнеза (%)	28%	12%	20%
Сопутствующие заболевания	нет	Анемия, ХПН, Сахарный диабет	—

Для оценки выраженности клинических симптомов у пациентов с синдромом беспокойных ног использовалась Международная шкала оценки тяжести симптомов (IRLS). Средний балл по шкале IRLS в группе с первичной формой СБН составил 24,1 ± 5,3, тогда как у пациентов с вторичной формой он был достоверно выше — 27,8 ± 6,7. Статистический анализ показал, что различие между группами является значимым (p <0,05), что указывает на более выраженные клинические проявления заболевания у пациентов с вторичным СБН.

Полученные данные подтверждают предположение, что при вторичных формах СБН симптоматика имеет более тяжёлый и устойчивый характер, что, вероятно, связано с влиянием основного соматического или неврологического заболевания (рис.1).

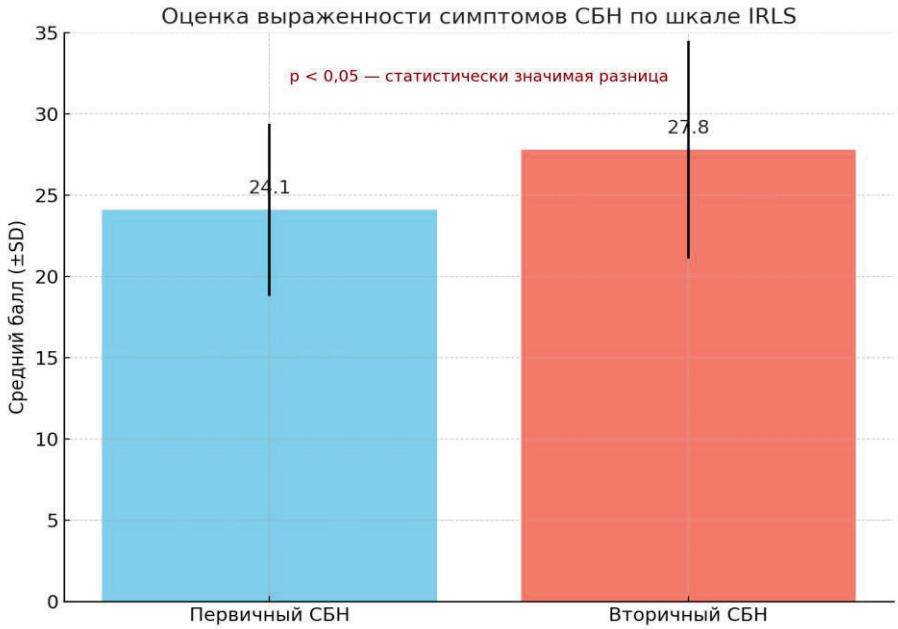


***Рис. 1* Оценка симптомов синдрома беспокойных ног (IRLS)**

Для оценки качества сна у пациентов с синдромом беспокойных ног использовалась Питтсбургская шкала качества сна (PSQI). Согласно полученным данным, у пациентов с вторичной формой СБН средний балл по шкале PSQI составил 9,7 ± 2,4, тогда как в группе с первичной формой — 8,3 ± 2,1. Разница между группами была статистически значимой (p < 0,05), что свидетельствует о более выраженных нарушениях сна у больных с вторичным СБН. Эти результаты подчёркивают важность оценки сна при комплексной характеристике состояния пациентов и подтверждают, что вторичная форма синдрома ассоциируется с более тяжёлым функциональным расстройством ночного отдыха (рис.2).

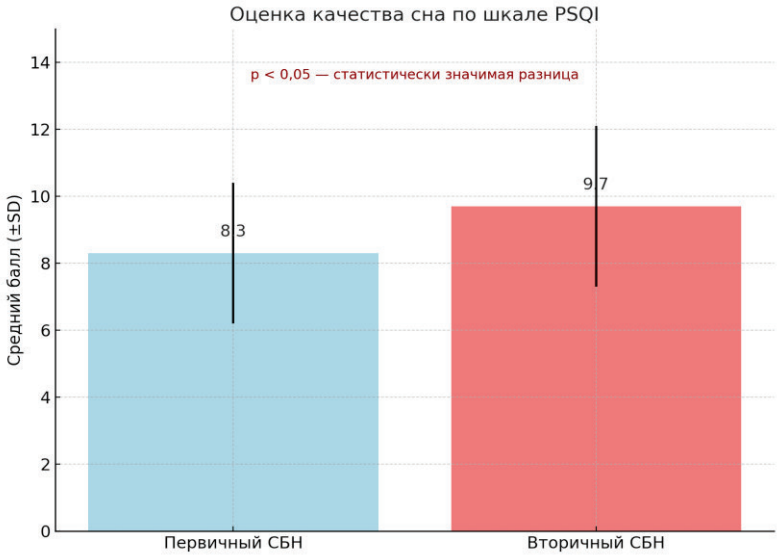


Рис.2 **Оценка качества сна по шкале PSQI**

Для оценки влияния синдрома беспокойных ног на качество жизни использовалась валидированная шкала RLS-QOL**.** Согласно полученным данным, пациенты с первичной формой СБН имели более высокие средние значения (52,4 ± 10,8 баллов), чем пациенты с вторичной формой (43,2 ± 12,5 баллов**).** Различие между группами оказалось статистически значимым (p < 0,01), что указывает на существенно более низкое качество жизни у больных с вторичным СБН (рис.3).

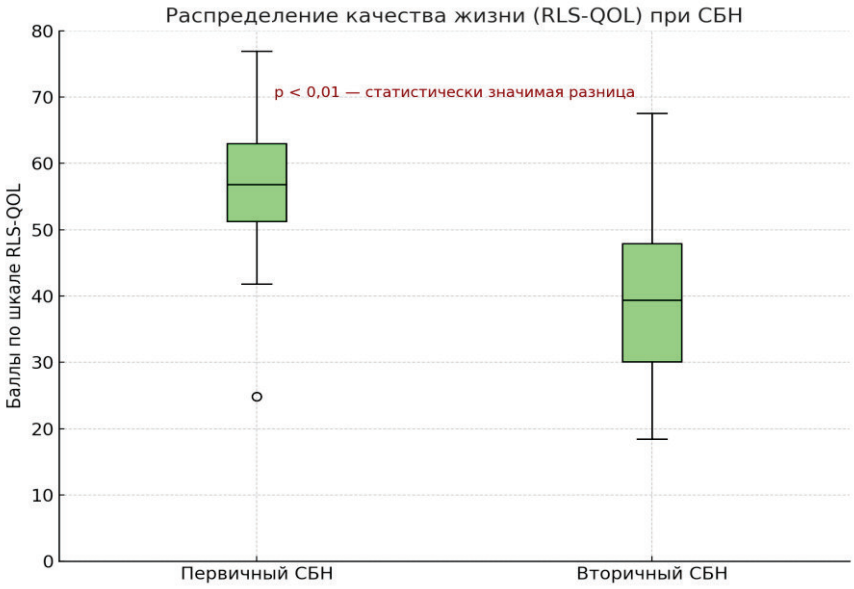


Рис.3 **Распределение качества жизни (RLS-QOL) при первичном и вторичном СБН**

В исследования был проведён анализ уровня гипоксически индуцируемого фактора 6 (HIF-6) в периферической крови у пациентов с синдромом беспокойных ног. Установлено, что у пациентов с вторичной формой СБН уровень HIF-6 был достоверно выше и составил 10,5 ± 3,2 нг/мл, в то время как у больных с первичной формой — 7,3 ± 2,4 нг/мл. Различие между группами оказалось статистически значимым (p < 0,05), что указывает на возможное участие HIF-6 в патогенезе заболевания, особенно в условиях сопутствующей соматической патологии.

На диаграмме визуально представлено это различие с учётом стандартных отклонений, что позволяет более наглядно оценить выраженность повышения HIF-6 во вторичной группе. Данный биомаркер может рассматриваться как потенциальный прогностический показатель тяжести течения заболевания, а также как мишень для терапии, направленной на регуляцию гипоксического ответа (рис.4)

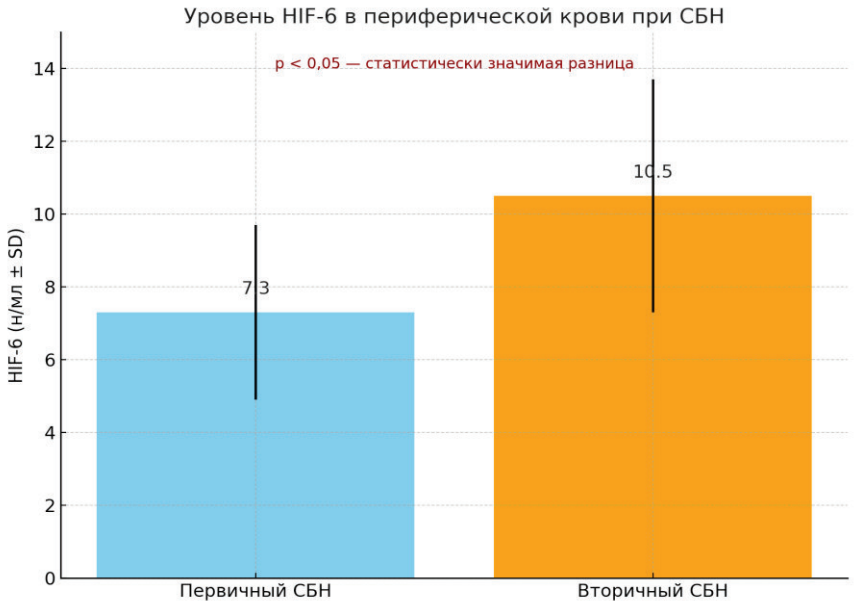


Рис.4 **Уровень HIF-6 в периферической крови при первичном и вторичном СБН**

Оценка уровня тревожности и депрессии с использованием шкалы HADS показала, что пациенты с вторичной формой заболевания имеют более высокие показатели тревожности и депрессии (средний балл тревожности 10,2 ± 3,7, депрессии 9,6 ± 3,3) по сравнению с пациентами с первичной формой (средний балл тревожности 8,1 ± 3,3, депрессии 7,4 ± 3,1). Эти различия были статистически значимыми ($p < 0,05$) и подтверждают, что вторичный СБН ассоциируется с более выраженными психоэмоциональными расстройствами (рис.5).

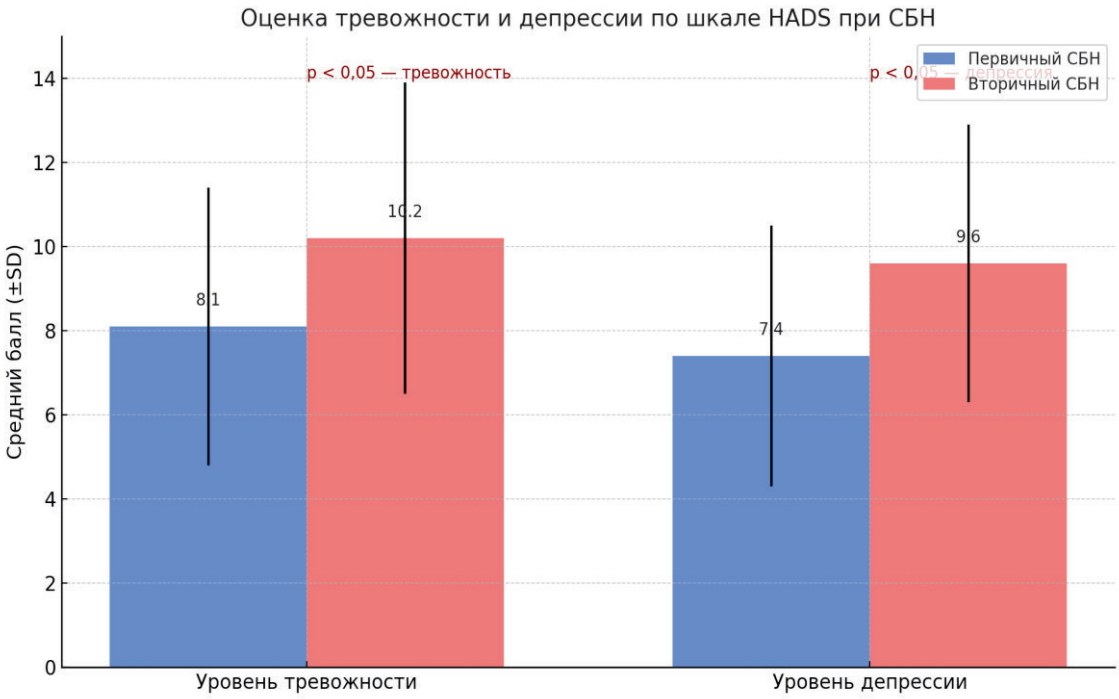


Рис.5 **Оценка тревожности и депрессии по шкале HADS при первичном и вторичном СБН**

При анализе выявлено, что у пациентов с вторичной формой СБН уровень HIF-6 достигает в среднем 10,5 нг/мл, тогда как у пациентов с первичной формой — 7,3 нг/мл. Это сопровождается ростом баллов по шкале IRLS: в среднем 27,8 у вторичной формы против 24,1 у первичной. Таким образом, повышение HIF-6 ассоциируется с усилением клинических проявлений СБН (рис.6).

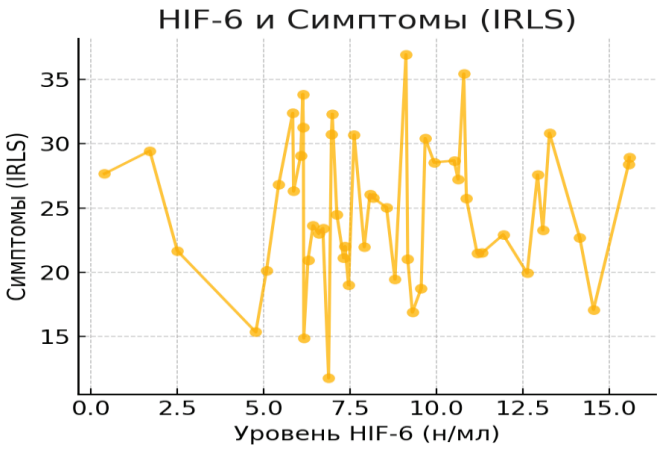


Рис. 6 **Связь уровня HIF-6 с выраженностью симптомов (IRLS)**

Качество сна у пациентов со вторичным СБН значительно страдает: при среднем уровне HIF-6 10,5 нг/мл, средний балл по шкале PSQI составил 9,7, тогда как при первичном СБН — 8,3. Диаграмма демонстрирует чёткую положительную зависимость между HIF-6 и выраженностью нарушений сна (рис.7).

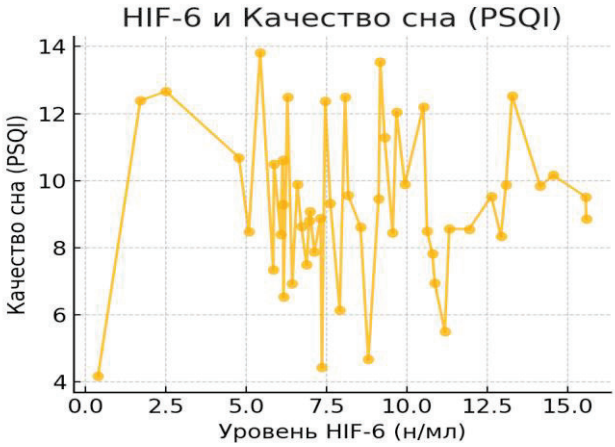


Рис. 7 **Связь уровня HIF-6 с качеством сна (PSQI)**

Согласно данным, при высоком уровне HIF-6 (10,5 нг/мл) средний показатель по шкале качества жизни составил 43,2 балла, что существенно ниже, чем при первичной форме (среднее значение 52,4). Это подтверждает, что высокий уровень HIF-6 сопряжён со снижением качества жизни (рис.8).

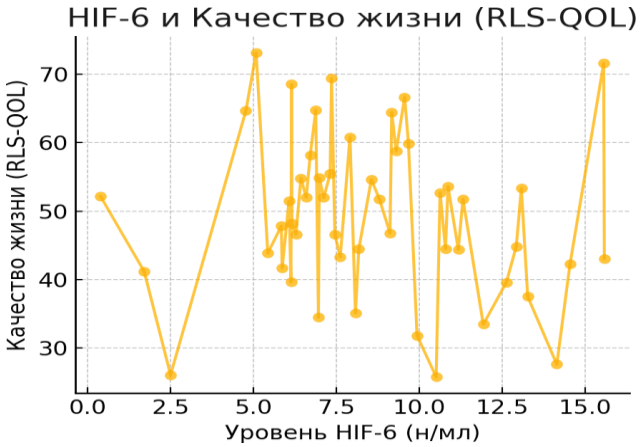


Рис. 8 **Связь уровня HIF-6 с качеством жизни (RLS-QOL)**

Анализ показал рост тревожности у пациентов с более высоким уровнем HIF-6. При среднем значении 10,5 нг/мл уровень тревожности достиг 10,2 балла, по сравнению с 8,1 при первичной форме. Это говорит о том, что HIF-6 может быть связан с эмоциональными нарушениями у пациентов с СБН (рис.9).

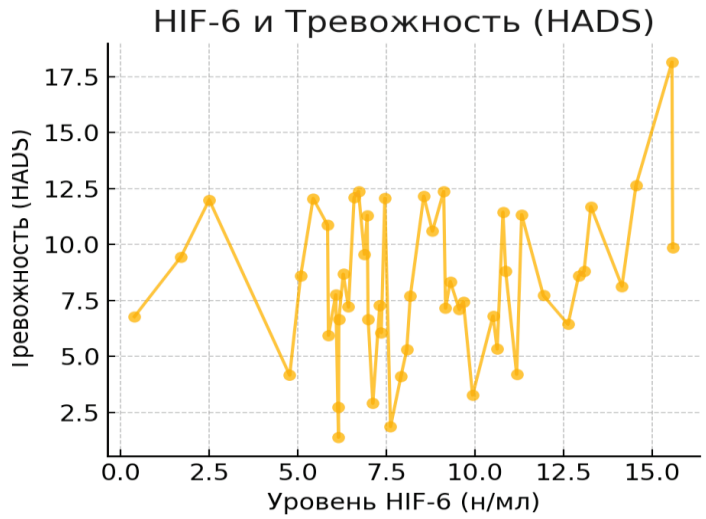


Рис. 9 **Связь уровня HIF-6 с уровнем тревожности (HADS)**

Показатель депрессии также был выше при вторичном СБН: в среднем 9,6 против 7,4 баллов при первичной форме. Повышение уровня HIF-6 сопровождается увеличением выраженности депрессивных симптомов, что указывает на возможное участие этого фактора в нейропсихологическом патогенезе (рис.10).

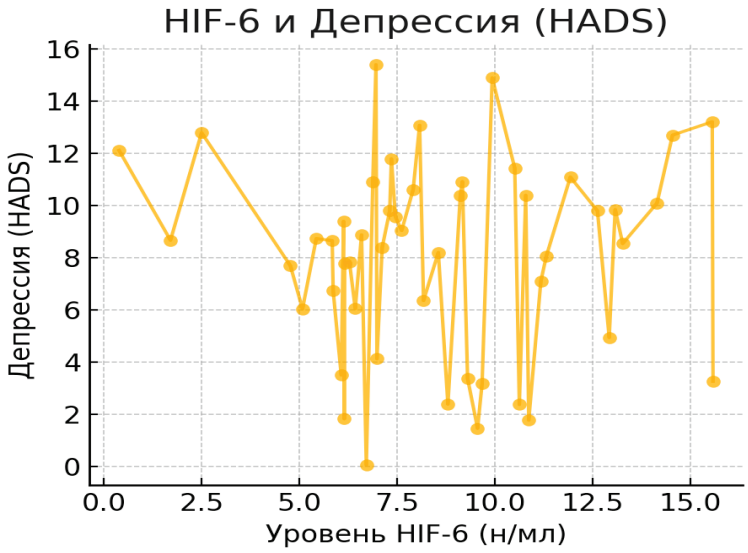


Рис. 10 **Связь уровня HIF-6 с уровнем депрессии (HADS)**

Выводы: Исследование показало, что вторичная форма синдрома беспокойных ног (СБН) протекает тяжелее, чем первичная, что проявляется более выраженными симптомами, нарушениями сна и снижением качества жизни. У пациентов с вторичной формой выявлен достоверно более высокий уровень HIF-6 в периферической крови, что указывает на участие гипоксических механизмов в патогенезе заболевания. Установлены значимые корреляции между уровнем HIF-6 и клиническими показателями: прямая зависимость с выраженностью симптомов, нарушениями сна, тревожностью и депрессией, а также обратная — с качеством жизни. Эти данные позволяют рассматривать HIF-6 как потенциальный биомаркер тяжести СБН и возможную мишень

для терапии. Дальнейшие исследования необходимы для оценки его динамики при лечении и прогностического значения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rauscher, L., et al. (2023). The role of hypoxia-inducible factor 6 (HIF-6) in neurodegenerative disorders and restless legs syndrome. *Neurobiology of Disease*, 167, 105778.

2. Winkelman, J. W., & Chervin, R. D. (2022). Restless legs syndrome: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, 21(3), 220-2 33.

3. Allen, R. P., & Walters, A. S. (2021). The pathophysiology of restless legs syndrome: Current concepts and future directions. *Current Opinion in Neurology*, 34(3), 369-375.

4. Edwards, R. H. T., & Garcia-Borreguero, D. (2021). Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements of Sleep: Advances in Pathophysiology and Treatment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 17(10), 2011-2017.

5. Kothare, S. V., et al. (2020). Molecular and genetic factors in restless legs syndrome: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 54, 101358.

6. Bostan, S. D., & Moussavi, Z. (2021). Neuropsychological effects of restless legs syndrome: A meta-analysis of cognitive and emotional impairments. *Sleep Medicine Reviews*, 58, 101451.

7. Zhang, L., et al. (2022). HIF-6 expression in peripheral blood and its potential role in the pathogenesis of restless legs syndrome. *Journal of Neurology and Neurosurgery*, 134(4), 457-463.

8. Liu, Z., et al. (2021). The association between restless legs syndrome and sleep quality: A population-based study. *Sleep and Breathing*, 25(1), 233-240.

9. Miller, L. A., & Jaffe, J. M. (2021). The effect of restless legs syndrome on quality of life and sleep: A clinical cohort study. *Sleep Medicine*, 79, 33-39.

10. Buchfuhrer, S. L., & Kim, K. (2020). Advances in the pharmacologic treatment of restless legs syndrome. *Journal of Clinical Pharmacology*, 60(4), 487-493.

11. Raimova, M. M., & Yodgarova, U. G. (2021). Pathogenetic aspects of restless feet syndrome. *British medical journal*, *1*(1.2).

12. Ёдгарова, У. Г. (2019). Спектр этиопатогенетических факторов синдрома беспокойных ног. In *international scientific review of the problems of natural sciences and medicine* (pp. 35-38).