

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени МХИТАРА ГЕРАЦИ**

На правах рукописи

КАРАПЕТЯН АЛЕКСАНДРА АРМЕНОВНА

**ДИАГНОСТКА И ЭФФЕКТИВНОЕ ВЕДЕНИЕ ФИБРОМИАЛГИИ
В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА**

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

14.00.03 – Внутренние болезни

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор М.З. НАРИМАНЯН**

ЕРЕВАН – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

	<i>стр.</i>
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И МЕНЕДЖМЕНТ ФИБРОМИАЛГИИ	9
1.1 Диагностические критерии	10
1.2 Механизмы центральной сенситизации	12
1.3. Дифференциальная диагностика	22
1.4 Принципы эффективного менеджмента	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	
2.1 Клиническая характеристика больных	31
2.2 Методы исследований	33
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ И ИНФРАСТРУКТУРА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФИБРОМИАЛГИИ	
3.1 Количественная оценка основных клинических симптомов фибромиалгии и их взаимосвязи.	36
3.2. Характеристика иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы у больных фибромиалгией	43
ГЛАВА 4. ФИБРОМИАЛГИЯ: КОМОРБИДНОСТЬ, ТРИГГЕРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА	
4.1. Особенности клинических проявлений и тиреоидных иммуно-гормональных показателей фибромиалгии при ее коморбидности с вирусом Эпштейн-Барр.....	56
4.2 Уровень гомоцистеина в сыворотке крови и его взаимосвязь с клиническими и тиреоидными иммуно-гормональными показателями.....	61
ГЛАВА 5. ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ФАКТОРОВ РИСКА И КОМОРБИДНОСТИ ФИБРОМИАЛГИИ	
5.1. Возрастные особенности	75
5.2. Гендерные различия	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	105
ПРИЛОЖЕНИЕ	120

Список сокращений

ACR – American College of Rheumatology, Американский Колледж Ревматологии
BDI – Beck Depression Inventory
DSM-IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition
FDA – Food and Drug Administration
ICD-10-CM - International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification
OR – Odds ratio
PCR - Polymerase Chain Reaction
RR – Relative risk
USA - United States of America
VEB, EBV – Epstein-Barr Virus
АТГ – Антитиреоглобулин
А-ТПО – Антитиреопероксидаза
ВАШ – Визуально-аналоговая шкала
ВИЧ – Вирус Иммунодефицита Человека
ГАМК - Гамма-АминоМасляная Кислота
ГГАС – Гипоталамо-Гипофизарно-Адреналовая Система
ИБС – Ишемическая Болезнь Сердца
КЖ – Качество Жизни
МКБ -10 - Международная классификация болезней десятого пересмотра
МРТ - Магнитно-Резонансная Томография
ПППМ – Превентивная, Предиктивная и Персонализированная Медицина
ПТСР - Посттравматическое Стрессовое Расстройство
ПЦР – Полимерно-Цепная Реакция
СПИД - Синдром Приобретённого Иммунного Дефицита
СМЖ – Спинномозговая Жидкость
СОЭ – Скорость Оседания Эритроцитов
ТЗ - Трийодтироксин
ТПО – Тиреопероксидаза
ТТГ – Тиреотропный гормон
ФМ- Фибромиалгия
ЦНС – Центральная Нервная Система
ЭБВ –Эпштейн-Барр Вирус

ВВЕДЕНИЕ

1.1. Современное состояние проблемы

Согласно результатам популяционных исследований, фибромиалгия (ФМ), основными симптомами которой являются хроническая мышечная боль в симметричных тендерных точках, расстройства сна и депрессия встречается у 2-4% населения, при этом соотношение числа женщин и мужчин равно 7-10:1. Несмотря на значительный рост заболеваемости, присущий ФМ полиморфизм клинической симптоматики существенно затрудняет дифференциальную диагностику и, особенно, эффективный менеджмент ФМ [Wolfe F. & Häuser W., 2011; Kingsley JD, 2012; Arnold L.M. et al, 2012; Queiroz L.P. et al., 2013; Vincent A. et al., 2013].

В настоящее время разработаны единые клинические критерии ФМ [Wolfe F. et al., 2010; Christley Y. et al., 2012], хотя при их рассмотрении становится очевидным, что ФМ более сложная патология, чем просто мышечная боль. Так, по МКБ-10 (F45) и DSM-IV (300.82) ФМ квалифицируется как соматоформное расстройство, а по ICD-10-CM входит в рубрику M79.7 ("Other and unspecified soft tissue disorders, not elsewhere classified"), что свидетельствует об отсутствии единой теории происхождения ФМ.

Предложенные различными авторами клинические классификации ФМ, ее подтипов, подразделение на первичную и вторичную ФМ основаны, главным образом, на феноменологическом подходе, без учета взаимосвязи и общности патогенетических механизмов развития заболевания [Giesecke T. et al., 2004; Thieme K. et al., 2004; Müller W. et al., 2007; Wolfe F. & Häuser W., 2011, Häuser W. et al., 2015].

Своеобразным консенсусом в этом плане, по-видимому, можно считать условное рассмотрение некоторыми исследователями ФМ как заболевания функционально-соматического характера [Goldenberg D.L. et al., 2011; Joustra M.L. et al., 2015].

Существующее разночтение в вопросах определения природы ФМ является результатом многообразия спектра сопряженных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ФМ, среди которых, согласно современным представлениям, ведущим звеном

является дезорганизация механизмов модуляции боли как результат развития центральной сенситизации, для поддержания которой необходимо лишь незначительное дополнительное поступление ноцицептивных импульсов [Desmeules J.A. et al., 2003; Williams D.A. & Clauw D.J., 2009; Burgmer M. et al., 2011; Kamping S. et al., 2013; Staud R., 2012].

Установлено, что в основе механизмов центральной сенситизации лежит дисфункция системы нейротрансмитеров и популяции их рецепторов, включая моноаминергические [Becker S. & Schweinhardt P., 2012; Maletic V. & Raison C.L., 2009; Paul-Savoie E. et al., 2012] и глутаматергические структуры [Fayed N. et al., 2010; Valdés M. et al., 2010], модулятор сенситизации – субстанцию Р [Harris R.E. et al., 2009; Behm F.G. et al., 2012], а также дефицит эндогенных антиноцицептивных систем [Wagner M.S., 2014; Baron E.P., 2015], при этом, предпринимается попытка интеграции периферических и центральных механизмов патогенеза ФМ в единую теорию [Yunus M.B., 2007; Behm F.G. et al., 2012; Blankfield A., 2012].

К числу факторов, рассматриваемых различными исследователями в качестве причины, триггера или фактора риска развития ФМ является стресс, сопровождающийся развитием расстройств со стороны иммуно-нейроэндокринной системы и патологический ответ на стрессогенные факторы, при этом, особенно подчеркивается роль психоэмоционального стресса [Williams D.A. & Clauw D.J., 2009; Alok R. et al., 2011; Cordero M.D., 2011; Schweinhardt P. et al., 2012; Thiagarajah A.S. et al., 2014]. Установлено, что психологический дистресс в сочетании с эскалацией боли может способствовать развитию "катастрофизации" [Malin K. & Littlejohn G.O., 2012; Vural M. et al., 2014], усугублению процессов центральной гиперсенситизации и амплификации аффективных расстройств и, в первую очередь, депрессии [Gracely R.H. et al., 2004; Edwards R.R. et al., 2006; Rodero B. et al., 2010], коррелирующих с прогрессирующим снижением уровня качества жизни и социальной дезадаптацией пациентов [Borsbo B. et al., 2008].

Представленные данные, подчеркивающие приоритетность проблемы изучения различных аспектов ФМ, ее медико-социальную значимость, актуальность для практического здравоохранения и, в целом, системы охраны общественного здоровья послужили основанием и предпосылками для проведения настоящего исследования.

1.2. Программно-целевая установка

Цель и задачи исследования

Цель работы – изучение патогенетических особенностей и диагностических критериев как основы для эффективного менеджмента фибромиалгии.

В соответствии с целью, были сформулированы следующие **задачи**:

- изучить степень выраженности основных клинических симптомов фибромиалгии и особенности их взаимосвязи в зависимости от продолжительности заболевания;
- выявить наиболее информативные маркеры иммуно-гормональных показателей крови, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы, инфраструктуру их взаимосвязей и характером ассоциирования с клиническими проявлениями фибромиалгии;
- оценить уровень физического и психического компонентов качества жизни больных и характер их взаимосвязи с симптомами фибромиалгии;
- подвергнуть анализу особенности клинических проявлений и их взаимосвязи с тиреоидными иммуно-гормональными показателями сыворотки крови при фибромиалгии, коморбидной с вирусом Эпштейн–Барр;
- выявить роль боли, расстройств сна, продолжительности заболевания, тиреоидных иммуно-гормональных показателей как факторов риска развития большой депрессии у больных фибромиалгией;
- определить уровень гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ и его взаимосвязь с депрессией и другими клиническими и иммуно-гормональными показателями щитовидной железы;
- на основании изучения патогенетических особенностей и диагностических критериев разработать доказательную базу для осуществления эффективного менеджмента фибромиалгии.

Научная новизна исследования:

Впервые комплексно изучена и представлена количественная характеристика основного паттерна диагностических критериев ФМ, включая боль, расстройства сна и депрессию; и их взаимосвязь с гуморальными показателями гомеостаза организма, включая состояние щитовидной железы, гомоцистеина и наличие инфицирования вирусом Эпштейн-Барр, как потенциальных целей терапевтического менеджмента ФМ в практике семейного врача.

Новизна полученных данных:

- выявлены особенности трансформации инфраструктуры взаимосвязи клинических проявлений ФМ в зависимости от характера триггеров и факторов риска, возраста, пола, продолжительности заболевания и его коморбидности с вирусом Эпштейн-Барр;
- установлено, что взаимосвязь ведущих клинических симптомов при ФМ характеризуется наличием выраженной положительной корреляции боли с депрессией и отрицательной – с показателем нарушений сна; с ростом продолжительности заболевания отмечается эскалация боли и депрессии с редукцией степени выраженности расстройств сна;
- выявлено, что характерной особенностью больных ФМ является выраженное снижение уровня качества жизни (КЖ), являющееся следствием пониженного уровня его физического и психического компонентов;
- на основании данных изучения биомаркеров, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы и многомерного анализа инфраструктуры их взаимосвязи, получены доказательства о роли тиреоидной гипофункции как триггере ФМ, что проявляется в виде устойчивой интеркорреляции уровня антител к основным тиреоидным антигенам: тиреоглобулину (АТГ) и тиреопероксидазе (А-ТПО) и, в целом, взаимосвязи иммуно-гормональных показателей с симптомами ФМ;
- установлено, что выраженность и характер ассоциирования клинических симптомов у больных ФМ при наличии вируса Эпштейн-Барр (EBV) не изменяется, а конструкт

тиреоидных иммуно-гормональных показателей трансформируется, что проявляется и в виде нивелирования корреляционной связи АТГ с А-ТПО;

➤ повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ может быть рассмотрен в качестве относительного фактора риска катастрофизации, в виде развития большой депрессии, эскалации боли и расстройств сна, а также триггера и/или модулятора трансформации факторного распределения тиреоидных иммуно-гормональных показателей;

➤ изучение возрастных особенностей ФМ, включая основные симптомы заболевания и результаты биохимических и иммунологических исследований, свидетельствует, что в обследованных возрастных группах пациентов существенных межгрупповых различий качественного характера или четких проявлений возраст-зависимой эскалации выраженности основных клинических проявлений ФМ не выявлено;

➤ среди гендерных особенностей, настораживающим фактом является доминирующее превалирование частоты выявления большой депрессии среди больных ФМ женского пола, без наличия гендерных различий в корреляции депрессии с болью, иммуно-гормональными показателями и уровнем гомоцистеина в сыворотки крови;

➤ при интегральной оценке полученных данных обращает на себя внимание вариативность характера ассоциирования ведущих клинических симптомов ФМ, трансформация инфраструктуры тиреоидных иммуно-гормональных маркеров при различных проявлениях модуляторной роли гомоцистеина, за исключением двух акцентированных бинарных связей, это "боль–депрессия" и "антитиреоглобулин–антитиреопероксидаза".

Практическая значимость результатов исследования.

Полученные данные и выявленные закономерности могут иметь решающее значение при их использовании в качестве доказательной базы для раннего уточнения диагноза и разработки стратегии эффективного менеджмента ФМ с учетом патогенетически детерминированных особенностей полиморфизма ее клинических проявлений, роли триггеров, факторов риска и коморбидности.

Подобный подход созвучен с принципами и критериями современной персонализированной медицины, особенно в плане возможности выявления мишеней для таргетной и, в

целом, рациональной комплексной терапии такой малоизученной соматоформной патологии, как ФМ.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И МЕНЕДЖМЕНТ ФИБРОМИАЛГИИ

Синдром фибромиалгии – это хронический болевой синдром, характеризующийся генерализованной болью, наличием тендерных зон (небольших участков болезненности, локализующихся в различных областях тела), нарушением сна и выраженной утомляемостью. В общей популяции больных с хронической распространенной болью ФМ занимает исключительное положение, поражающее от 2% до 5% общей популяции в США, и значительно чаще диагностируется у женщин (7:1) [Baldry P.E., 2001; Wolfe F. & Häuser W., 2011; Kingsley JD, 2012; Arnold L.M. et al, 2012].

The prevalence of fibromyalgia in the general population

Study	Country	Patients, n	Age range, years	Prevalence estimate, %		
				Overall	Female	Male
White P. et al.	Canada	3395	18+	3.3	4.9	1.6
Wolfe F. et al.	United States	3006	18+	2	3.4	0.5
Lindell L. et al.	Sweden	2425	20-74	1.3	4.4	0
Prescott E. et al.	Denmark	1219	18-79	0.66	1.25	N/A
Farooqi A. et al.	Pakistan	1997	15+	1.5	N/A	N/A
N/A—nonapplicable.						

Репринт из статьи: Neumann L., Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia.
// Curr. Pain Headach. Rep. 2003. Vol.7. P.362-363.

Значительное увеличение числа больных с различными персистирующими болевыми синдромами, определенные успехи в диагностике и менеджменте ФМ, а также выраженный интерес к проблеме боли со стороны медицинского сообщества, придают ФМ характер приоритетной медико-социальной проблемы. Подтверждением является множество международных и национальных ассоциаций по фибромиалгии и боли.

Так, в США в настоящее время созданы следующие ассоциации: "National Fibromyalgia Research Association" (NFRA), "American Fibromyalgia Syndrome Association" (AFSA), "National Fibromyalgia & Chronic Pain Association" (NFMCPA). В рамках Евросоюза функционирует

"European Network of Fibromyalgia Associations" (*ENFA*), а также ряд национальных ассоциаций по фибромиалгии, включая "Fibromyalgia Association UK" (*FMA UK*) и др.

При рассмотрении известных клинических симптомов становится очевидным, что ФМ – комплексная проблема, более сложная, чем просто мышечная боль. Наличие множества клинических симптомов, не имеющих в своей основе морфологических, биохимических и других нарушений, позволяет говорить о ФМ как о соматоформном нарушении [Winfield J.B., 2001]. Симптомы, имеющие место при соматоформных расстройствах, не являются намеренными, то есть человек, не ощущает и не контролирует их возникновение. Кроме того, существуют многочисленные доказательства снижения порога болевой чувствительности у пациентов с ФМ. Одновременно с использованием различных методов нейросенсорного тестирования выявлено, что механическая аллодиния у пациентов с ФМ не ограничивается тендерными точками и имеет распространенный характер [Blankfield A., 2012]. В настоящее время возрастает число приверженцев рассмотрения ФМ в качестве функционально-соматической патологии [Goldenberg D.L. et al., 2011; Joustra M.L. et al., 2015].

1.1. Диагностические критерии.

Интерес к синдрому диффузных мышечно-скелетных болей возрос после ряда публикаций, указывающих на наличие явной связи между болезненными точками ("*tender points*") на туловище и конечностях и нарушением сна, в основном редукцией его глубоких фаз [Smythe H.A., Moldofsky H., 1978]. Критерии диагностики ФМ, впервые предложенные Н. Smythe (1986) и основанные на локализации характерных болевых точек, значительно расширили знания в данной области. Указанные критерии включали следующие параметры: широко распространенный болевой синдром в течение более 3 мес., локальные болезненные точки – от 12 до 14, нарушение сна с утренней утомленностью и мышечной скованностью; отсутствие изменений лабораторных показателей, отсутствие антинуклеарных антител, мышечных энзимов; нормальные рентгенограммы.

Однако, лишь после публикации М. Yunus et al. (1981) о диагностических критериях заболевания, термин фибромиалгия прочно закрепился в литературе, причем на этом этапе указанные авторы разделили ФМ на первичную и вторичную.

Первичная ФМ представляет собой изолированную форму заболевания, развивается в отсутствие сопутствующих факторов в отличие от вторичной, накладывающейся на другое состояние с выраженным болевым синдромом. На вторичную ФМ, как правило, указывает определенный анамнез: наличие травм, ревматических либо неревматических факторов [Smythe H., 1986]. Исходя из данного подхода, М.В. Yunus & А.Т. Masi (1985) была предпринята попытка выделения обязательных, основных и дополнительных критериев первичной ФМ: 1) обязательные критерии: генерализованная болезненность, боли или скованность, по крайней мере, в 3 анатомических зонах в течение 3 и более месяцев; отсутствие других причин первичной ФМ (по данным клиничко-лабораторных и рентгенологических исследований), 2) основные критерии: наличие, по крайней мере, 5 болезненных точек, 3) дополнительные критерии: связь симптомов с физической активностью и погодными факторами; усиление симптомов под влиянием волнений и стрессоров; общая усталость; генерализованная слабость или утомляемость; хроническая головная боль; синдром раздраженной толстой кишки; субъективные ощущения припухлости суставов и мышц; субъективные ощущения онемения в них. [Fors E.A. & Sexton H., 2002].

В 1990 году Американская коллегия ревматологии (ACR) опубликовала диагностические критерии фибромиалгии, включающие хроническую диффузную боль (длительность более 3 мес.) и механическую аллодинию, по крайней мере, в 11 из 18 возможных тендерных точек [Wolfe F. et al., 1990]. Большинство болезненных точек локализованы в местах прикрепления сухожилий и не сочетаются с патологическим изменением тканей в этих зонах. Локализация тендерных точек представлена на рис.1.1.



Рис.1.1. Тендерные точки при ФМ.

Кроме скелетно-мышечной боли и механической аллодинии, большинство пациентов с ФМ также предъявляют жалобы на вегетативные расстройства, бессоницу, утомляемость и признаки дистресса [Price D.D. & Staud R., 2005; Kingsley J.D., 2012].

К современным клиническим критериям диагностики ФМ относятся:

- хроническая диффузная боль продолжительностью более 3 месяцев (в верхней и нижней части тела и внизу спины) с наличием, по крайней мере, 11 из 18 возможных тендерных точек;
- бессоница, утомляемость и стресс;
- патологический ответ гипоталамо-гипофизарной системы на стресс;
- сочетание с большой депрессией;
- сочетание с другими хроническими болевыми и вегетативными синдромами, такими как синдром хронической усталости, головные боли напряжения, мигрень, синдром раздраженного кишечника, люмбалгии, и др.

Детальный анализ современных критериев диагностики ФМ представлен в обзоре Christley Y. et al. [2012].

1.2. Механизмы центральной сенситизации

Патогенез фибромиалгии ФМ по настоящее время остается недостаточно изученным. Согласно современным представлениям, мышечная боль при фибромиалгии обусловлена механизмами центральной сенситизации [Price D.D. & Staud R., 2005]. У пациентов с ФМ имеется патологическое усиление болевых ощущений, они высокочувствительны к болевым и неболевым раздражителям (прикосновение, тепло, холод), химическим агентам [Baldry P.E., 2001]. Необходимо отметить, что гиперчувствительность у этих пациентов проявляется не только к боли, но и к свету, звукам и запахам. Причина повышенной чувствительности у пациентов с ФМ неизвестна, хотя в ряде исследований обнаружены расстройства механизма перцепции болевых импульсов в ЦНС [Staud R. & Rodriguez M.E., 2006; Guymer E. & Littlejohn G., 2010; Becker S. & Schweinhardt P., 2012].

При проведении большинства из этих исследований у пациентов с ФМ были обнаружены признаки центральной сенситизации, указывающие на снижение порога возбудимости ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и соответствующих структурах головного мозга [Staud R, 2004; Mease P, 2005].

Доказано, что для появления боли у пациентов с ФМ требуется поступление ноцицептивных импульсов с периферии, и подтверждением центральной сенситизации служит тот факт, что даже очень небольшой постоянный приток ноцицептивных сигналов с периферии достаточен для поддержания сенситизированного состояния и хронической боли [Becker S. & Schweinhardt P., 2012; Paul-Savoie E. et al., 2012].

Особый интерес к ФМ проявился в последние 10-15 лет в связи как с более частой диагностикой, так и с открытием клинических, биохимических и нейрофизиологических особенностей ФМ [Baldry P.E., 2001; Mease P., 2005; Behm F.G. et al, 2012; Blankfield A., 2012; Paul-Savoie E. et al, 2012; Staud R., 2012].

Установлено, что периферическая сенситизация, возникающая после повреждения тканей, является важнейшим фактором развития боли и может играть существенную роль в формировании боли при ФМ. Указанная форма сенситизации связана с изменением свойств первичных ноцицептивных афферентных волокон [Banic B. et al. 2004; Marchand S., 2008; Staud R., 2010], вплоть до развития нейропатии как следствие поражений афферентных волокон в коже [Uceyler N. et al., 2013], в то время как для центральной сенситизации требуются функциональные изменения в ЦНС [Staud R., 2004; 2012; Staud R. & Rodriguez M.E. 2006; Becker S. & Schweinhardt P., 2012].

Центральная сенситизация проявляется в виде следующих признаков:

- ✓ повышение возбудимости нейронов спинного мозга после повреждения;
- ✓ увеличение рецептивных полей этих нейронов;
- ✓ снижение порога болевой чувствительности;
- ✓ появление новых афферентных входов;
- ✓ развитие дисфункции нейромедиаторных систем при фибромиалгии.

У пациентов с центральной сенситизацией, как и у пациентов с ФМ, усилена болевая чувствительность [Staud R., 2004; Williams D.A. & Clauw D.J., 2009], в основе которой ле-

жит дезорганизация механизмов модуляции боли, сенситизация и недостаточность антиноцицептивных систем [Desmeules J.A. et al., 2003; Price D.D. & Staud R., 2005; Staud R., 2010; Burgmer M. et al., 2011; Kamping S. et al., 2013].

Гиперчувствительность распространяется на неповрежденные зоны и боль становится распространенной вследствие снижения порога активации механорецепторов, которые в нормальных условиях не участвуют в процессах передачи болевых сигналов [Becker S. & Schweinhardt P., 2012]. При повреждении тканей может возникнуть не только боль, но и произойти расширение рецептивных полей нейронов задних рогов спинного мозга и развиться центральная сенситизация [Woolf C.J., 2004].

Когда у пациентов с хронической болью возникает центральная сенситизация, для поддержания этого состояния необходимо лишь очень небольшое дополнительное поступление ноцицептивных импульсов [Staud R., 2012]. В этих условиях, даже обычная повседневная активность пациента может вносить вклад в сохранение клинических проявлений хронического болевого синдрома [Williams D.A. & Clauw D.J., 2009].

Кроме того, при ФМ замедлено обратное развитие болевых ощущений, поэтому не следует ожидать быстрого изменения уровня боли во время короткого курса терапии. Выявлено, что многие анальгетики не оказывают влияние на процессы центральной сенситизации, а некоторые из них, включая опиоидные, поддерживают или даже усугубляют проявления центральной сенситизации [Staud R., 2012; Wolfe F. et al., 2013]. Необходимо отметить, что на современном этапе изучения ФМ предпринимается попытка интеграции периферических и центральных механизмов в единую теорию [Yunus M.B., 2007; Behm F.G. et al., 2012; Blankfield A., 2012].

Интенсивное изучение роли дисфункции центральных нейромедиаторных систем позволило выявить ряд новых фактов, в значительной степени расширяющих существующие представления о роли расстройств метаболизма моноаминергических трансмитеров в механизмах центральной сенситизации при ФМ.

Так, выявлена центральная роль дефицита допамина и гипофункции D2-допаминовых рецепторов в механизмах развития гипералгезии и депрессии при ФМ [Malt E.A. et al., 2003; Wood P.B., et al., 2007; Maletic V. & Raison C.L., 2009].

При ФМ обнаружена ассоциированность боли с полиморфизмом генов переносчиков серотонина, допамина и норадреналина в центральных синаптических структурах; выявлена роль расстройств симпатической нервной системы в патогенезе центральной сенситизации при ФМ [Buskila D. & Cohen H., 2007; Wood P.B. et al., 2007; Cohen H. et al., 2002, 2009; Littlejohn G., 2010; Martínez-Martínez L.A. et al., 2014].

Обращает на себя внимание, что в ликворе больных ФМ выявлена повышенная концентрации субстанции P, рассматриваемой в качестве одного из ведущих модуляторов центральной сенситизации [Russell I.J. et al., 1994; Harris R.E. et al., 2009; Behm F.G. et al., 2012].

Доказательством участия глутамата в механизмах центральной сенситизации и генеза боли является выявление повышенного содержания эксайтотоксического глутамата и гиперчувствительность популяции его NMDA-рецепторов в базальных ядрах головного мозга [Harris R.E. et al., 2009; Fayed N. et al., 2010; Valdés M. et al., 2010].

Заслуживают внимание результаты исследований по изучению состояния различных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы при ФМ. Полученные в этом направлении данные свидетельствуют, что при ФМ отмечается снижение содержания эндогенных опиатов и уменьшение популяции μ -опиоидных рецепторов в ЦНС [Julien N. et al., 2005; Harris R.E. et al., 2007], как и дисрегуляция δ -опиоидных рецепторов [Salemi S. et al., 2007].

Методом радиоиммунного анализа в ликворе больных ФМ выявлено повышенное содержание опиоидных пептидов и, в частности, метэнкефалина (MEAP) [Baraniuk J.N. et al., 2011].

Выявлен феномен дефицита эндоканнабиноидов при ФМ [Russo E., 2004; Pacher P. et al., 2006; Smith S.C. & Wagner M.S., 2014; Baron E.P., 2015]. Доказана роль расстройств эндованилоидной системы и, в особенности, активируемых капсаицином TRPV1 – ванилоидных рецепторов, играющих важную роль в восприятии и модуляции ноцицептивной информации и механизмах развития гипералгезии и аллодинии [Tominaga et al., 2001; Southall et al., 2003; Zhang et al., 2005]

Указанные данные представляют существенный интерес, учитывая, что агонист TRPV1-рецепторов – капсаицин в настоящее время используется в терапии ФМ [Casanueva B. et al., 2013].

Подобный анализ о роли дисфункции системы нейротрансмитеров, эндогенных опиоидов и субстанции Р в центральной сенситизации представлен в обзоре S. Becker, P. Schweinhardt (2012).

Стресс как причина фибромиалгии. Некоторые исследователи рассматривают ФМ как стресс-обусловленное заболевание, сопровождающееся расстройством гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГТАС) и симпато-адреналовой системы [Adler G.K. & Geenen R., 2005; Van Houdenhove B. & Luyten P., 2006; Manuel M.L, 2007; Martinez-Lavin M., 2007; Tanriverdi F. et al., 2007; Williams D.A., Clauw D.J., 2009; Thiagarajah A.S. et al., 2014].

Полученные в указанном аспекте данные свидетельствуют, что стресс повышает риск развития ФМ, при этом существенное значение имеют такие предиспозиционные факторы как пол и генетическая предрасположенность [Staud R., 2007]. Выявлены нейроэндокринные корреляты психологического стресса при ФМ [Gupta A. & Silman A.J., 2004].

Установлено, что у больных с ФМ уровень боли ассоциирован с концентрацией кортикотропин-рилизинг гормона в СМЖ [McLean S.A. et al., 2006]. Разработана структурная модель роли стресса в эволюции прогрессирования ФМ [González-Ramírez M.T. et al., 2011].

Наследственная и семейная предрасположенность. В последние годы, с ростом интереса к ФМ со стороны многих исследователей, появляется всё больше свидетельств роли наследственной предрасположенности в развитии ФМ, хотя эти данные носят в большей степени описательный характер и не могут считаться достоверными. Результаты нескольких ретро- и проспективных исследований предполагают, что у родственников пациентов с ФМ это заболевание встречается с большей частотой, чем в большей популяции [McBeth J. et al., 1999; Arnold L.M. et al., 2004]. В то же время выявлены кандидаты в генетические факторы риска ФМ, которые при дальнейшем изучении могут служить в качестве мишеней фармакотерапии [Smith S.B. et al., 2012].

У членов семей пациентов с ФМ также с большей частотой наблюдаются различные заболевания, ассоциированные с ФМ, включая синдром раздраженного кишечника, синдром хронической усталости, мигрень и расстройства настроения [Yunus M.B. & Masi A.T., 1985]. Многие из указанных сопутствующих заболеваний, включая головные боли напряжения, мигрень и большое депрессивное расстройство, также характеризуются семейной предрасположенностью [Arnold L.M. et al., 2004]. Кроме того, количество чувствительных

или тендерных точек при семейной предрасположенности значительно превышает их число, предусмотренное диагностическими критериями (11 из 18) [McBeth J. et al, 1999; Malin K., Littlejohn G.O., 2012].

Семейные случаи ФМ с предрасположенностью к развитию большой депрессии дают основание рассматривать ФМ в качестве стресс-индуцированной патологии [Buskila D. et al., 1996; Hudson J.I. et al., 2004 Buskila D. & Neumann L., 2005; Ablin J. et al., 2008; Fitzcharles M-A. et al., 2012].

Провоцирующие факторы (триггеры). Дебют ФМ часто связан с действием определенных провоцирующих факторов [Baldry P.E., 2001]. Как и при многих других заболеваниях, появление симптомов ФМ возможно у генетически предрасположенных лиц при воздействии некоторых провоцирующих факторов внешней среды [Goldberg R.T. et al., 1999]. Большинство пусковых факторов у пациентов с ФМ могут рассматриваться как "стрессорные" факторы и включают травмы, инфекции, эмоциональный дистресс, эндокринные расстройства и активацию иммунной системы, иногда приводящую к развитию аутоиммунных заболеваний [McBeth J. et al., 1999]. Результатом действия указанных "стрессорных" факторов может являться интенсивная боль, снижение качества жизни, эмоциональный дистресс, снижение уровня физической активности пациентов, и даже инвалидизация [Schweinhardt P. et al., 2012].

Наиболее достоверные доказательства, указывающие на связь между травмой и симптомами ФМ, были получены при ретро- и проспективных исследованиях, которые рассматривали взрослых пациентов с травмой шеи. По сравнению с переломами нижних конечностей и повреждением голеностопных суставов, у взрослых пациентов при травме шеи риск ФМ в течение года после травмы был повышен в 10 раз [McBeth J. et al, 1999; Baldry P.E., 2001]. Кроме того, дополнительные доказательства существования связи между травмой и ФМ включают посттравматические нарушения сна, локальный очаг повреждения, как источник хронической дистальной региональной боли и современные доказательства значительной распространенности неопластических процессов при ФМ [Goldberg R.T. et al., 1999]. Особенности хронической боли после травмы шеи требуют решения ряда важных вопросов о влиянии локализации повреждения на отдаленный исход травмы. Факт, что отдаленный исход при травме шеи и травме головы может быть различным, не вызывает сомнения. Существуют достоверные данные, указывающие на различия болевой

чувствительности в различных частях тела. Например, порог болевой чувствительности при действии механических раздражителей в области шеи и верхней части грудной клетки ниже, чем в нижних конечностях, кроме того, имеются значительные индивидуальные и половые различия [Baldry P.E., 2001; Staud R., 2004]. Тем не менее, вопрос взаимосвязи травмы и ФМ требует дальнейшего изучения.

Патологический ответ на действие стрессовых факторов. Биологический ответ на действие стрессорных факторов предсказуем и у животных, и у человека. Показано, что события, которые воспринимаются как неизбежные и неустранимые или возникают неожиданно, вызывают наиболее сильный негативный ответ [Gracely R.H. et al., 2012]. Этот факт может объяснить, почему у жертв дорожно-транспортного происшествия частота развития ФМ значительно выше, чем у виновников происшествия, также получивших травму. Кроме того, воздействие стрессорных факторов в раннем возрасте может оказывать стойкое и выраженное влияние на формирование биологического ответа на боль и стресс в более старшем возрасте [Goldberg R.T. et al., 1999; Staud R., 2004; Gracely R.H. et al., 2012]. Этим может объяснить более высокую частоту встречаемости травм в детском возрасте среди пациентов, у которых в более старшем возрасте развивается хронический болевой синдром [McBeth J. et al., 1999; Malin K. & Littlejohn G.O., 2012].

Посттравматическое стрессовое расстройство. При детальном рассмотрении анамнестических данных больных с ФМ в США и в Израиле было обнаружено, что более 50% пациентов страдают от посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). По сравнению с распространенностью ПТСР в общей популяции (6%), распространенность ПТСР у пациентов с ФМ значительно выше и достигает показателей, сходных с таковыми у ветеранов войн и пострадавших при природных катастрофах или дорожно-транспортных происшествиях [Gracely R.H. et al., 2012]. ПТСР часто развивается после однократного травматического события и характеризуется поведенческими, эмоциональными, функциональными и физиологическими нарушениями. Травматическое событие, ставшее причиной ПТСР, обычно воспринимается пациентом как представляющее угрозу для его жизни и здоровья и может вызвать выраженные эмоциональные реакции, включая ужас, беспомощность или сильный страх. Психологические симптомы ПТСР включают повтор-

ное переживание травматического события, реакцию избегания и повышение возбуждения [Williams D.A. & Clauw D.J., 2009].

Было доказано, что переживание травмы сопровождается усилением соматических и физических жалоб, включая боль [McBeth J. et al., 1999]. Не удивительно, что частота ФМ повышена у пациентов с ПТСР (21%); комбинация ПТСР и ФМ часто сопровождается более высокими показателями выраженности боли, эмоционального дистресса и функциональных нарушений [Goldberg R.T. et al., 1999]. Однако, как и в отношении некоторых других заболеваний, неизвестно, является ли ПТСР причиной или следствием ФМ [Baldry P.E., 2001; Dell'Osso L. et al., 2011; Jiao B.J. et al., 2015].

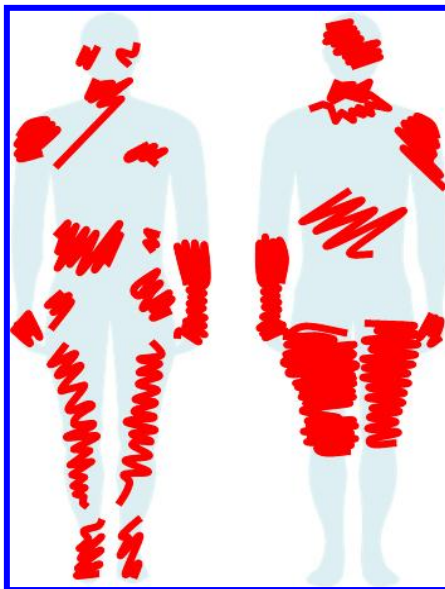
Аффективные расстройства. Исследования подтверждают, что ФМ и большое депрессивное расстройство являются коморбидными состояниями. Результаты обследования членов семей пациентов с ФМ подтверждают гипотезу о существовании общих, генетически опосредованных факторов риска для развития ФМ и большой депрессии [Maletic V. & Raison C.L., 2009; Marangell L.B. et al., 2011; Schweinhardt P. et al, 2012].

Клинические проявления. Как было многократно сказано выше, фибромиалгия – клинический синдром распространенной скелетно-мышечной боли. Специфичность диагностических критериев для ФМ, разработанных ACR в 1990 году, составляет 85%, однако это не означает, что ФМ имеет место только у пациентов, отвечающих этим критериям.

В клинической практике ФМ следует предполагать у всех пациентов с распространенной болью и тендерными точками и не имеющих структурных изменений или воспалительного процесса в тканях. Однако, подобно многим хроническим болевым синдромам, ФМ приобретает существенное клиническое значение вследствие выраженных функциональных или аффективных нарушений. Именно в критический момент люди, страдающие ФМ, часто впервые обращаются к врачу [Goldberg R.T. et al., 1999].

Жалобы и объективные симптомы. Наиболее важным симптомом, указывающим на фибромиалгию, является распространенная хроническая скелетно-мышечная боль неизвестной этиологии, которая приводит к функциональным нарушениям и дистрессу [Baldry P.E., 2001].

Боль отмечается в различных частях тела, последовательно или одновременно, возникает с различными временными интервалами, считается хронической, если она



сохраняется, по крайней мере, на протяжении 3-х месяцев. Необходимо особо отметить, что боль может иметь мигрирующий характер, меняться по локализации и интенсивности (рис.1.2).

*Рис.1.2. Локализация болевых ощущений у пациента с ФМ, сзади и спереди.
При детальном рассмотрении заметно значительное отличие
отобщепринятых схем с тендерными точками.*

Среди других симптомов характерны:

- бессоница и повышенная утомляемость;
- механическая аллодиния (тендерные точки);
- центральная сенситизация;
- повышение активности структур головного мозга, связанных с анализом болевых сигналов (выявляется при помощи функциональной МРТ);
- патологический ответ гипоталамо-гипофизарной системы на стресс;
- нарушение функций вегетативной нервной системы (патологическая вариабельность частоты сердечных сокращений, гипотензия, опосредованная нейрогенными механизмами).

Помимо хронической распространенной боли, у пациентов с ФМ должны выявляться признаки распространенной болезненности при пальпации. Для оценки механической ал-

лодинии проводится исследование так называемых тендерных точек, локализованных в местах прикрепления сухожилий (см. рис.1.1), с локализацией 18 тендерных точек, при помощи алгометра или путем надавливания на них большим пальцем руки. Тендерная точка определяется, если порог болевой чувствительности достигается при воздействии на эти точки силой меньшей или равной 4 кг, или если при давлении большим пальцем на область предполагаемой тендерной точки боль появляется в тот момент или еще до того, как ноготь большого пальца побелеет.

Диагностика фибромиалгии.

Лабораторные исследования. Специфичные изменения при лабораторных исследованиях у пациентов с ФМ не обнаружены. В трех различных исследованиях сообщалось, что у пациентов с ФМ повышен уровень субстанции Р (более чем в 3 раза), а также фактора роста нервов в спинномозговой жидкости. Напротив, концентрация серотонина и норадреналина в СМЖ пациентов с ФМ была снижена [Becker S., Schweinhardt P., 2012]. Других отклонений от нормы при лабораторном исследовании у пациентов с ФМ не выявлено. Исследование функции щитовидной железы, включая определение уровня ТТГ и свободного Т3, помогает исключить заболевание щитовидной железы. Так как ФМ следует дифференцировать с воспалительными и метаболическими миопатиями, целесообразно определение уровня креатининкиназы и альдолазы. В группах высокого риска обязательно должны исключаться хронические инфекции: туберкулез, ВИЧ, гепатиты В и С. К лабораторным исследованиям, диагностическая ценность которых при ФМ окончательно не доказана, относятся выявление аутоантител, антител к полимерам, вирусу Эпштейн–Барр, возбудителю болезни Лайма, дрожжевым грибкам и серотонину [Baldry P.E, 2001].

Методы визуализации. Методы нейровизуализации головного мозга у пациентов с фибромиалгией не выявляют структурных изменений, поэтому наиболее подходящим методом нейровизуализации является функциональная МРТ, которая позволяет обнаружить усиление активации зон мозга, ответственных за восприятие болевых ощущений у пациентов с ФМ [Staud R., 2011; Robinson M.E. et al, 2011; Gopinath K. et al, 2012].

У пациентов с предполагаемым рассеяным склерозом применение методов нейровизуализации необходимо для подтверждения диагноза. Рентгенологическое исследование по-

звоночника и суставов, в области которых ощущается боль, может способствовать идентификации главных генераторов боли, таких как остеоартрит или артрит воспалительной природы [Gracely R.H. & Ambrose K.R., 2011].

Селективные диагностические тесты. Методы сенсорного количественного тестирования с использованием механических, термических и электрических раздражителей, действующих на кожу и мышцы, позволяют выявить у пациентов с ФМ признаки гипералгезии, аллодинии и центральной сенситизации [Robinson M.E. et al., 2011]. Более точную информацию у больных с ФМ об изменениях, вызванных центральной сенситизацией, можно получить при регистрации феномена «взвинчивания» и ноцицептивного флексорного (R-III) рефлекса [Staud R., 2008; Pfau D.B. et al., 2011].

Специальные методы исследования. Кроме мануальной пальпации тендерных точек, с клинической точки зрения целесообразно попросить пациента заполнить специальную "карту боли". Количество болевых зон, заштрихованных пациентом на схеме тела, напрямую связано с выраженностью боли и может иметь важное значение [Malin K. & Littlejohn G.O., 2012]. Измерение боли может производиться при помощи различных шкал. Визуальная аналоговая шкала имеет преимущества над цифровой шкалой, так как имеет более детальную шкалу для измерения боли [Price D.D. et al., 2008]. Кроме того, для выявления симптомов большой депрессии должны использоваться валидированные опросники, такой как опросник депрессии Бека [Beck A.T. et al., 1996].

1.3. Дифференциальная диагностика.

Многие системные заболевания могут проявляться в виде диффузной боли, напоминающей фибромиалгию, включая миофасциальный болевой синдром, ревматическую полимиалгию, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, воспалительные миопатии, системную красную волчанку, рассеянный склероз и синдром гипермобильности суставов. Кроме того, некоторые инфекционные заболевания, включая гепатит С, болезнь Лайма, инфекцию вызванную вирусом Коксаки тип В, СПИД и парвовирусную инфекцию могут спровоцировать развитие хронической боли. Хотя большинство пациентов с фибромиалгией отмечают почти незаметный дебют боли и повышенной утомляемости, примерно в половине всех случаев хроническая боль дебютирует после травмы. Учитывая результаты крупно-

масштабного эпидемиологического исследования, указывающего на повышение частоты встречаемости онкологических заболеваний у пациентов с распространенной болью, у многих пациентов с ФМ онкопатология должны быть включена в дифференциальный диагноз [Arnold L.M. et al., 2012].

Миофасциальный болевой синдром. Миофасциальная или регионарная скелетно-мышечная боль, часто встречается в клинической практике. Миофасциальный болевой синдром определяется как хронический болевой синдром с наличием триггерных точек в одной или нескольких мышцах или группах мышц. Миофасциальный болевой синдром часто является причиной боли в области шеи, плеча, в нижней части спины и у пациентов с головными болями напряжения. Как и фибромиалгия, указанный синдром встречается чаще у женщин, сопровождаясь ограничением движений, слабостью, дисфункцией вегетативной нервной системы, наличием триггерных точек и отраженных болей [Staud R., 2012].

Триггерные точки представляют собой области локальной механической гипералгезии, которые могут обнаруживаться при миофасциальном болевом синдроме и некоторых других хронических болевых синдромах, включая фибромиалгию, остеоартрит и ревматоидный артрит. Триггерные точки являются зонами повышенной возбудимости в мышцах, которые могут также выявляться в связках, сухожилиях, надкостнице, рубцовой ткани и коже, локализуясь в пальпируемых болезненных мышечных уплотнениях («тугие тяжи»). Пальпация триггерных точек вызывает локальную и отраженную боль, характерную для данной мышцы. При механическом раздражении триггерных точек отмечается сохранение напряжения участков болезненных мышечных уплотнений, но не всей мышцы [Staud R., 2010; 2012]. Триггерные точки часто ассоциируются с локальными подергиваниями мышц, которые могут обнаруживаться при покалывании или пальпации в области болезненных точек. Латентные триггерные точки, будучи аналогичными с активными, хотя при пальпации также болезненны, однако они не связаны со спонтанной болью и не провоцируют появление отраженных болей [Arnold L.M. et al., 2012].

Связь миофасциальной боли с фибромиалгией. Примерно у 70% пациентов с ФМ выявляются тендерные точки. Считается, что тендерная точка отличается от триггерной отсутствием отраженной боли, локальных подергиваний и болезненных уплотнений («тугих тяжей») в мышцах. Чтобы отличить тендерную точку от триггерной, необходимо провести

тщательное физикальное исследование, при этом следует учитывать, что у пациентов с ФМ триггерные точки часто локализуются в зонах болезненных мышечных точек. Этот факт позволяет предположить, что некоторые болезненные мышечные точки у пациентов с ФМ могут в действительности представлять собой триггерные точки [Staud R., 2010].

Выявление триггерных точек у доминирующего большинства пациентов с ФМ доказывает наличие локальных мышечных аномалий при этом хроническом скелетно-мышечном болевом синдроме и, хотя неизвестно являются ли триггерные точки причиной или следствием повреждения мышц, в целом они отражают аномальное сокращение мышечных волокон. Подобное патологическое сокращение мышц может приводить к накоплению лактата, гистамина, серотонина, тахикининов и простагландинов, что может способствовать активации локальных ноцицепторов [Staud R., 2008-2010]. Одновременно, длительное мышечное сокращение может также сопровождаться локальной гипоксемией и истощением энергоресурсов.

Воспалительные заболевания соединительной ткани. У многих пациентов с хроническим артритом (свыше 25%) выявляется хроническая распространенная боль, сходная с болью, наблюдаемую у больных ФМ. Одновременно у этих пациентов могут выявляться также хроническая утомляемость, расстройства памяти и концентрации внимания, а также выраженные изменения настроения. Однако у большинства больных хроническим артритом обнаруживаются признаки воспаления: боль и отечность в области суставов, кожная сыпь и мышечная слабость, изменение лабораторных показателей (увеличение СОЭ, повышение С-реактивного белка в сыворотке крови, признаки анемии, наличие аутоантител – ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду и др. Таким образом, при хроническом болевом синдроме в сочетании с артритом или кожной сыпью может потребоваться подробное клиническое и лабораторное обследование пациентов для исключения воспалительных заболеваний соединительной ткани [Arnold L.M. et al., 2012].

1.4. Принципы эффективного менеджмента

Лечение пациентов с хронической диффузной болью требует индивидуального подхода, который включает профессиональную оценку биопсихо-социальных расстройств,

которые выявляются у большинства пациентов с ФМ. В настоящее время имеется весьма обширная литература, касающаяся различных аспектов медикаментозного и немедикаментозного лечения ФМ, при этом, наряду с рассмотрением эффективности различных методов терапии ФМ, подчеркивается необходимость использования междисциплинарного подхода при выработке, как единой стратегии терапии, так и дифференцированного подхода с учетом причин, триггеров и факторов риска, отягощающих течение заболевания [Sarzi-Puttini P. et al., 2008; de Miquel C.A. et al., 2010; Dussias P. et al., 2010; Arnold L.M. et al., 2012]. В центре внимания исследователей продолжает оставаться проблема выбора методов комплементарной и альтернативной медицины и показаний к их применению в комплексной терапии ФМ [Holdcraft L.C. et al., 2006; Sarac A.J. & Gur A., 2006; Hassett A.L. et al., 2009; Seidel M. F. & Muller W., 2011].

За последние годы был опубликован ряд обзоров, касающихся различных аспектов проблемы ФМ. В частности, заслуживает внимания обзорная статья, посвященная эволюции парадигмы ФМ за последние 20 лет, в которой в аналитическом плане представлены данные, касающиеся механизмов сенситизации при ФМ, роли генетических и эндокринных факторов, психосоциального стресса и физической травмы [Fitzcharles M.A. et al., 2012]. В обзоре S.F. Carville et al. (2008) с позиций доказательной медицины представлены рекомендации по менеджменту и терапии ФМ, основанные на результатах проведенных в 11 Европейских странах 146 исследований, в том числе в 39 плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности фармакологической интервенции (антидепрессанты, анальгетики и др.), в 39 – немедикаментозного лечения, включая кинезо- и когнитивно-поведенческую терапию, обучение и др.

Медикаментозная терапия. Традиционно различают фармакологические и нефармакологические методы лечения ФМ и их различные сочетания [Staud R., 2008; Dussias P. et al., 2010]. К препаратам, которые наиболее эффективны при лечении ФМ, относятся антидепрессанты, миорелаксанты и антиконвульсанты, обладающие широким спектром действия на уровне головного и спинного мозга, включая модулирующее влияние на болевую чувствительность, реализуемую путем коррекции расстройств механизмов функционирования нейротрансмиттерных и эндогенных антиноцицептивных систем ЦНС.

Анализ современных представлений о роли дисфункции системы нейротрансмиттеров, эндогенных опиоидов и субстрата Р в механизмах центральной сенситизации и их рассмотрения в качестве мишеней фармакотерапии больных ФМ представлен в обзоре S. Becker & P. Schweinhardt [2012], рис.1.3.

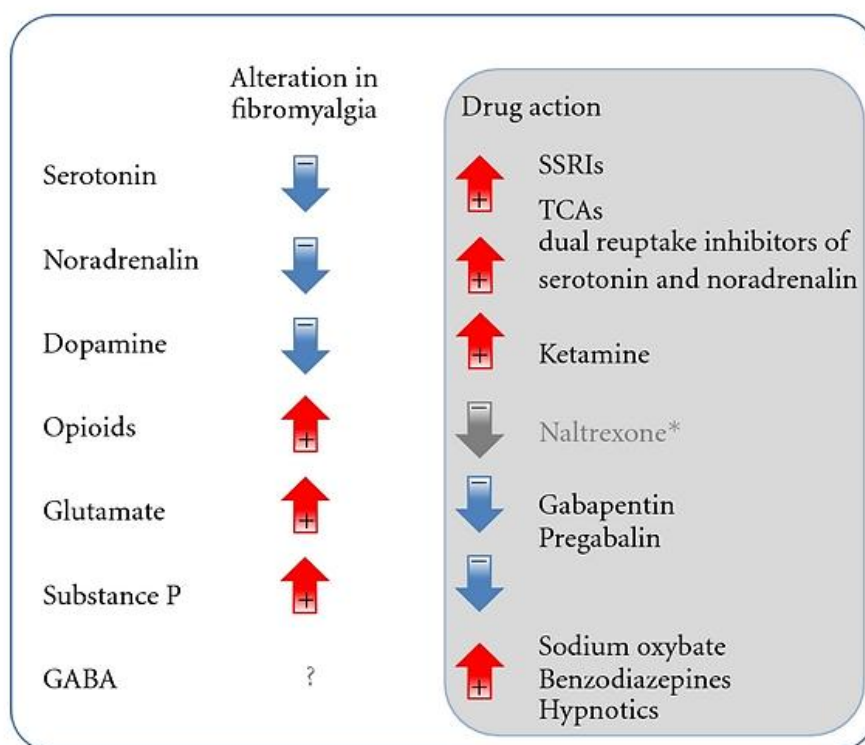


Рис.1.3. Основные мишени фармакологической интервенции при терапии больных ФМ. Репринт из статьи: S. Becker & P. Schweinhardt // Pain Res. Treat. 2012;2012:741-746.

Как следует из представленных данных, имеется достаточно обширный арсенал лекарственных средств различных фармакологических групп, обладающих реальной и потенциальной фармакологической активностью в отношении основных мишеней фармакотерапии ФМ. В то же время, наряду с достаточно широко назначаемыми при терапии ФМ антидепрессантами различных групп и поколений, обращает на себя внимание препарат прегабалин (Pregabalin, Lirica) – анксиолитик с принципиально иным по сравнению с бензодиазепинами или антидепрессантами механизмом действия. Создание прегабалина (аналога ГАМК) и его регистрация со стороны Food and Drug Administration Pregabalin-Pfizer (FDA,USA) [Levien T.L., 2004] явилось продолжением разработок в направлении изыскания селективных средств, влияющих на центральные и периферические механизмы сенситизации и перцепции боли [Chizh B.A. et al., 2007; Tassone D.M. et al., 2007]. Выяв-

лено, что прегабалин имеет высокую аффинность к альфа-2-дельта протеину в центральной нервной системе, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли, включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р, благодаря чему препарат селективно угнетает процессы центральной сенситизации [Fehrenbacher J.C., et al., 2003; Ryu J.H. et al., 2012]. В настоящее время имеются достаточно убедительные доказательства высокой эффективности прегабалина при моно- и комплексной терапии ФМ [Crofford L.J. et al., 2005; Zareba G., 2008; Emir B. et al., 2010; Straube S. et al., 2010; Roth T. et al., 2012].

Наряду с прегабалином в настоящее время проводятся многоцентровые исследования по изучению эффективности использования в терапии ФМ следующих антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (SSNRI): дулоксетина (Duloxetine, Cymbalta), редуцирующего боль при ФМ и периферической нейропатии и минаципрапа (Milnacipran, Savella), проявляющего анальгетическое действие при ФМ преимущественно за счет действия на нейрохимические механизмы центральной сенситизации, а также циклических антидепрессантов [Mease P.J., 2009; Häuser W. et al., 2012; Lee Y.C., 2013]. Имеются доказательства эффективности сочетания фармакотерапии в комплексе с силовыми физическими упражнениями, акупунктурой, гипнотерапией, методом биологической обратной связи, массажем и др. Согласно литературным данным, для лечения ФМ может быть рекомендован поэтапный подход [Dussias P. et al., 2010; Arnold L.M. et al., 2012].

Решающую роль в выборе тактики лечения ФМ играет точное подтверждение диагноза. Необходимо объяснить пациенту и членам его семьи механизм боли, включая важную роль генераторов боли. Это часто уменьшает беспокойство пациента и его родственников по поводу происхождения хронической скелетно-мышечной боли. Необходима идентификация и лечение любых сопутствующих заболеваний, таких как изменения настроения или первичные нарушения сна. Важно направить пациентов с высоким уровнем депрессии или тревоги к психологу или психиатру. Кроме того, часто возникает необходимость включения в программу лечения психотерапии или упражнений на релаксацию для уменьшения стресса. Подробная комплексная терапия наиболее эффективна в лечении боли у пациентов с ФМ [Staud R., 2008; Dussias P. et al., 2010].

Таким образом, оптимальное лечение требует комбинации фармакологических и нефармакологических методов и участия в лечебном процессе врачей различных специальностей. Эффективность других видов лечения, включая изменение диеты, применение пищевых добавок, сульфата магния, фито- и витаминотерапию, не имеет достаточной доказательной базы.

Немедикаментозная терапия

Лечебная физкультура. Общеукрепляющие упражнения являются одним из наиболее эффективных методов лечения ФМ, при этом особо эффективны и хорошо переносятся физические упражнения в бассейне. Кроме того, катание на велосипеде, танцы и ходьба на открытом воздухе значительно уменьшают боль и увеличивают функциональные возможности пациентов с ФМ. Комбинация лечебной физкультуры и методов обучения пациента улучшают физическое и функциональное состояние, общее самочувствие, способствуют уменьшению утомляемости и нормализации сна [Mannerkorpi K., 2005; Busch A.J. et al., 2011; Casale R. et al., 2012; Kayo A.H. et al., 2012; Sanudo B. et al., 2012; Lorente G.D. et al., 2014].

Когнитивно-поведенческая терапия. Существуют доказательства, что психотерапия и поведенческая терапия, особенно когнитивно-поведенческая терапия, эффективны в лечении боли у пациентов с ФМ. Особенно это касается медитации, релаксации и управления стрессом. Многопрофильный подход, включающий обучение пациента, когнитивно-поведенческую терапию, их сочетание в комплексе с физическими упражнениями, оказывает благоприятный эффект на состояние пациента и способствует улучшению самоконтроля, значительному уменьшению боли и улучшению результатов теста с ходьбой.

Важно, что у пациентов, получающих комбинированную терапию, хорошее состояние поддерживается в течение длительного времени [Goldenberg D.L. et al., 1994; Vlaeyen J.W. et al., 1996; Bennett R. & Nelson D., 2006; Thieme K. et al., 2007; Alda M. et al., 2011; Köllner V. et al., 2012].

Другие методы лечения. Эффективными методами лечения больных ФМ являются акупунктура, мануальная и кинезотерапия, включая массаж мягких тканей, вибромассаж тендерных зон, физио- (ультразвук, интерференционные токи), бальнеотерапия и их со-

четания, которые способствуя снижению выраженности болевого синдрома, дают возможность значительно снижать медикаментозную нагрузку на пациента [Mayhew E. & Ernst E., 2007; McVeigh J.G., 2008; Gunnarsdottir T.J. & Peden-McAlpine C., 2010; Dias M.H.P. et al., 2012; Ozkurt S. et al., 2012; Sanudo B. et al., 2012; Deare J.C. et al., 2013; Efrati S. et al., 2015].

Прогноз. Клинические проявления ФМ, будь то легкими или тяжелыми, могут во всех случаях это заболевание часто вызывает значительные психоэмоциональные и медико-социальные проблемы. Примерно 50% пациентов испытывают затруднения или отмечают неспособность выполнения действий, направленных на поддержание ежедневной активности, при этом 30-40% пациентов лишены возможности продолжать работать или вынуждены сменить характер работы. Больные с ФМ лишаются трудоспособности и страдают от социальной изоляции чаще, чем пациенты с другими заболеваниями, сопровождающимися болью и повышенной утомляемостью [Arnold L.M. et al., 2012].

Хотя симптомы ФМ остаются стабильными в течение длительного периода времени, однако результаты нескольких продолжительных исследований указывают, что со временем эскалация боли, большой депрессии с высоким риском суицидальности и резкое снижение физических возможностей прогрессивно ухудшают общее состояние пациентов [Arnold L.M. et al., 2012]. Стрессовые ситуации часто негативно отражаются на исходе болезни, способствуя потере трудоспособности, снижению самооценки, развитию у пациентов социальной дезадаптации и самостигматизации.

Симптомы ФМ могут сохраняться на протяжении всей жизни пациента, трансформируясь под воздействием внешних факторов, при этом эффективность терапии непосредственно связана и обусловлена ранней постановкой диагноза и его верификацией. К сожалению, средний срок установления диагноза ФМ составляет 5 лет, когда уже возникает стойкая центральная сенситизация и устойчивый очаг перманентной патологической болевой импульсации в задних рогах спинного мозга. Немаловажным фактором несвоевременной установки диагноза являются недостаточные знания медицинского персонала о ФМ, непоследовательность при применении высокочувствительных и специфичных критериев диагностики ФМ. Как было показано, при ФМ поражения носят функциональный характер,

каких-либо повреждений органов или суставов не происходит, что обуславливает восприимчивость пациентов с ФМ к проводимой таргетной терапии. Однако, следует отметить, что значительное число больных сохраняют длительную инвалидизацию и значительное снижение качества жизни. Развивается порочный круг – постоянная хроническая распространенная боль – вегетативные нарушения, в том числе нарушения сна – снижение качества жизни, развитие депрессии.

Эффективная работа с пациентом заключается в своевременной постановке диагноза, его обучении и вовлечении в активное противодействие симптомам болезни, назначении необходимой фармако- и немедикаментозной терапии. ФМ является курабельным заболеванием, и у многих пациентов, активно участвующих в терапевтической программе, возможно наступление длительной ремиссии и значительное улучшение качества жизни.

Таким образом, следует считать установленным, что в патогенезе и особенностях клинического полиморфизма ФМ, рассматриваемой в качестве функционально-соматической патологии, существенная роль принадлежит многочисленным факторам, включая:

- ❖ расстройства со стороны нейромедиаторных и эндогенных антиноцицептивных систем, способствующих развитию центральной сенситизации;
- ❖ психоэмоциональный стресс, сопровождающийся нарушениями со стороны оси ГГАС и, в целом, иммуно-нейроэндокринной системы, аутоиммунные процессы;
- ❖ физическая травма, вирусная и бактериальная инфекции, их сочетания и др.

Не случайно, что при подобном множестве и раскладе факторов возникает вопрос о том, на основе какой доказательной базы в каждом конкретном случае можно идентифицировать и, следовательно, дифференцировать такие наиболее существенные категории как триггеры и причины развития ФМ, не говоря уже о факторах риска и последствиях коморбидности. Не случайно, что дифференцирование понятий причина и триггер стал предметом специального рассмотрения аналитического обзора E. Verrillo (2015), хотя и не имея однозначного ответа, указанная проблема продолжает оставаться предметом дискуссии.

Необходимость создания доказательной базы для объективной идентификации указанных категорий, помимо важной научной составляющей, приобретает особую практи-

ческую значимость в плане обеспечения ранней диагностики и эффективного менеджмента ФМ, в первую очередь, специалистами первичного звена системы здравоохранения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных

Материалом диссертационного исследования послужили данные 151 больного с верифицированным диагнозом ФМ, средний возраст больных: $49,8 \pm 13,3$ лет ($M \pm SD$), среди них 129 женщин (средний возраст $49,7 \pm 13,7$ лет) и 22 мужчин (средний возраст $50,5 \pm 10,8$ лет); соотношение женщин и мужчин составляло примерно 6:1, рис.2.1, 2.2.

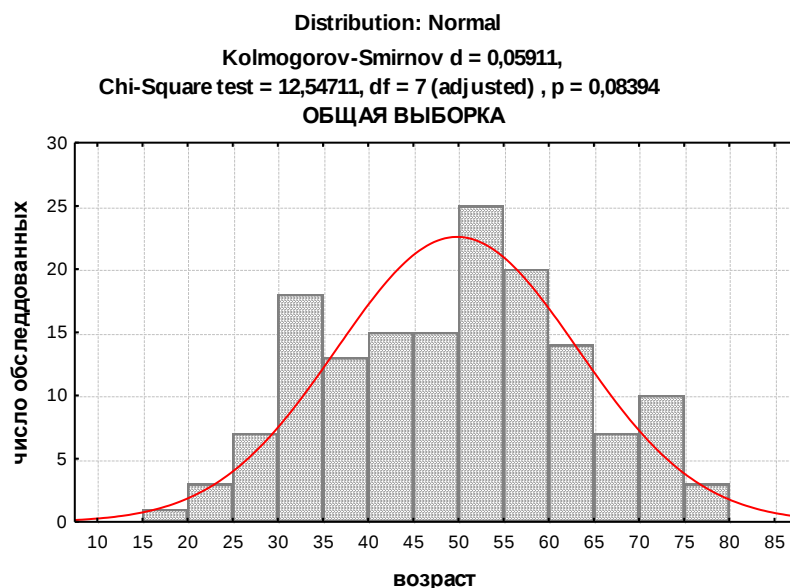


Рис.2.1. Частотное распределение больных ФМ по возрасту.
(здесь и далее по Колмогорову-Смирнову).

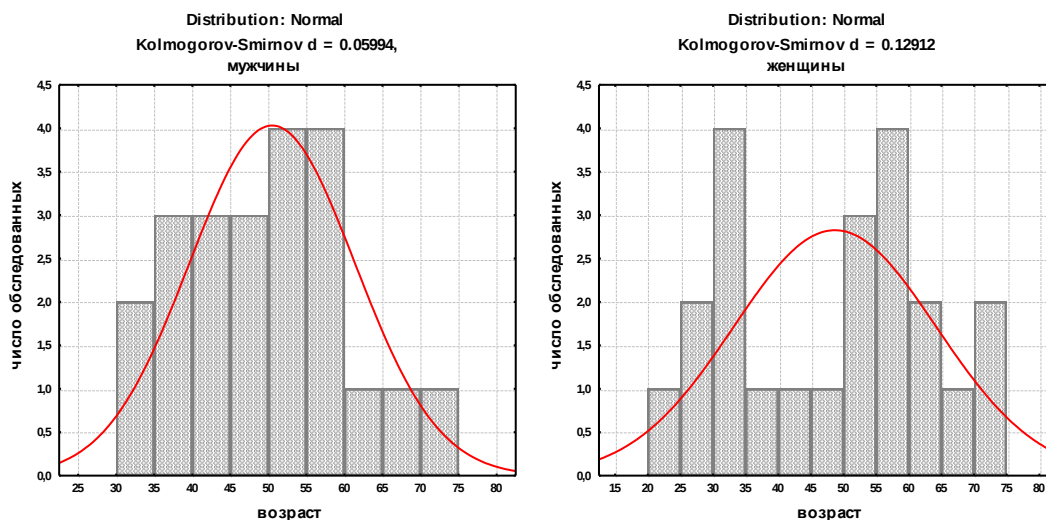


Рис.2.2. Частотное распределение больных ФМ

мужского и женского пола по возрасту.

В соответствие с возрастом, обследованные больные с ФМ были распределены по возрастным группам в следующей градации:

- I группа (20-40 лет), 42 больных (27,8%), средний возраст $33 \pm 5,1$ лет;
- II группа (41-60 лет), 75 больных (49,7%), средний возраст $51,3 \pm 5,6$ лет;
- III группа (>60 лет) 34 больных (22,5%), средний возраст $67,4 \pm 5,2$ лет (рис.2.3).

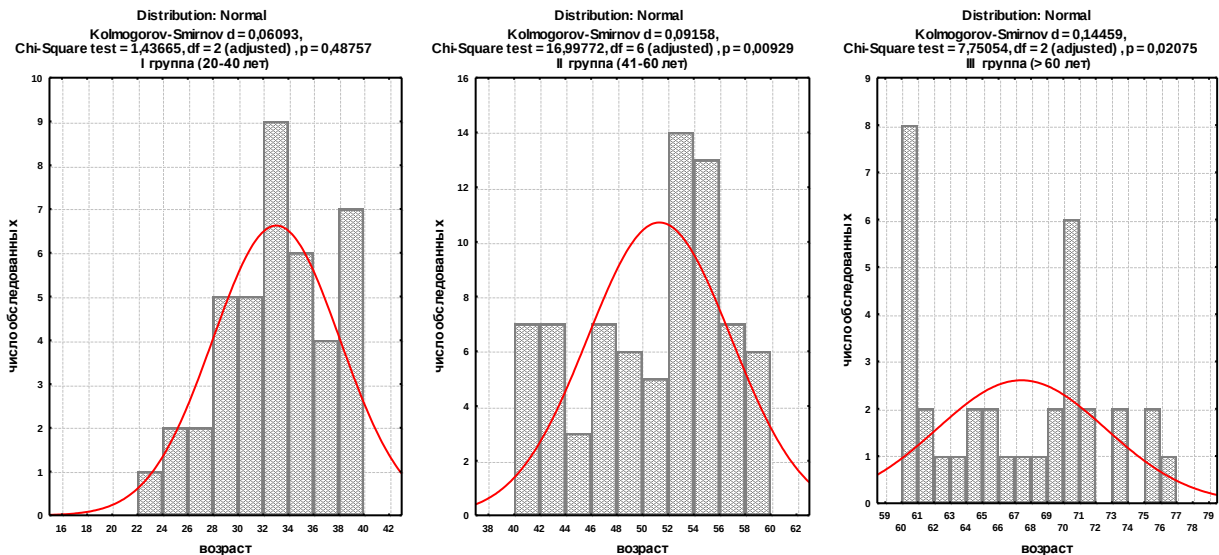


Рис.2.3. Результаты частотного анализа распределения обследованных больных по возрастным группам.

Средняя продолжительность заболевания у больных ФМ общей выборки, вне зависимости от возраста и пола составляла $4,5 \pm 2,4$ года ($M \pm SD$), рис.2.4.

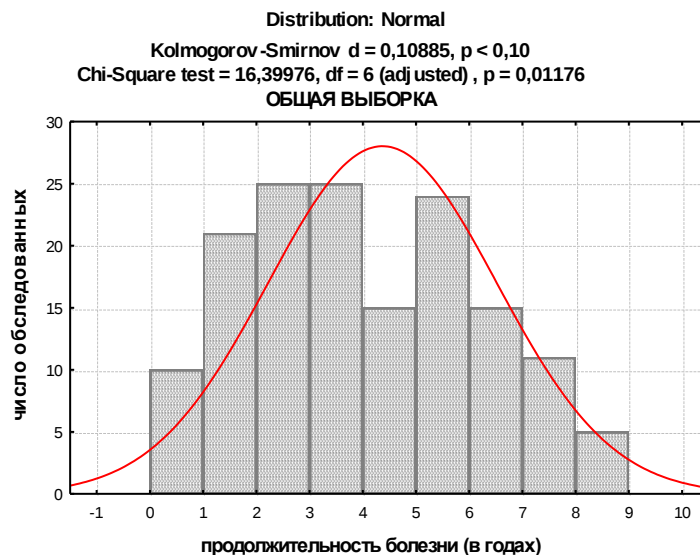


Рис.2.4. Результаты частотного анализа распределения

обследованных больных по продолжительности заболевания.

Дизайн исследования: Проведен скрининг на предмет фибромиалгии у больных с жалобами на постоянную боль, плохой сон, хроническую усталость, общую слабость, забывчивость, эмоциональную лабильность.

Критерии включения в выборку. Наличие болезненности в 11 и более точках при надавливании, отрицательные ревмопробы.

Критерии исключения. Положительные ревмопробы, наличие коморбидности с верифицированным диагнозом рассеянного склероза, сахарного диабета, онкологических заболеваний, алкогольной нейропатии – заболеваний, для которых характерна полинейропатия с болевым синдромом. Возраст больных младше 10 и старше 80 лет, ввиду часто встречаемых у детей и пожилых аллодиний.

Тип исследования. С позиции доказательной медицины данное исследование носит наблюдательный, неинвазивный проспективный характер. Из-за отсутствия необходимости сравнительных характеристик или изучения эффективности лечения выборка предполагается односторонней, без case-matching контрольной группы.

Базы исследования: Университетская поликлиника «Гераци», кафедра неврологии Ереванского государственного медицинского университета им.М.Гераци, Поликлиника 2-ой клинической больницы г.Еревана, Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья.

2.2. Методы исследований.

После верификации диагноза и исключения ревматологического заболевания, больные, кроме общепринятых клинико-лабораторных исследований были дополнительно обследованы на профиль гормонов и антител щитовидной железы.

Уровень общего трийодтиронина (Т3), тиреотропного гормона (ТТГ) антитиреоглобулина (АТГ) и антитиреопероксидазы (А-ТПО) в сыворотке крови больных ФМ определяли с помощью анализатора COBAS E 411 (Roche Diagnostics, Switzerland). Концентрацию Т3 выражали в нг/мл, ТТГ – мМЕ/мл, АТГ – МЕ/мл, А-ТПО – МЕ/мл.

Определение содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ до 2013 г. проводилось с помощью анализатора EUROlyser Smart 700 (*Eurolyser Diagnostica GmbH, Austria*), а с 2013 г. – COBAS-411 (*Roche Diagnostics, Switzerland*). Концентрацию гомоцистеина выражали в мкмоль/л.

Выявление вируса Эпштейн–Барр (ЭБВ, герпес-вируса человека IV типа) осуществлялось с помощью полимерно-цепной реакции (ПЦР) в плазме крови. Интенсивность боли оценивалась по Визуально-аналоговой шкале (ВАШ), качество сна – по 10-балльной шкале ("Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна"). Для выявления у обследуемых больных ФМ депрессии проводилось психотестирование с помощью и валидированного в Армении стандартизированного опросника депрессии Beck Depression Inventory (BDI) [Beck A.T. et al., 1996], который позволяет дифференцировать легкий уровень депрессии и большую депрессию. Итоговый показатель в баллах: (0-9) – отсутствие депрессии, (10-25) – легкий уровень депрессии (26-60) – большая депрессия (*см. приложения 1,2.*)

С целью изучения факторов риска у больных ФМ были использованы общепринятые показатели относительного риска: Odds ratio (OR) и Relative risk (RR) – отношение вероятности (шансов) события в одной группе к вероятности события в другой группе. Значения OR и RR от 0 до 1,0 соответствуют снижению риска, больше 1,0 – увеличению относительного риска [Robbins A.S. et al 2002; Viera A.J., 2008].

Оценка качества жизни больных проведена с помощью опросника HRQOL SF-36 (v.2) [Ware J.E. et al., 1994]. Последний состоит из 11 вопросов, включающих 36 пунктов, каждый из которых имеет свой набор положительных и отрицающих утверждений. Преимущественно SF-36 заключается в том, что он дает возможность оценить как суммарный показатель КЖ, так и его физический и психический компоненты (*см. приложение 3.*)

Этические аспекты. Включение пациентов в исследование осуществлено с их информированного согласия. Использование стандартизированных опросников самооценки позволило обеспечить максимальную степень невовлеченности исследователя в процесс сбора информации. Все процедуры, связанные с проведением опроса респондентов, кодированием информации, формированием банка данных, хранением первичного мате-

риала и результатов его обработки проведены с соблюдением требований доказательной медицины и этических норм [Bernard L.O., 1995], соответствующих пересмотренному варианту принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [World Medical Association Declaration in Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, 2000]. Этический аспект исследования был рассмотрен Комитетом по биоэтике ЕРГМУ им. М.Гераци, которым было вынесено решение о соответствии исследования требованиям соблюдения необходимых этических норм.

Биостатистика. Для статистического анализа использованы следующие методы:

- ❖ описательная статистика (*t-test, t-test dependent*);
- ❖ частотное распределение (*по Колмогорову –Смирнову*);
- ❖ корреляционный анализ (*модели Spearman и Pearson*);
- ❖ линейная и множественная регрессия;
- ❖ многомерный анализ (*кластерный, факторный*).

Оценку статистической значимости различий изучаемых показателей проводили по *t*-критерию Стьюдента.

Статистический анализ проведен с помощью пакетов компьютерных программ STATISTICA 6, GraphPad Prism 4 и GraphPad Prism 5.

При проведении статистического анализа придерживались следующих рекомендаций: В. Rosner (2006) и J.E. De Muth (2009).

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ И ИНФРАСТРУКТУРА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФИБРОМИАЛГИИ

Характерный для фибромиалгии (ФМ) комплекс симптомов, различающихся своим генезом и степенью выраженности, как и отсутствие предикторов и биомаркеров, существенно затрудняют дифференциальную диагностику и выбор стратегии ее рациональной таргетной терапии.

Становится очевидным, что ФМ представляет собой более сложную проблему, чем просто мышечная боль. Об этом свидетельствуют попытки создания единой теории происхождения ФМ и в равной степени разработки, отвечающие четким критериям классификации ФМ, поскольку существующие классификации, базирующиеся на интеграции различных сочетаний психосоматических расстройств, основаны на сугубо феноменологическом подходе, без учета взаимосвязи и общности патогенетических механизмов их развития и прогрессирования [Giesecke T. et al., 2004; Thieme K. et al., 2004; Müller W. et al., 2007; Wolfe F. & Häuser W., 2011].

3.1. Количественная оценка основных клинических симптомов фибромиалгии и их взаимосвязи.

Болевой симптом Результаты тестирования по ВАШ свидетельствуют, что в общей выборке больных ФМ интенсивность боли в пределах 1-5 баллов ($4,9 \pm 0,25$; $M \pm SE$) выявлена у 37,1%, 6-10 баллов ($7,1 \pm 1,25$) – у 62,9% пациентов. Указанные значения составляли у мужчин 59,0%, и 41,0%, у женщин – 33,3% и 66,7%. (рис.3.1).

Изучение степени выраженности боли у больных ФМ в зависимости от продолжительности заболевания позволило установить, что у пациентов с продолжительностью заболевания 1-3 года процент случаев с интенсивностью боли более или менее 5 баллов по шкале ВАШ примерно одинаков, составляя, соответственно, 51,9% и 48,1%.

Среди контингента больных ФМ с продолжительностью заболевания 3-5 и особенно свыше 5 лет отмечается прогрессирующий рост процента пациентов с интенсивностью болевого синдрома > 5 баллов, соответственно до 64,1% и 73,5% (рис.3.1, 3.2).

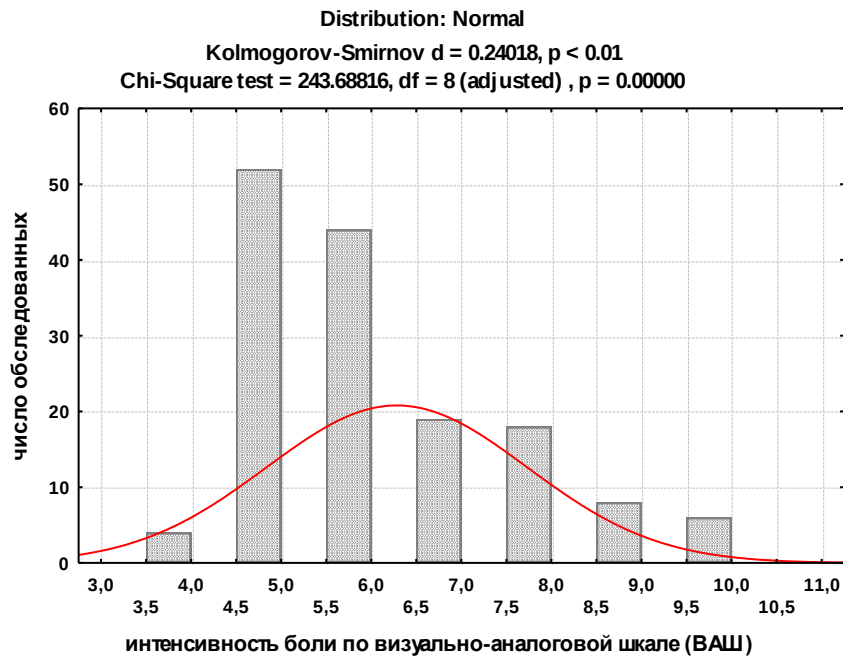


Рис 3.1. Результаты частотного анализа распределения показателя интенсивности боли в общей выборке больных ФМ.

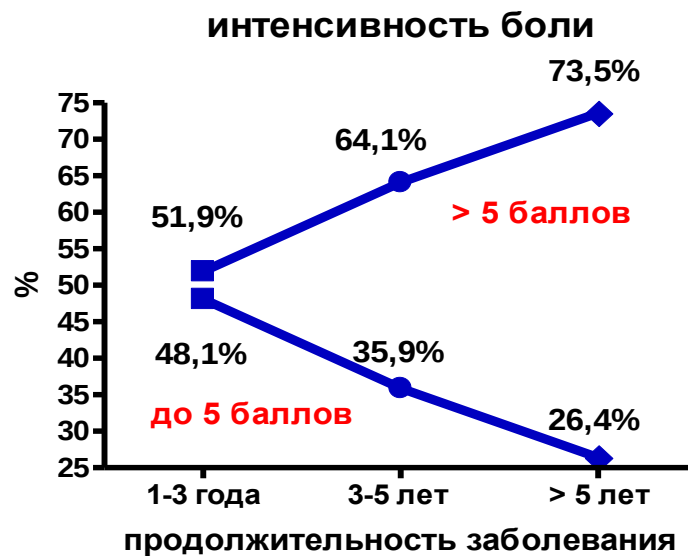


Рис.3.2. Выраженность боли у больных ФМ в зависимости от продолжительности заболевания.

Расстройства сна. В общей выборке больных ФМ нарушения сна в пределах 1-5 баллов ($2,7 \pm 0,13$, $M \pm SE$) выявлены у 76,2% пациентов, 6-10 баллов ($6,5 \pm 0,12$) – в 23,8% случаев; соответственно, у мужчин: 72,7%, и 27,3%, у женщин – 33,3% и 66,7% (рис.3.3).

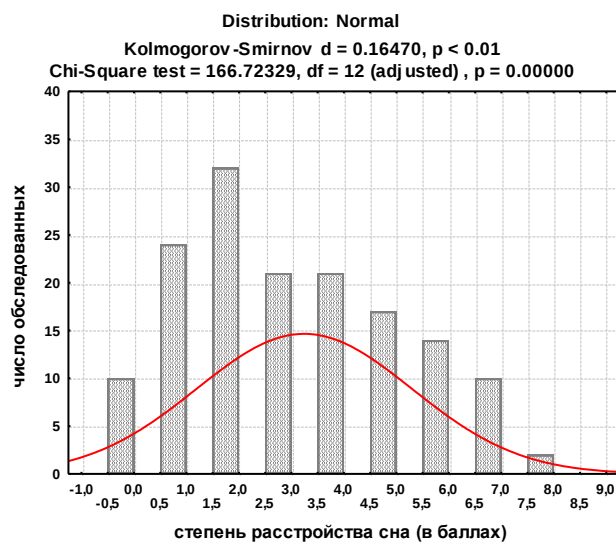


Рис.3.3. Результаты частотного анализа распределения показателя расстройств сна в общей выборке больных ФМ.

Установлено, что, в отличие от динамики, наблюдаемой в случае боли, по мере увеличения продолжительности ФМ показатель выраженности расстройств сна постепенно снижается. Так, если у группы больных с продолжительностью заболевания 1-3 года выраженность расстройства сна <5 баллов встречается в 63,5% случаев, то при продолжительности болезни до 3-5 лет указанный показатель достигает 86,8%, а более 5 лет – 97,8%.

На этом фоне примечательно уменьшение процента больных с выраженностью расстройства сна > 5 баллов с 36,5% до 13,2% и 2,2% (рис.3.4).

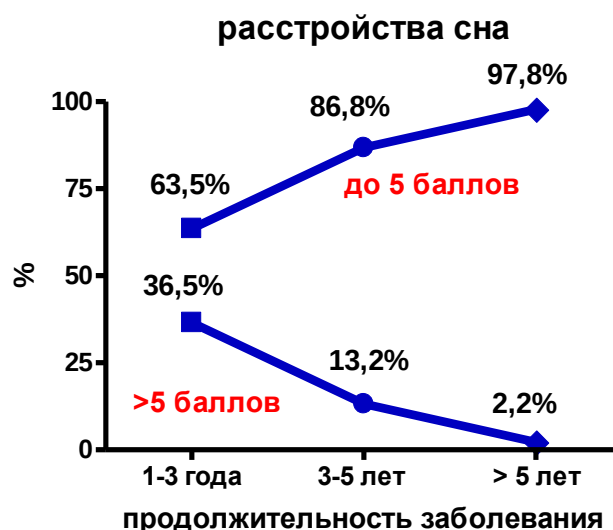


Рис.3.4. Степень выраженности расстройства сна у больных ФМ в зависимости от продолжительности заболевания.

Указанные данные в определенной степени созвучны с результатами исследований Е. Paul-Savoie et al. (2012), полагающих, что роль дефицита эндогенных ингибиторов боли в механизмах развития расстройств сна при ФМ, будучи достаточно полемичной, требует дальнейшего анализа. Действительно, как свидетельствуют полученные данные, показатели уровня боли и расстройств сна в общей выборке больных с ФМ находятся в статистически значимой отрицательной корреляционной связи (рис.3.5).

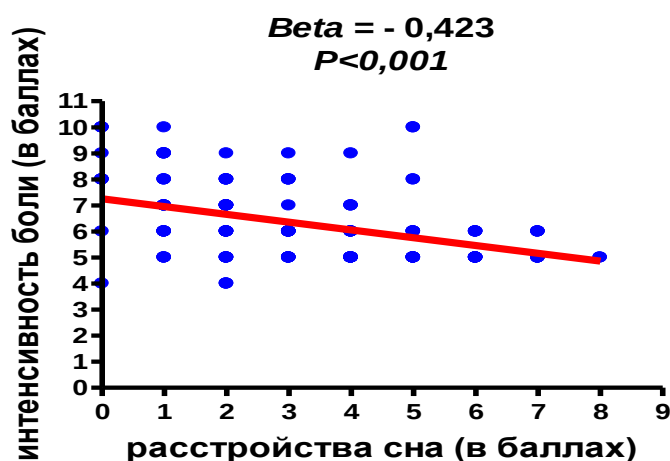


Рис.3.5. Взаимосвязь уровня боли и расстройств сна у больных ФМ.

Депрессия. Путем тестирования больных с помощью опросника Beck Depression Inventory установлено, что из числа обследованных больных с ФМ депрессия различной выраженности выявлена в 86,8% случаев, отсутствие депрессии – у 13,2% пациентов. Из числа больных с депрессивными расстройствами в 54,9% случаев выявлен легкий уровень депрессии, в 45,1% – большая депрессия (рис.3.6, 3.7).

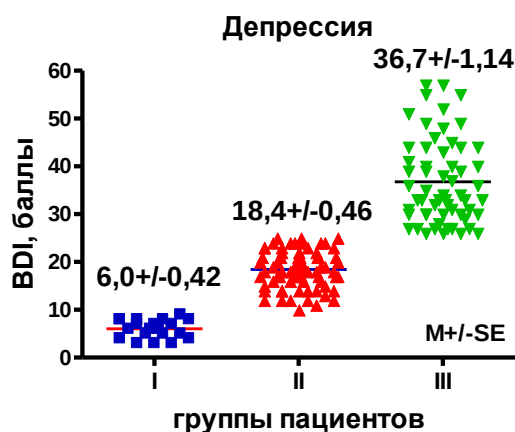


Рис.3.6. Результаты тестирования больных ФМ по шкале депрессии BDI.
Обозначения: I – без признаков депрессии, II – легкий уровень депрессии, III – большая депрессия

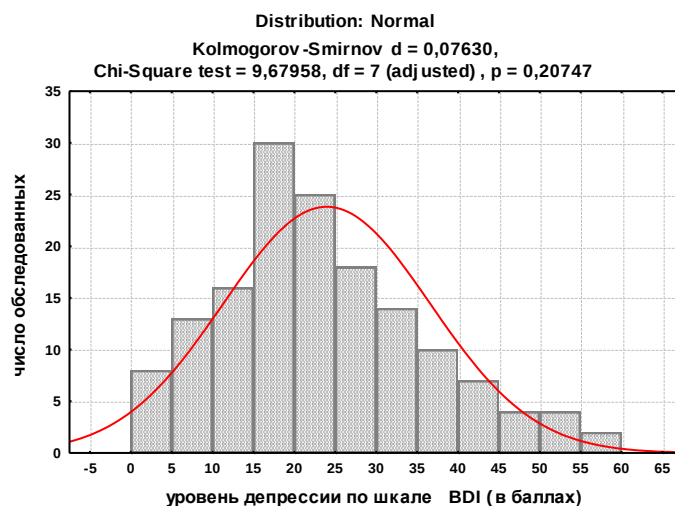


Рис.3.7. Частотное распределение показателя уровня депрессии в общей выборке больных ФМ.

Полученные данные согласуются с результатами исследований ряда авторов, согласно которым депрессивные расстройства отмечаются примерно у 90% больных ФМ, а большая депрессия – в 62-86% случаев [Arnold L.M. et al., 2005; Maletic V. & Raison C.L., 2009; Aguglia A. et al., 2011; Marangell L.B. et al., 2011].

Установлено, что по мере увеличения продолжительности ФМ отмечается резкое снижение процента больных без признаков депрессии, при этом обращает на себя, что у контингента больных с продолжительностью заболевания свыше 5 лет отмечается резкое повышение процента пациентов с большой депрессией, что происходит за счет уменьшения удельной доли пациентов с умеренной депрессией (рис.3.8).

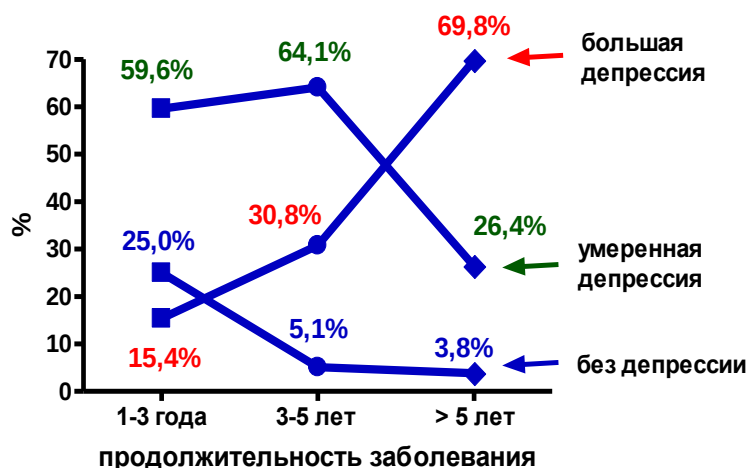
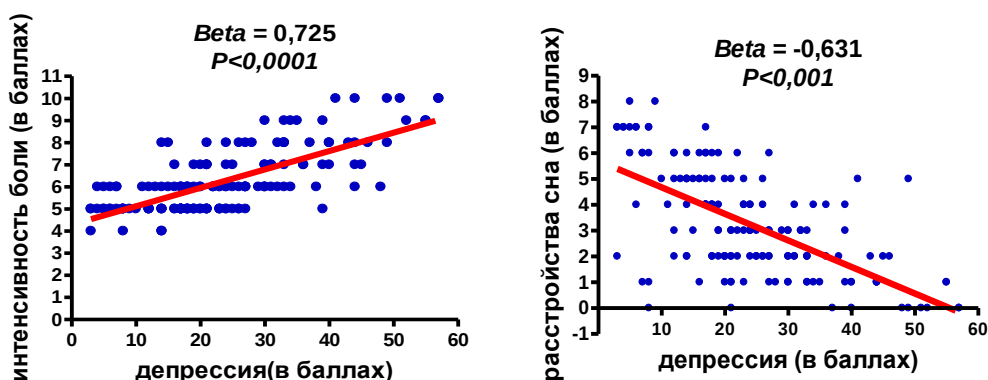


Рис.3.8. Динамика изменений структуры депрессивных расстройств в зависимости от продолжительности заболевания.

Таким образом, следует считать установленным, что с увеличением продолжительности болезни у больных ФМ отмечается параллелизм в эскалации депрессии и степени выраженности болевого симптома, что сопровождается редукцией показателя выраженности расстройств сна.

Одновременно, как следует из представленных данных, выявлено, что при ФМ показатель депрессии статистически значимо положительно коррелирует с показателем уровня боли ($r=0,725$, $P<0,0001$) и отрицательно – с показателем степени расстройств сна ($r=-0,631$, $P<0,001$), *рис.3.9*.



*Рис.3.9. Взаимосвязь депрессии
с показателями уровня боли и степени расстройств сна.*

Следует особо подчеркнуть, что корреляция депрессии с болью при ФМ следует считать установленной при этом многочисленные данные свидетельствуют, что в основе болевого симптома и депрессии при ФМ лежит общность патогенетических механизмов. [Williams L. et al., 2006; Bigatti S.M. et al., 2008; Ang D.C. et al., 2011; Marangell L.B. et al., 2011]. Принимая во внимание, что согласно результатам тестирования с помощью опросника Beck Depression Inventory в обследованной выборке больных в 45,1% выявлена большая депрессия (*no DSM-IVTM ICD-9-CM Codes*), с целью изучения роли болевого симптома, расстройств сна и продолжительности заболевания в развитии большой депрессии при ФМ рассчитывались такие показатели относительного риска как Odds ratio (OR) и Relative risk (RR). Значения OR и RR от 0 до 1,0 соответствуют снижению, а $>1,0$ – повышению относительного риска [Robbins A.S. et al., 2002; Viera A.J., 2008].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что показатели относительного риска развития большой депрессии у больных ФМ при интенсивности болевого синдрома в диапазоне 1-5 баллов значительно ниже ($OR=0,119$, $RR=0,182$), чем при уровне боли, превышающем 5 баллов ($OR=0,830$, $RR=0,889$), хотя в обоих случаях они ниже, чем в целом по выборке. Обращает на себя внимание, что с увеличением продолжительности заболевания у больных ФМ отмечается возрастание риска развития большой депрессии. Так, если в группах больных ФМ с длительностью заболевания 1-3 года исследуемые показатели составляют: $OR=0,283$, $RR=0,393$, а 3-5 лет – $OR=0,693$, $RR=0,787$, то у больных со "стажем" более 5 лет относительный риск развития большой депрессии резко возрастает: $OR=3,577$, $RR=1,782$.

Достаточно интересная картина выявлена при изучении роли расстройств сна как относительного фактора риска развития большой депрессии. Как свидетельствуют представленные данные, относительный риск развития большой депрессии выявлен при расстройствах сна выраженностью 1-3 балла ($OR=1,871$, $RR=1,396$), между тем как при расстройствах сна, превышающих 3 балла, показатели относительного риска ниже, чем в целом по выборке, составляя при 3-5 баллах: $OR=0,415$, $RR=0,538$, >5 баллов: $OR=0,129$, $RR=0,196$ (табл.3.1).

Таблица 3.1

Характеристика относительных факторов риска развития у больных ФМ большой депрессии. Обозначения: OR – Odds Ratio, RR – Relative Risk, SS – Sensitivity, SP – Specificity.

Показатели	OR	RR	SS	SP
Интенсивность боли				
1-5 баллов	0,119*** 0.041 ÷ 0.349	0,182*** 0.069 ÷ 0.480	0,063 0.017 ÷ 0.154	0,638 0.554 ÷ 0.717
> 5 баллов	0,830* 0.486 ÷ 1.416	0,889* 0.632 ÷ 1.249	0,358 0.261 ÷ 0.465	0,597 0.515 ÷ 0.675
Продолжительность заболевания				
1-3 года	0,283** 0.124 ÷ 0.644	0,393** 0.201 ÷ 0.767	0,119 0.052 ÷ 0.221	0,676 0.591 ÷ 0.754
3-5 лет	0,693* 0.325 ÷ 1.474	0,787* 0.472 ÷ 1.313	0,169 0.090 ÷ 0.276	0,773 0.687 ÷ 0.844
>5 лет	3,577*** 1.855 ÷ 6.900	1,782*** 1.369 ÷ 2.320	0,398 0.300 ÷ 0.501	0,844 0.762 ÷ 0.906
Расстройства сна				
1-3 балла	1,871* 1.074 ÷ 3.260	1,396* 1.050 ÷ 1.857	0,415 0.318 ÷ 0.518	0,724 0.638 ÷ 0.799
3-5 баллов	0,415* 0.178 ÷ 0.968	0,538* 0.282 ÷ 1.029	0,119 0.052 ÷ 0.228	0,754 0.667 ÷ 0.827
>5 баллов	0,129** 0.029 to 0.570	0,196** 0.051 to 0.756	0,032 0.051 to 0.756	0,793 0.708 to 0.862

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

3.2. Характеристика иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы у больных фибромиалгией.

Среди иммуно-нейроэндокринных расстройств, участвующих в патогенезе ФМ, существенная роль придается нарушениям функции щитовидной железы, при этом подчеркивается:

➤ непосредственная связь между ФМ и тиреоидной патологией аутоиммунной природы [Ferraccioli G. et al., 1990; Lowe J.C., 1997; Neeck G. et al., 1992; Eisinger J., 1999; Garrison R.L. & Breeding P.C., 2003; Ribeiro L.S. & Proietti F.A., 2004; Törüner F., 2004];

➤ вовлечение при ФМ механизмов центральной сенситизации, цитокинов и медиаторов воспаления [Bazzichi L et al., 2007; Lowe J.C. & Yellin J., 2008; Behm F.G. et al., 2012; Staud R., 2012; Ahmad J. & Tagoe C.E., 2014].

Согласно существующим представлениям, собственная иммунная система в щитовидной железе представлена антигенами, включающая коллоидный тиреоглобулин, тиреоидную пероксидазу, ТТГ- и Т4-рецепторы, являющиеся мишенью для при аутоиммунной патологии, при этом антитела, особенно к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе рассматриваются в качестве биомаркеров функционального состояния щитовидной железы [Ladenson P.W. et al., 2000; Stassi G. & De Maria R., 2002; Surks M.I. et al., 2004; Ahmad J. et al., 2015].

Указанные данные явились предпосылками для определения в сыворотке крови больных ФМ концентрации общего Т3 и ТТГ, а также уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе.

Трийодтиронин (Т3). Общий трийодтиронин (Т3) –. Большая часть циркулирующего в крови Т3 связана с белками плазмы, в частности, с тироксин-связывающими глобулином, преальбумином и альбумином, при этом основные метаболические эффекты гормонов щитовидной железы реализуются через Т3. Как известно, снижение уровня тиреоидных гормонов в крови приводит к повышению концентрации ТТГ и увеличению секреции Т3 и Т4 и, наоборот, при избыточном количестве тиреоидных гормонов происходит подавление секреции ТТГ по принципу обратной связи.

Ниже представлены результаты определения уровня ТЗ и ТТГ в сыворотке крови больных ФМ и их частотное распределение (рис.3.10, 3.11).

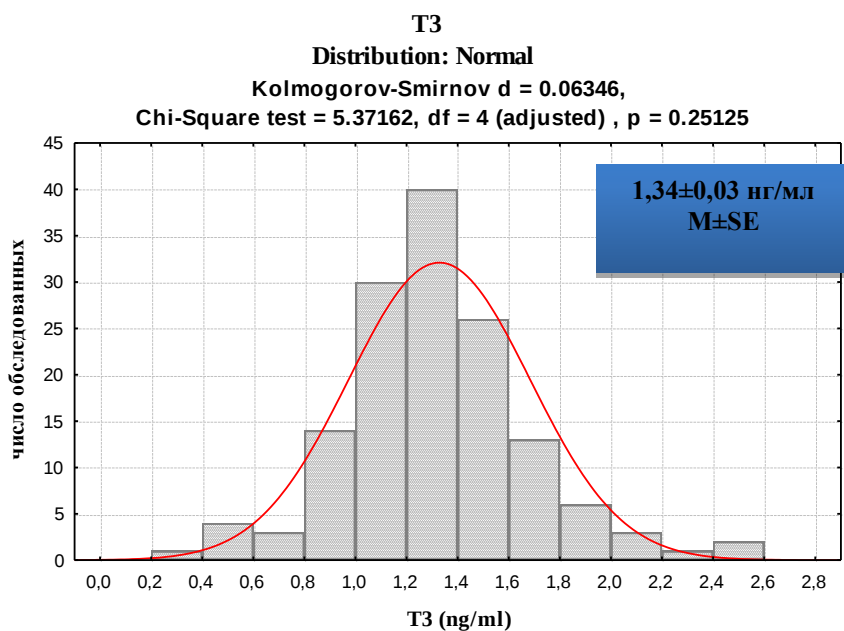


Рис.3.10 Уровень трийодтиронина (ТЗ) в сыворотке крови больных ФМ и его частотное распределение.

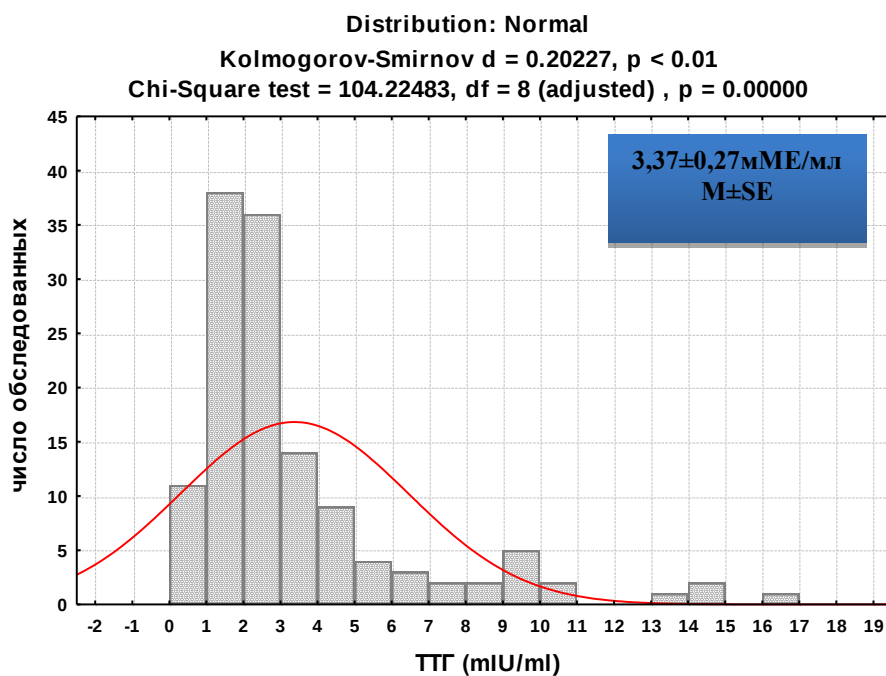


Рис.3.11. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови больных ФМ и его частотное распределение.

Как свидетельствуют полученные данные, у больных ФМ выявлена статистически значимая отрицательная корреляция показателей уровня ТТГ с ТЗ в сыворотке крови (рис.3.12).

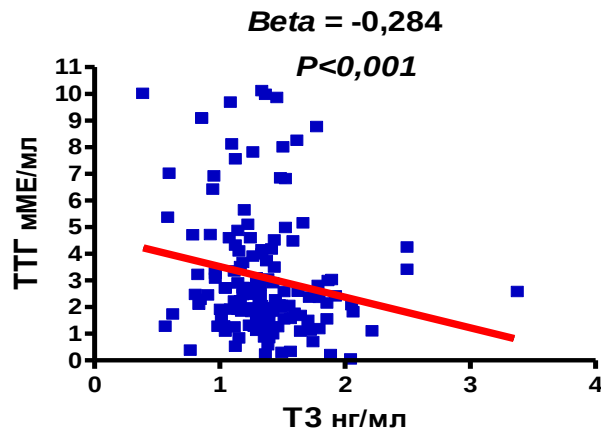


Рис.3.12. Взаимосвязь показателей уровня трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови больных ФМ.

Антитела к тиреоглобулину (АТГ). Будучи предшественником синтеза Т3 и Т4, тиреоглобулин является одним из главных антигенов щитовидной железы. Установлено, аутоантитела к тиреоглобулину (АТГ) в низких концентрациях выявляются в сыворотке крови 4-27% здоровых лиц; в более высоких концентрациях они определяются у 97% больных с тиреоидитом Хашимото, у 51% пациентов – с болезнью Грейвса.

Ниже представлены результаты частотного распределения уровня антител к тиреоглобулину в сыворотке крови больных ФМ (рис.3.13).

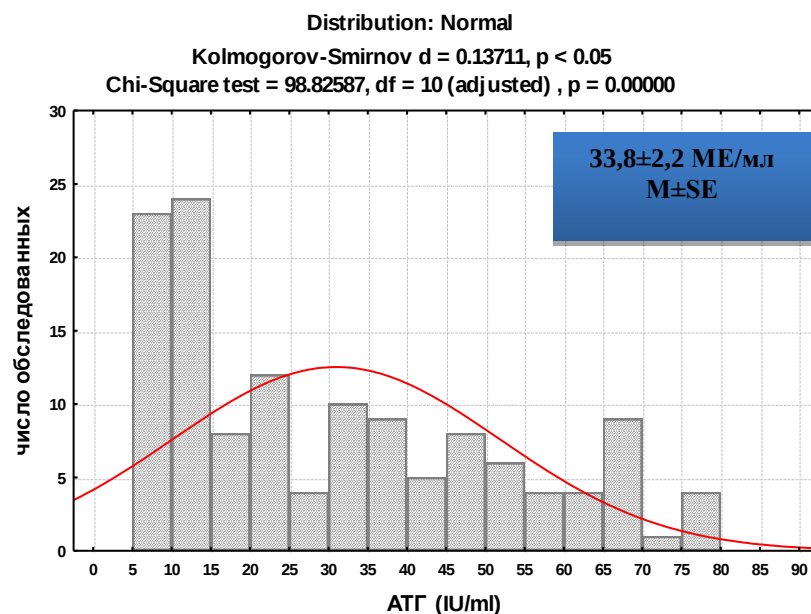


Рис.3.13. Уровень антител к тиреоглобулину (АТГ) в сыворотке крови больных ФМ и его частотное распределение.

Антитела к тиреоидной пероксидазе (А-ТПО). Тиреоидная пероксидаза (ТПО) играет ключевую роль в синтезе тиреоидных гормонов, катализирует процесс йодирования тирозина в тиреоглобулине при биосинтезе Т3 и Т4 и одним из трех главных антигенов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы.

Ингибирование тиреоидной пероксидазы специфическими аутоантителами (А-ТПО) снижает синтез тиреоидных гормонов, приводя к гипотиреозу.

Определение уровня циркулирующих антител к ТПО является маркером генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы, а их высокий уровень отмечается при тиреоидите Хашимото и болезни Грейвса, характерной особенностью которых является потеря иммунологической толерантности к тиреоидной пероксидазе.

В норме значения, равные или превышающие 30-35 МЕ/мл, указывают на повышенный уровень А-ТПО в сыворотке крови (рис.3.14).

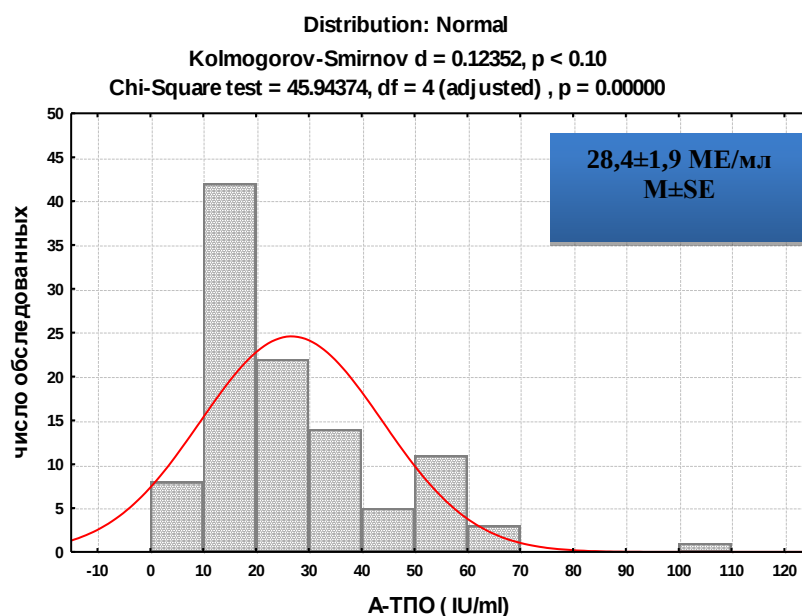


Рис.3.14. Уровень антител к тиреоидной пероксидазе (А-ТПО) в сыворотке крови больных ФМ и его частотное распределение.

Полученные данные свидетельствуют, что у обследованных больных ФМ обнаружена статистически значимая положительная корреляция между показателями уровня анти-тиреоглобулина и антитиреопероксидазы в сыворотке крови (рис.3.15).

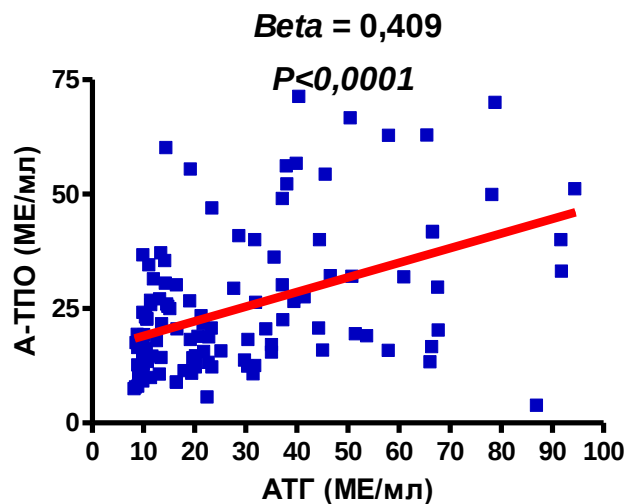


Рис.3.15. Взаимосвязь показателей уровня антитиреоглобулина (АТГ) и антитиреопероксидазы (А-ТПО) в сыворотке крови больных ФМ.

Интегральная характеристика взаимосвязей между исследуемыми показателями, характеризующими функциональное состояние щитовидной железы у больных с ФМ получена с помощью использования модели кластерного анализа. Как следует из представленных данных, выделены два кластера, один из них включает антитиреопероксидазу (А-ТПО) и антитиреоглобулин (АТГ), другой – тиреотропный гормон (ТТГ) и трийодтиронин (ТЗ), рис.3.16.

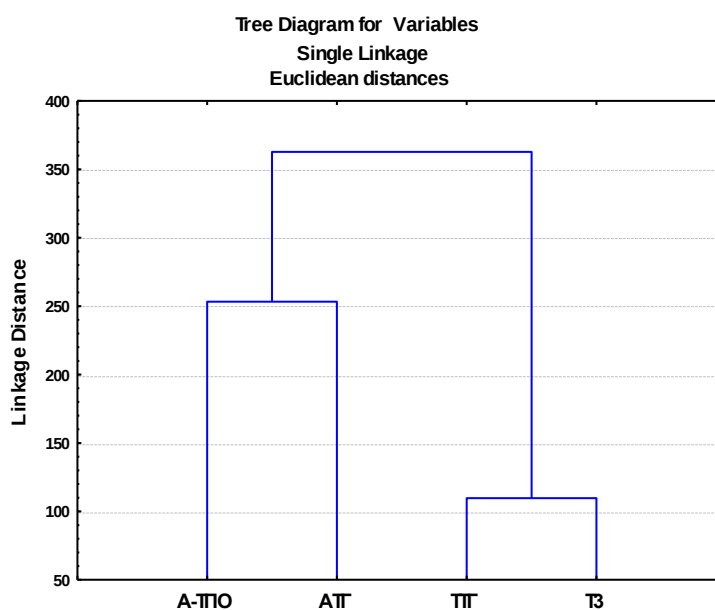


Рис.3.16. Результаты кластерного анализа показателей, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы у больных ФМ.

В соответствии с задачами настоящего исследования у больных ФМ с помощью непараметрической модели корреляции по Spearman изучены:

- взаимосвязь между гормональными и иммунологическими показателями, характеризующими функциональное состояние щитовидной железы;
- характер связей ведущих клинических симптомов;
- инфраструктура корреляционных взаимосвязей аутоиммунно-гормональных показателей и клинических симптомов.

Как показали результаты исследований, среди гормональных и иммунологических показателей наиболее статистически значимая выраженная положительная корреляция выявлена между показателями уровня Т3 и ТТГ ($r=0,796$, $P<0,001$), далее АТГ и А-ТПО ($r=0,654$, $P<0,001$), и, наконец, между ТТГ и А-ТПО ($r=0,579$, $P<0,001$).

Инфраструктура корреляционных связей между ведущими клиническими симптомами ФМ характеризуется наличием статистически значимой выраженной положительной взаимосвязи депрессии с болевым симптомом ($r=0,725$, $P<0,001$) и отрицательной корреляции с показателем расстройства сна ($r=-0,631$, $P<0,001$). Установлено, что показатель уровня боли находится в отрицательной связи с показателем расстройства сна ($r=-0,423$, $P<0,01$).

В плане изучения роли расстройств функционального состояния щитовидной железы в патогенезе ФМ обращают на себя внимание данные, полученные при изучении инфраструктуры корреляционных взаимосвязей между аутоиммунно-гормональными показателями и клиническими симптомами.

В частности, установлено, что показатель боли положительно коррелирует с уровнем А-ТПО ФМ ($r=0,349$, $P<0,01$), отрицательно – с уровнем Т3 в сыворотке крови больных ФМ ($r=0,349$, $P<0,01$).

Показатель расстройства сна достаточно слабо, но статистически значимо коррелирует с уровнем АТГ ($r=0,225$, $P<0,05$) и А-ТПО АТГ ($r=0,194$, $P<0,05$) в сыворотке крови. Примечательно, что депрессия, находясь в отрицательной корреляционной связи с уровнем Т3 ($r=-0,304$, $P<0,01$), положительно коррелирует с уровнем АТГ ($r=0,362$, $P<0,001$), ТТГ ($r=0,242$, $P<0,05$) и А-ТПО ($r=0,176$, $P<0,05$).

Таблица 3.2

Инфраструктура взаимосвязи аутоиммунно-гормональных показателей, характеризующих состояние щитовидной железы и клинических симптомов ФМ. Непараметрическая модель корреляции по Spearman (r =).

№	Показатели	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1.	ТЗ	-						
2.	ТТГ	0.796***	-					
3.	АТГ	0.084	0.299***	-				
4.	А-ТПО	0.334***	0.579***	0.654***	-			
5.	Боль	-0,226**	0,064	0,183*	0.349**	-		
6.	Депрессия	-0.304**	0.242*	0.362***	0.176*	0,725***	-	
7.	Расстр. сна	-0.077	0.031	0.225*	0.194*	-0,423**	-0.631***	-

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

Таким образом, на основе анализа полученных данных можно заключить, что биомаркеры расстройств функционального состояния щитовидной железы – антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе, обнаруживая сильную положительную корреляционную связь, ассоциированы с такими ведущими симптомами ФМ как боль, расстройства сна и, особенно, депрессия. Существенным является то обстоятельство, что у больных ФМ выявлена выраженная корреляция между уровнями ТЗ и ТТГ в сыворотке крови, что, по-видимому, можно рассматривать в качестве одного из показателей относительной сохранности механизмов нейрогормональной регуляции гормональной функции щитовидной железы при ФМ.

Подобная интерпретация полученных данных созвучна с современными представлениями о том, что изучение сложных механизмов расстройств иммуно-нейро-эндокринной системы при различных патологиях и стрессовых состояниях лишь на основе определения содержания ряда показателей без учета характера их взаимосвязей сегодня является недостаточным для получения полноценной информации, как и ее анализа и трактовки. Реализацией подобного похода является использование совокупности адекватных подходов, дающих возможность анализировать банк данных в различных плоскостях.

В связи с этим, наряду с корреляцией был использован многофакторный анализ (кластерный и факторный). В частности, с помощью кластерного анализа изучена инфраструктура кластерного распределения иммуно-гормональных показателей, характеризующих состояние щитовидной железы и клинических симптомов ФМ.

Как следует из представленных данных, выделены следующие кластеры: *кластер 1* – АТГ и А-ТПО; *кластер 2* – остальные исследуемые показатели.

Примечательно, что в *кластере 2* депрессия ассоциирована с *подкластером 1*, в составе которого фигурируют ТЗ, ТТГ, расстройства сна и боль. В свою очередь, показатель ТТГ ассоциирован с *подкластером 2*, включающим показатели ТЗ, расстройств сна и боли. Наконец, симптом боли ассоциирован с *подкластером 3*, включающим ТЗ и расстройства сна (рис.3.17).

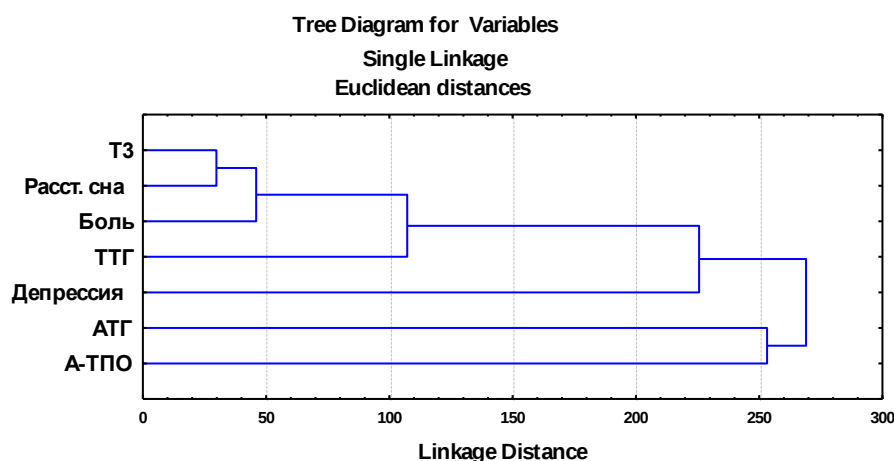


Рис.3.17 Инфраструктуры кластерного распределения клинических симптомов и аутоиммунно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы у больных ФМ. (результаты кластерного анализа).

Четкая взаимосвязь показателей АТГ с А-ТПО, как и боли с депрессией, у больных ФМ выявлена также с помощью факторного анализа (рис.3.18).

Как свидетельствуют полученные результаты, среди изученных иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы фактором относительного риска развития большой депрессии у больных ФМ является лишь А-ТПО в концентрации, превышающей 30 МЕ/мл (OR=1,29, RR=1,135).

Получивший широкое распространение за последние десятилетия термин "*качество жизни*", приобрел междисциплинарное понятие, сферой интересов исследователей, представляющих различные отрасли медицинской и гуманитарных дисциплин. Он вошел в научный оборот в 60-е годы XX века как реакция на преобладание объективных индикаторов

торов в оценке полноценности жизни таких факторов, как уровень доходов, заболеваемость и др.

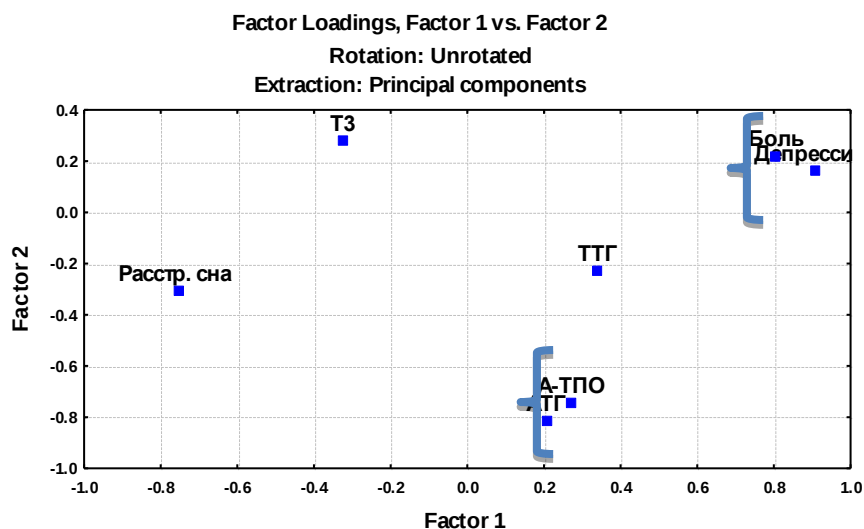


Рис.3.18. Инфраструктуры факторного распределения клинических симптомов и иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы у больных ФМ.

Таблица 3.3

Сравнительная характеристика относительных факторов риска развития у больных ФМ большой депрессии. Обозначения: **OR** – Odds Ratio, **RR** – Relative Risk, **SS** – Sensitivity, **SP** – Specificity.

Показатели	OR	RR	SS	SP
Трийодтиронин (Т3)				
< 1,5 нг/мл	0.825 0.490 ÷ 1.390	0.899 0.673 ÷ 1.201	0.432 0.335 ÷ 0.533	0.519 0.429 ÷ 0.609
> 1,5 нг/мл	0.430 0.191 ÷ 0.966	0.588 0.336 ÷ 1.029	0.144 0.071 ÷ 0.250	0.717 0.613 ÷ 0.806
Тиреотропный гормон (ТТГ)				
< 3 мМЕ/мл	0.608 0.347 ÷ 1.066	0.746 0.531 ÷ 1.047	0.344 0.247 ÷ 0.452	0.536 0.444 ÷ 0.626
> 3,0 мМЕ/мл	1.054 0.540 ÷ 2.055	1.030 0.710 ÷ 1.494	0.262 0.170 ÷ 0.372	0.747 0.652 ÷ 0.828
Антитиреоглобулин (АТГ)				
< 40 МЕ/мл	0.756 0.440 ÷ 1.301	0.848 0.613 ÷ 1.173	0.372 0.274 ÷ 0.478	0.560 0.471 ÷ 0.646
> 40 МЕ/мл	0.959 0.431 ÷ 2.133	0.976 0.622 ÷ 1.534	0.180 0.099 ÷ 0.288	0.813 0.717 ÷ 0.887
Антитиреопероксидаза (А-ТПО)				
< 30 МЕ/мл	0.317 0.170 ÷ 0.589	0.468 0.302 ÷ 0.725	0.243 0.153 ÷ 0.354	0.496 0.408 ÷ 0.584
> 30 МЕ/мл	1.291** 0.567 ÷ 2.936	1.135** 0.767 ÷ 1.679	0.202 0.118 ÷ 0.312	0.835 0.735 ÷ 0.909

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.

В противовес объективным критериям возникла необходимость разработки и использования субъективных индикаторов благополучия.

Термин "*качество жизни*", который в медицинской литературе фактически впервые использовал J.R. Elkinton (1966), в настоящее время находится в центре внимания исследователей и широко применяется во всех без исключения областях клинической медицины.

Учитывая полиморфизм патогенеза ФМ, как и эскалацию у больных признаков психосоматизации, бытовой и психосоциальной дезадаптации, индуцированной спектром психотравмирующих факторов, наряду с мониторингом основных клинических симптомов заболевания и, особенно, депрессии, важную роль играет оценка физического и психического компонентов КЖ.

Изучение КЖ больных ФМ, приобретает особую значимость и в рамках получающей всё более широкое признание концепции Превентивной, предиктивной и персонифицированной медицины (ПППМ), что связано с формированием своеобразного психологического профиля, профессионального статуса и всего уклада жизни больных ФМ.

В основе современных тенденций развития психометрических исследований лежит принцип мультимодальности, предполагающий переход от унивариантных представлений к мультивариантному подходу, предусматривающему широкое варьирование различными отдельными категориями включая: плоскости данных, источники данных, методы обследования, конструкты и др.

Понятия "*мультимодальность*" и "*конструкты*" подразумевают, что рациональный выбор конструкта определяется актуальным уровнем исследования, при этом различают традиционные конструкты, комплексные глобальные конструкты и многомерные конструкты, к примеру, тест для оценки уровня качества жизни – Health-Related Quality of Life (HRQOL SF-36), с помощью которого изучали КЖ больных ФМ.

Как показали результаты тестирования, у больных ФМ вне зависимости от возраста, пола и продолжительности заболевания, выявлен пониженный уровень КЖ, причем снижение его тотального уровня является в равной степени следствием пониженного уровня

физического и психического компонента КЖ, что преимущественно присуще психосоматической патологии.

Ниже представлены данные исследования различных показателей КЖ больных ФМ из которой следует, что наиболее низкие показатели выявлены по шкале физическая активность, физическая боль, эмоциональный фактор и -психическое здоровье (рис.3.19, 3.20).

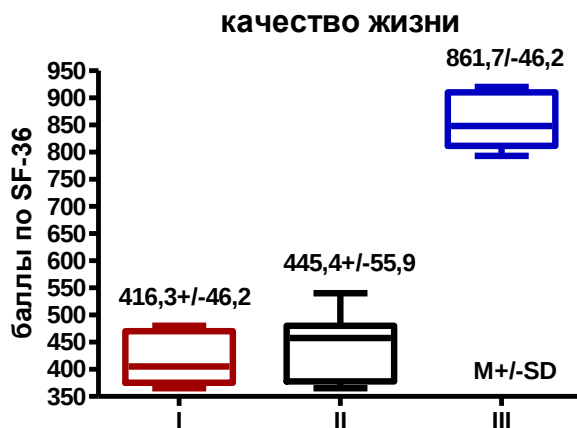


Рис.3.19. Физический (I), психический (II) компоненты и тотальный уровень (III) КЖ больных ФМ (по SF-36).

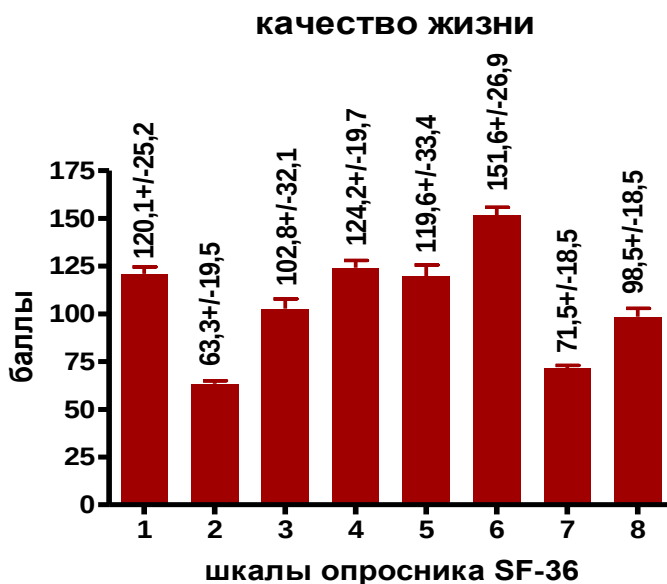


Рис.3.20. Уровень различных показателей КЖ больных ФМ.
Обозначения: 1 – физическое состояние, 2 – физическая активность, 3 – физическая боль, 4 – общее здоровье, 5 – жизнеспособность, 6 – социальная активность, 7 – эмоциональный фактор, 8 – психическое здоровье (по SF-36).

Методом непараметрической корреляции у больных ФМ изучена корреляция депрессии с показателями шкал КЖ. Результаты исследований, проведенных с помощью опросника SF-36, свидетельствуют об отрицательной, статистически значимой корреляции депрессии не только с психическим ($r=-0,663$, $P<0,001$), но и с физическим компонентом ($r=-0,447$) как и с тотальным уровнем КЖ ($r=-0,548$, $P<0,001$). Существенно, что наиболее высокие показатели отрицательной корреляции депрессии с различными показателями шкалы SF-36 выявлены с показателем "*жизнеспособность*" ($r=-0,613$, $P<0,001$).

Необходимо отметить, что внимание исследователей к изучению уровня и, особенно, инфраструктуры КЖ больных ФМ – как весьма информативного показателя особенно возросло за последние годы; при этом, полученные различными авторами данные, рассматриваются с различных позиций:

- в клиническом, социально-психологическом, возрастном и гендерном аспектах [Campos R.P. & Vayzquez M.I., 2012; 2013; Martins M.R. et al., 2012; Jiao J. et al., 2014];

- в плане изучения взаимосвязи КЖ с клиническими проявлениями дистресса у больных ФМ [Casace E. et al., 2006] и его ассоциирования с депрессией [Homann D. et al., 2012], особенно с учетом особенностей ФМ как функционально-соматического синдрома [Joustra M.L. et al., 2015];

- в рамках выявления роли пост-травматических стрессовых расстройств в генезе боли при ФМ [Dell'Osso L. et al., 2011];

- с целью объективной оценки степени эффективности комплементарной и альтернативной терапии больных ФМ [Carbonell-Baeza A. et al., 2011; Olivares P.R. et al., 2011; Santoro M.S. et al., 2014];

- для определения размеров экономического бремени ФМ на систему здравоохранения [Kim S.K. et al., 2013].

Представленные литературные данные в совокупности с результатами настоящего исследования достаточно убедительно свидетельствуют о высокой информативности показателей физического и психического компонентов КЖ, особенно при изучении различных аспектов проблемы ФМ как функционально-соматической патологии.

Доступность адаптированных версий опросника КЖ "SF-36", наряду с простотой метода оценки и интерпретации полученных результатов, дают возможность использовать показатель КЖ в следующих направлениях:

- ✓ в популяционных, когортных и проспективных исследованиях, посвященных изучению вопросов эпидемиологии, патогенеза, диагностики и ряда других аспектов ФМ;
- ✓ в процессе мониторинга течения заболевания, оценки эффективности комбинированной и альтернативной терапии ФМ,
- ✓ для обеспечения эффективного менеджмента в практике семейного врача и, в целом, первичного звена системы здравоохранения.

ГЛАВА 4. ФИБРОМИАЛГИЯ: КОМОРБИДНОСТЬ, ТРИГГЕРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

4.1. Особенности клинических проявлений и тиреоидных иммуно-гормональных показателей фибромиалгии при ее коморбидности с вирусом Эпштейн-Барр

В соответствие с целью исследований, одной из задач явилось выявление у больных ФМ вируса Эпштейн–Барр (Epstein–Barr virus, "EBV" – вирус герпеса человека 4-го типа), с изучением особенностей клинических проявлений ФМ и иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы у вирусоносителей.

Предпосылками для изучения ФМ в подобном ракурсе явились данные о том, что хотя 90% взрослого населения являются носителями EBV, при этом, перманентная активация персистирующего вируса рассматривается в качестве триггера развития ряда заболеваний, в основе которых лежат иммуно-нейроэндокринные расстройства.

К числу ассоциированных с EBV заболеваний относят и ФМ [Buchwald D. et al., 1987; Branco J.C. et al., 1994; Frenger P., 2009], а также, получивший широкое распространение, т.н. "Синдром хронической усталости" (*Chronic fatigue syndrome – CFS*), клинические проявления, как и патогенетические механизмы развития которого сходны с таковыми ФМ [Demitrack

Гомоцистеин 8,4±0,26 мкмоль/л	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1. ТЗ	-						
2. ТТГ	-0,284*	-					
3. АТГ	-0,500***	0,194	-				
4. А-ТПО	0,188	0,133	0,300*	-			
5. Депрессия	-0,222	0,095	0,157	-0,042	-		
6. Сон	0,035	-0,304	0,141	0,304	-0,152	-	

М.А., 1998; Sairenji T. & Nagata K., 2007; Pejovic S. et al., 2015; Romano G.F. 2015].

7. Боль	-0,145	-0,062	0,020	0,024	0,736***	-0,178	-
---------	--------	--------	-------	-------	-----------------	--------	---

С помощью полимеразной цепной реакции (PCR) изучено наличие EBV в крови больных ФМ. Согласно результатам проведенных исследований, среди обследованных больных ФМ наличие EBV выявлено в 41,7% случаев. Обращает на себя внимание, что частота выявления EBV находится в определенной зависимости от продолжительности заболевания: у пациентов с ФМ продолжительностью заболевания 1-3 года EBV выявлен в 45,4% случаях, 3-5 лет – у 48,7% больных. В то же время установлено, что у пациентов с продолжительностью заболевания свыше 5 лет, частота выявления EBV снижается, достигая 30,1%. Не исключается, что уменьшение частоты выявления EBV у больных с продолжительностью ФМ более 5 лет может являться одним из свидетельств правомочности представлений о том, что вирусная инфекция является своеобразным триггером развития ФМ [Ablin J.N. et al., 2008; Bennett et al., 2007; Jiao B.J. et al., 2015] (рис.4.1).

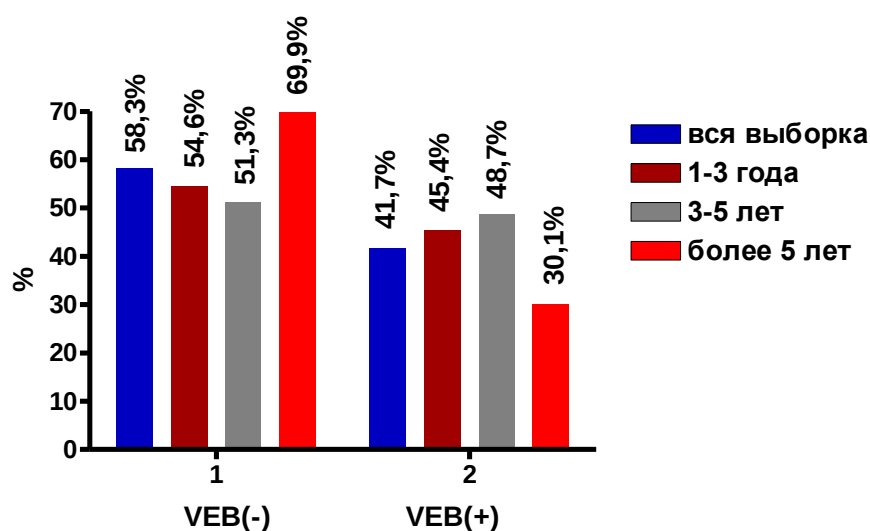


Рис.4.1. Частота выявления вируса Epstein–Barr у больных ФМ всей выборки и в зависимости от продолжительности заболевания.

Сравнительное изучение степени выраженности основных клинических симптомов заболевания у больных с отрицательным и положительным результатами исследования на наличие EBV показало, что показатели болевого симптома у больных с EBV(-) и EBV(+) существенно не отличаются. Аналогичная картина выявлена при проведении анализа в отношении показателей расстройств сна (табл.4.1).

Таблица 4.1

Сравнительная количественная характеристика показателей боли

и расстройств сна у больных ФМ, коморбидной с EBV.

Показатели	EBV (-)			EBV (+)		
	M±SE	n	%	M±SE	n	%
боль						
<5 баллов	4,7±0,05	33	37,5	4,9±0,05	23	36,5
>5 баллов	7,2±0,17	55	62,5	6,9±0,18	40	63,5
расстройства сна						
<5 баллов	2,3±0,17	73	82,5	2,9±0,21	52	82,5
>5 баллов	6,6±0,19	15	17,5	6,4±0,52	11	17,5

Последующий анализ включил в себя изучение вирусного фактора на частоту выявления депрессии у больных ФМ. Полученные результаты свидетельствуют, что:

депрессия не выявлена: легкий уровень депрессии выявлен:

у 40,9% больных ФМ с EBV(-) у 15,9% больных ФМ с EBV(-)

у 9,5% больных ФМ с EBV(+) у 57,1% больных ФМ с EBV(+)

выраженная депрессия выявлена:

у 43,9% больных ФМ с EBV(-)

у 33,4% больных ФМ с EBV(+), рис.4.2.

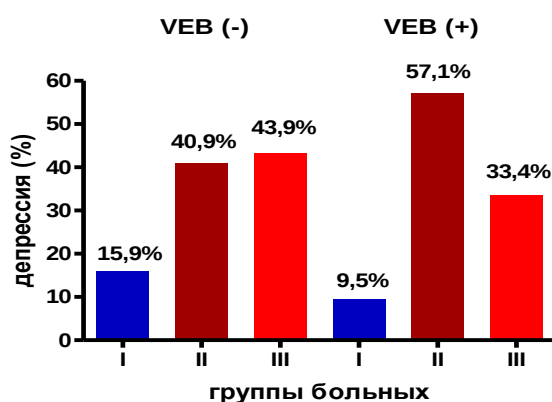
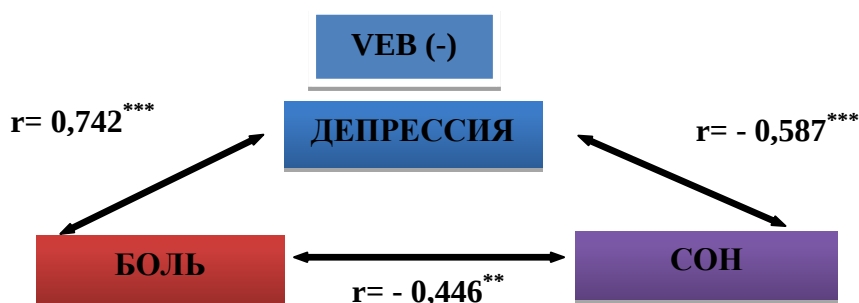


Рис.4.2. Частота различного уровня депрессии у больных ФМ и при ее коморбидности с EBV. Обозначения: I – без депрессии, II – легкий уровень депрессии, III – выраженная депрессия.

На представленной иллюстрации в схематическом виде изображена инфраструктура корреляционных взаимосвязей между основными клиническими симптомами ФМ и при ее коморбидности с EBV, свидетельствующая об отсутствии различий между депрессией, болью и расстройствами сна при ФМ EBV(-) и EBV(+), рис.4.3.



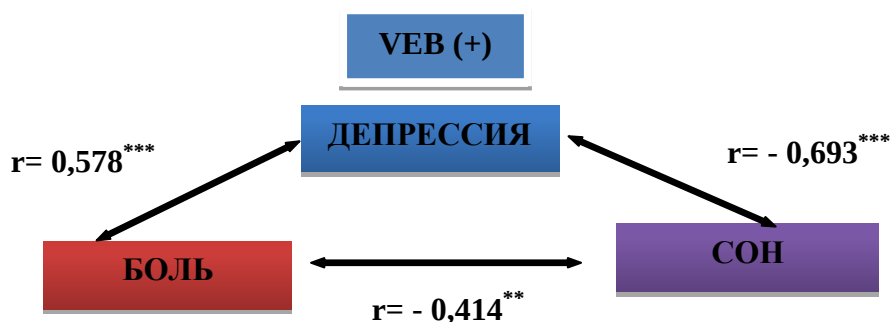


Рис.4.3. Инфраструктура взаимосвязей основных клинических симптомов ФМ при ФМ EBV(-) и EBV(+); * $P < 0,01$, *** $P, 0,001$.

Характеристика тиреоидных иммуно-гормональных показателей.

Установлено, что в общей выборке больных ФМ уровень иммуно-гормональных показателей крови, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы, при наличии и отсутствии EBV практически не отличается (табл.4.2).

Таблица 4.2

Сравнительная характеристика иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы у больных ФМ и при ее коморбидности с EBV (n-число пациентов).

Показатели	EBV (-)		EBV (+)	
	n	M±SE	n	M±SE
ТЗ	83	1,34±0,04	56	1,36±0,05
ТТГ	81	4,28±0,53	56	4,21±1,76
АТГ	78	34,4±2,97	53	31,0±3,25
А-ТПО	69	32,1±3,98	53	26,7±2,71

Следующим шагом явился анализ в группах больных с EBV(-) и EBV(+) иммуно-гормональных показателей, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы больных ФМ в зависимости от продолжительности заболевания.

Полученные данные свидетельствуют, что в группах больных с продолжительностью заболевания до 3-х лет существенных различий в средних значениях уровня ТЗ, ТТГ, АТГ и А-ТПО при EBV(-) и EBV(+) не выявлено.

В группе больных с EBV (+) продолжительностью заболевания 3-5 лет по сравнению с EBV (-) в сыворотке крови отмечен более высокий уровень ТТГ (8,1±3,2 против 3,07±0,81 мМЕ/мл) и АТГ (38,4±6,6 против 27,1±3,9 МЕ/мл), а при продолжительности за-

болевания более 5 лет, лишь высокое содержание ТТГ ($5,5 \pm 0,94$ против $2,31 \pm 0,39$ мМЕ/мл), табл. 4.3.

Дальнейшее изучение особенностей причастности тиреоидного фактора в патогенезе ФМ коморбидной с EBV, включило в себя анализ корреляционных связей исследуемых иммуно-гуморальных показателей. Как следует из представленных данных, существуют достаточно четкие количественные различия в силе и статистической значимости корреляции между исследуемыми показателями.

Таблица 4.3

Тиреоидные иммуно-гормональные показатели, у больных ФМ с EBV(-) и EBV(+), в зависимости от продолжительности заболевания

Показатели	EBV (-)				EBV (+)			
	ТЗ	ТТГ	АТГ	А-ТПО	ТЗ	ТТГ	АТГ	А-ТПО
до 3-х лет	1.31 ± 0.07 n=22	4.6 ± 0.33 n=22	34.7 ± 6.1 n=20	26.8 ± 4.8 n=21	1.32 ± 0.06 n=30	3.7 ± 0.86 n=28	27.9 ± 4.8 n=29	20.1 ± 2.3 n=26
3-5 лет	1.35 ± 0.08 n=16	$3.07 \pm 0,81$ n=16	27.1 ± 3.9 n=16	29.1 ± 5.7 n=15	1.41 ± 0.09 n=19	$8.1 \pm 3,2$ n=19	38.4 ± 6.6 n=18	31.5 ± 6.1 n=16
>5 лет	1.49 ± 0.11 n=16	2.31 ± 0.39 n=16	31.5 ± 4.4 n=16	28.5 ± 4.3 n=15	1.31 ± 0.08 n=33	5.5 ± 0.94 n=33	37.4 ± 4.6 n=30	34.9 ± 5.8 n=27

Так, если показатель уровня трийодтиронина (ТЗ) в крови больных ФМ(-) не обнаруживает статистически значимой корреляции с содержанием тиреотропного гормона (ТТГ), то в случае коморбидности ФМ с EBV между указанными показателями определяется отрицательная корреляция ($r = -0,331$, $P < 0,001$). С другой стороны, выявленная у больных ФМ EBV(-) статистически значимая отрицательная корреляция между показателями ТЗ и АТГ ($r = -0,312$, $P < 0,001$), в группе больных ФМ EBV(+) не обнаружена.

Обращает на себя внимание, что у больных ФМ EBV(-) концентрация ТТГ в крови положительно коррелирует с уровнем АТГ ($r = 0,437$, $P < 0,0001$) и в меньшей степени с А-ТПО ($r = 0,293$, $P < 0,05$), между тем как в случае EBV(+) подобная связь не выявлена.

Наконец, положительная корреляция между показателями АТГ и А-ТПО у больных ФМ коморбидной с EBV значительно менее выражена и статистически значима ($r = 0,286$, $P < 0,05$), чем у не инфицированных EBV пациентов ($r = 0,589$, $P < 0,0001$), табл. 4.4.

Таблица 4.4

Особенности инфраструктуры корреляционных связей иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы у больных ФМ и при ее коморбидности с вирусом Эпштейн–Барр.

	EBV (-)	1.	2.	3.	4.
1.	T3	-			
2.	ТТГ	-0,151	-		
3.	АТГ	-0,312**	0,437***	-	
4.	А-ТПО	-0,083	0,293*	0,589***	-

	EBV (+)	1.	2.	3.	4.
1.	T3	-			
2.	ТТГ	-0,331*	-		
3.	АТГ	-0,152	-0,003	-	
4.	А-ТПО	0,005	0,096	0,283*	-

*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Изучение взаимосвязи аутоиммунных показателей поражения щитовидной железы у больных ФМ при отрицательных и положительных результатах исследований на выявление наличия у больных EBV проведено также с помощью метода линейной регрессии. Как следует из результатов исследований, в группе больных с EBV(-) выявлена выраженная положительная корреляция уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в сыворотке крови ($r=0,617$, $P<0,0001$), между тем как в группе пациентов с EBV(+) корреляционная связь между указанными показателями, как и показатель их статистической значимости более низок ($r=0,221$, $P<0,06$), *рис.4.4*.

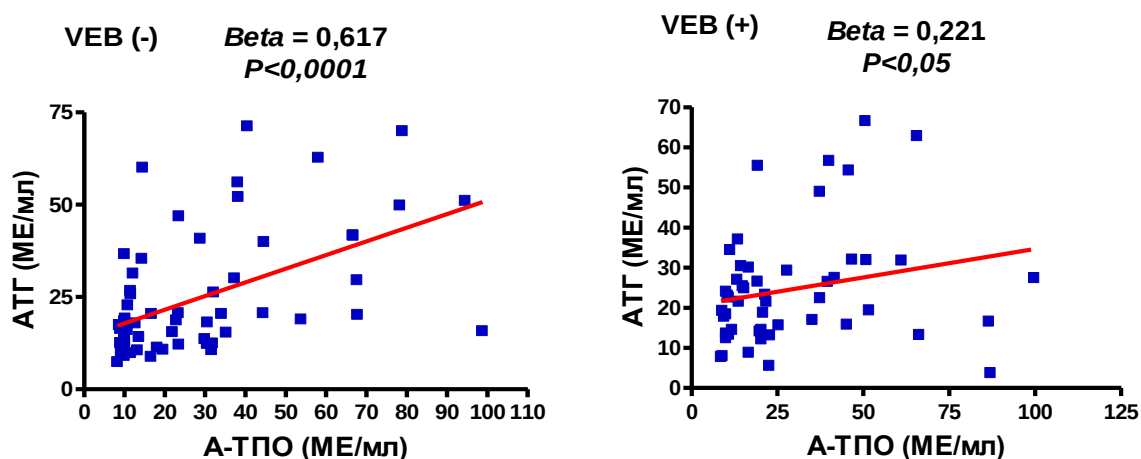


Рис.4.4. Взаимосвязь уровня антител в сыворотке крови больных ФМ к тиреоглобулину (АТГ) и тиреопероксидазе (А-ТПО) при положительных и отрицательных результатах выявления вируса Эпштейн–Барр.

4.2. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови и его взаимосвязь с клиническими и тиреоидными иммуно-гормональными показателями

Как известно, за последние два десятилетия гомоцистеин находится в центре пристального внимания исследователей самого различного профиля, прежде всего, в связи с выявлением ведущей роли гиперцистеинемии в механизмах атеротромбогенеза, и одного из "новых" факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [Virtanen J.K. et al., 2005; Faeh D. et al., 2006; Schaffer A. et al., 2014; Shenov V. et al., 2014; Ganguly P. & Alam S.F., 2015], что явилось даже основанием для пересмотра классификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [Veeranna V. et al., 2011].

Исходными предпосылками для изучения уровня гомоцистеина в крови больных ФМ являлись следующие данные:

- ❖ выявление повышенного содержания гомоцистеина в СМЖ больных ФМ [Regland B, et al., 1997];

- ❖ выдвижение гомоцистеиновой гипотезы происхождения депрессии [Folstein M. et al., 2007];

- ❖ обнаружение взаимосвязи между повышенным уровнем гомоцистеина в крови и развитием депрессии [Tiemeier H. et al., 2002; Sachdev P.S. et al., 2005; Kim J.M. et al., 2008; Ebensum M.O. et al., 2012; Gu P. et al., 2012];

- ❖ установление корреляции гипергомоцистеинемии с депрессией [Permoda-Osip A. et al., 2013];

- ❖ выявление "тройной" ассоциации, включающей генотип фермента метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), гомоцистеин и депрессию; рассмотрение гипергомоцистеинемии в качестве фактора риска развития депрессии и других аффективных расстройств [Schafer J.H. et al., 2005; Almeida O.P et al., 2008].

Полученные данные свидетельствуют, что уровень гомоцистеина в крови больных ФМ, вне зависимости от пола, возраста, продолжительности заболевания и ее коморбидности с EBV составляет $14,7 \pm 0,45$ мкмоль/д ($M \pm SE$), *рис.4.5*.

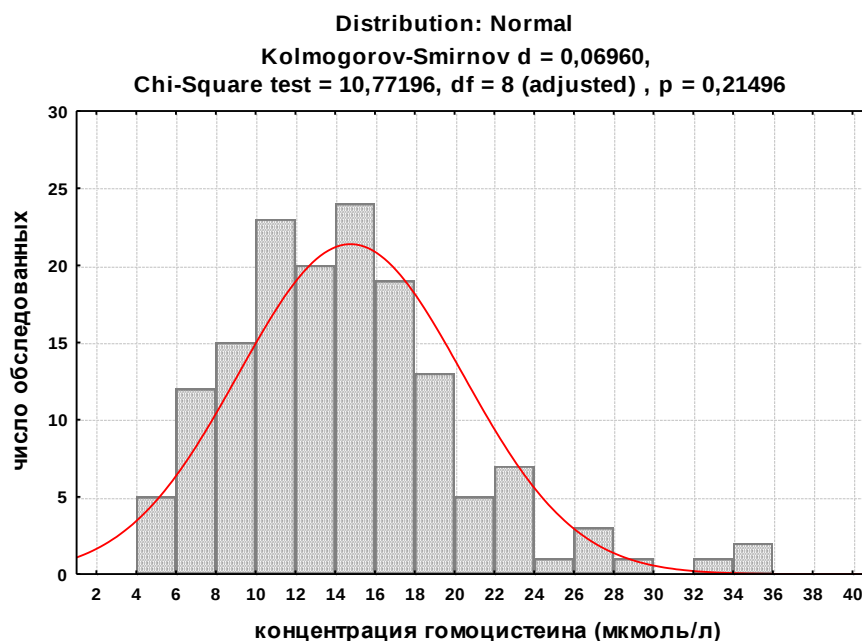


Рис.4.5. Частотное распределение уровня гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ.

По мнению некоторых авторов, концентрацию гомоцистеина в крови, превышающую 10,5-12 мкмоль/л, следует рассматривать в качестве пограничного значения, превышение которого рассматривается как гипергомоцистеинемия, являющаяся независимым фактором сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, установлено, что повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови на 5 мкмоль/л влечет за собой повышение риска смерти от ИБС на 25% [Haim M. et al., 2007].

Одновременно показано, что при повышении уровня гомоцистеина на 2,5 мкмоль/л риск развития инфаркта миокарда возрастает на 10%, а инсульта – на 20% [Stanger O. et al., 2004; Pezzini A., et al., 2007; Veeranna V. et al., 2011; Shenov V. et al., 2014].

Референтные значения уровня гомоцистеина в крови у мужчин: 5-15 мкмоль/л, женщин – 5-12 мкмоль/л. Анализируя результаты изучения содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ, выявленные значения можно квалифицировать как умеренно выраженную гипергомоцистеинемию, особенно с учетом того, что из числа обследованных больных 85,4% пациенты женского пола, у которых согласно данным литературы в норме уровень гомоцистеина несколько ниже, чем у мужчин.

Согласно полученным данным, уровень гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ ниже 10 мкмоль/л выявлен в 20,5%, 11-15 мкмоль/мл в 39,1% и свыше 16 мкмоль/л в 40,4% случаев (рис.4.6).

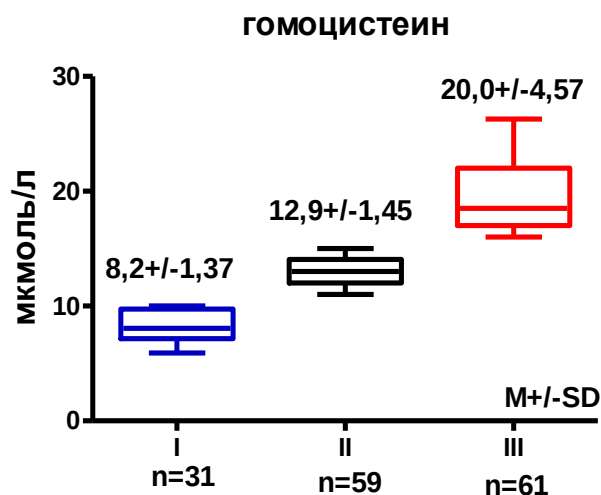


Рис. 4.6. Распределение больных ФМ по уровню содержания в крови гомоцистеина. Обозначения: I – до 10 мкмоль/л, II – 11-15 мкмоль/л, III – 16 и более мкмоль/л. (n – число пациентов).

Полученные данные свидетельствуют, что уровень гомоцистеина в крови, превышающий 15 мкм/л у больных ФМ с умеренно выраженной депрессией, обнаруживается в 40,6% случаев, а большой депрессией – в 43,6%. Изучение взаимосвязи показателей депрессии и боли в группах больных с уровнем гомоцистеина до и более 11 мкмоль/л показало, что с повышением в крови концентрации гомоцистеина сила и степень статистической значимости положительной корреляционной связи депрессии с болью нарастают (рис. 4.7).

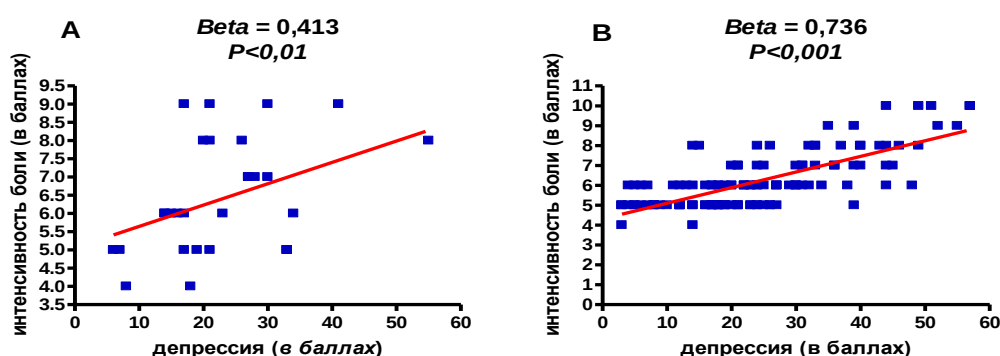


Рис. 4.7. Взаимосвязь показателей депрессии и боли в зависимости от содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ. Обозначения: А – уровень гомоцистеина < 11 мкмоль/л; В – уровень гомоцистеина > 11 мкмоль/л.

Аналогичная закономерность значительно более выражена при изучении тандема: депрессия–расстройства сна. Как следует из представленных данных, при концентрации гомоцистеина в крови больных, не превышающей 11 мкмоль/л, статистически значимой корреляции между показателями депрессии и расстройств сна не выявлено, между тем как при более

высоком уровне гомоцистеина обнаруживается исключительно выраженная и статистически значимая отрицательная корреляция между указанными симптомами ФМ (рис.4.8).

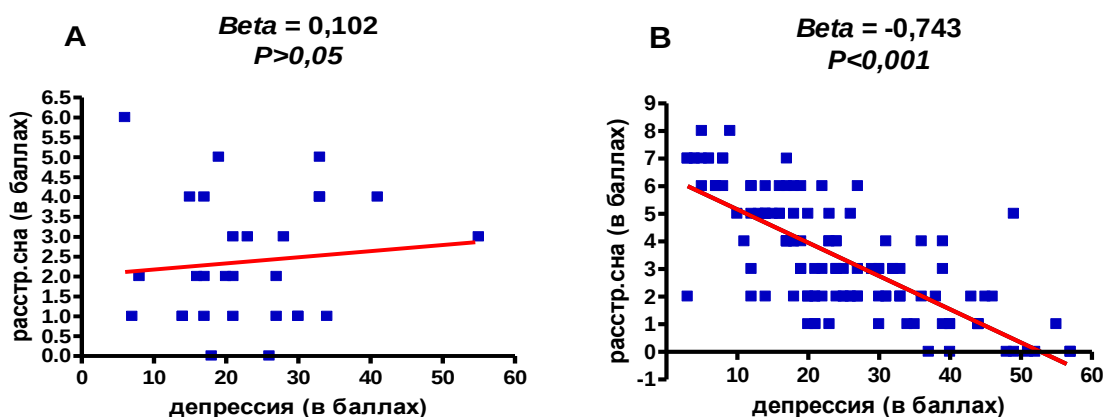


Рис.4.8. Взаимосвязь показателей депрессии и расстройств сна в зависимости от содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ. Обозначения:

А – уровень гомоцистеина < 11 мкмоль/л; В – уровень гомоцистеина > 11 мкмоль/л.

Примечательно, что обнаруженный у больных ФМ диапазон уровня гомоцистеина практически не отражается на положительной корреляции уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе (рис.4.9).

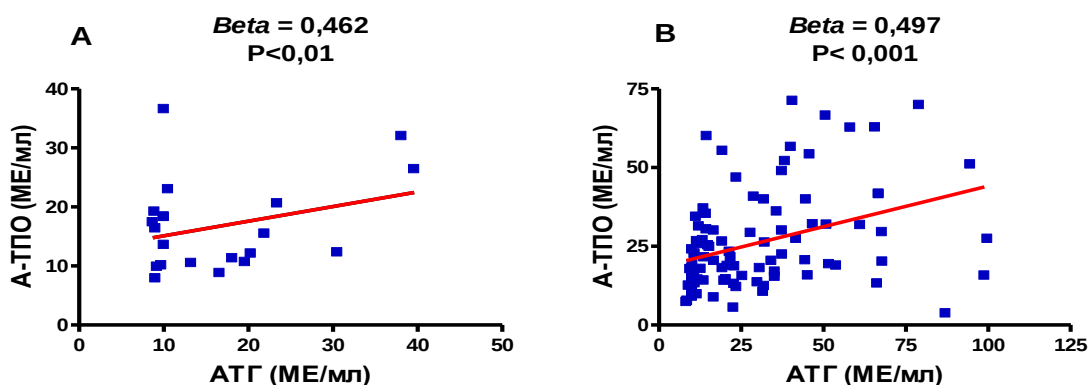


Рис.4.9. Взаимосвязь показателей уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе в зависимости от содержания гомоцистеина в сыворотке крови у больных ФМ.

Обозначения: А – уровень гомоцистеина <11 мкмоль/л;

В – уровень гомоцистеина >11 мкмоль/л.

Следующий подход включил в себя сравнительное изучение иммуно-гормональных показателей характеризующих функциональное состояние щитовидной железы и клинических симптомов в группах больных ФМ с относительно низким ($8,4 \pm 0,26$ мкмоль/л) и повышенным ($16,7 \pm 0,45$ мкмоль/л) содержанием гомоцистеина в сыворотке крови.

Как следует из представленных данных, среди иммуно-гормональных показателей определенные различия выявлены лишь в отношении уровня АТГ, АТПО и показателя рас-

стройств сна, уровень которых несколько выше, чем у больных ФМ с более высоким содержанием в крови гомоцистеина (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Выраженность клинических симптомов уровень и иммуно-гормональных показателей, характеризующих состояние функции щитовидной железы при различных концентрациях гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ.

Показатели	Уровень гомоцистеина					
	8,4±0,26 мкмоль/л			16,7±0,45 мкмоль/л		
	п	М	±SE	п	М	±SE
ТЗ	29	1,30	0,04	113	1,35	0,04
ТТГ	29	3,47	0,61	111	4,53	0,95
АТГ	27	25,4	4,12	106	34,9	2,50
А-ТПО	26	21,3	3,68	99	32,8	3,01
Депрессия	32	23,9	1,90	118	24,1	1,21
Сон	33	2,45	0,28	118	3,46	0,19
Боль	33	6,61	0,29	118	6,19	0,12

Примечательно, что хотя со стороны абсолютных значений исследуемых показателей у больных ФМ с различным содержанием гомоцистеина в крови выявлены лишь небольшие количественные различия, однако методом непараметрической корреляции выявлены следующие особенности. При сравнительно низком уровне гомоцистеина в сыворотке крови выявлена выраженная отрицательная корреляция показателей ТЗ с АТГ ($r=-0,500$, $P<0,001$), которая не обнаружена при высоком уровне гомоцистеина, когда ТЗ отрицательно коррелирует с показателем боли ($r=-0,218$, $P<0,05$). Одновременно установлено, что корреляция ТТГ с АТГ и А-ТПО, не обнаруживаемая при низких значениях гомоцистеина в крови, четко обнаруживается при повышенном уровне гомоцистеина.

Далее, при низком уровне гомоцистеина не обнаружена значимая корреляция показателей депрессии и расстройств сна, между тем как при его повышенном содержании гомоцистеина между указанными клиническими симптомами выявлена выраженная отрицательная корреляция ($r=-0,750$, $P<0,001$). Наконец, при повышенной концентрации гомоцистеина в крови больных ФМ обнаружена отрицательная корреляция показателей боли и расстройства сна ($r=-0,477$, $P<0,01$), табл. 4.6.

Таблица 4.6

Инфраструктура корреляционных связей иммуно-гормональных показателей, характеризующих состояние функции щитовидной железы и клинических симптомов при различных концентрациях гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ.

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$.

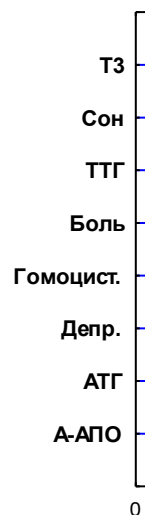
Гомоцистеин 16,7±0,45 мкмоль/л	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1. ТЗ	-						
2. ТТГ	-0,202*	-					
3. АТГ	-0,191	0,298*	-				
4. А-ТПО	-0,068	0,240*	0,480**	-			
5. Депрессия	-0,165	0,168	0,077	0,044	-		
6. Сон	0,018	-0,074	-0,069	-0,074	-0,750***	-	
7. Боль	-0,218*	0,041	0,050	0,053	0,669***	-0,477**	-

Методом кластерного анализа изучена инфраструктура распределения гомоцистеина, иммуно-гормональных показателей, характеризующих состояние щитовидной железы и клинических симптомов у ФМ с гипергомоцистеинемией.

Как следует из представленных данных, выделены следующие ассоциированные кластеры: *кластер 1* – АТГ и А-ТПО; *кластер 2* – ТЗ, сон, ТТГ, боль, гомоцистеин и депрессия (рис.4.10).

Гомоцистеин 8,4±0,26 мкмоль/л	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1. ТЗ	-						
2. ТТГ	-0,284*	-					
3. АТГ	-0,500***	0,194	-				
4. А-ТПО	0,188	0,133	0,300*	-			
5. Депрессия	-0,222	0,095	0,157	-0,042	-		
6. Сон	0,035	-0,304	0,141	0,304	-0,152	-	
7. Боль	-0,145	-0,062	0,020	0,024	0,736***	-0,178	-

Рис.
4.10.
Инф
рас
тру

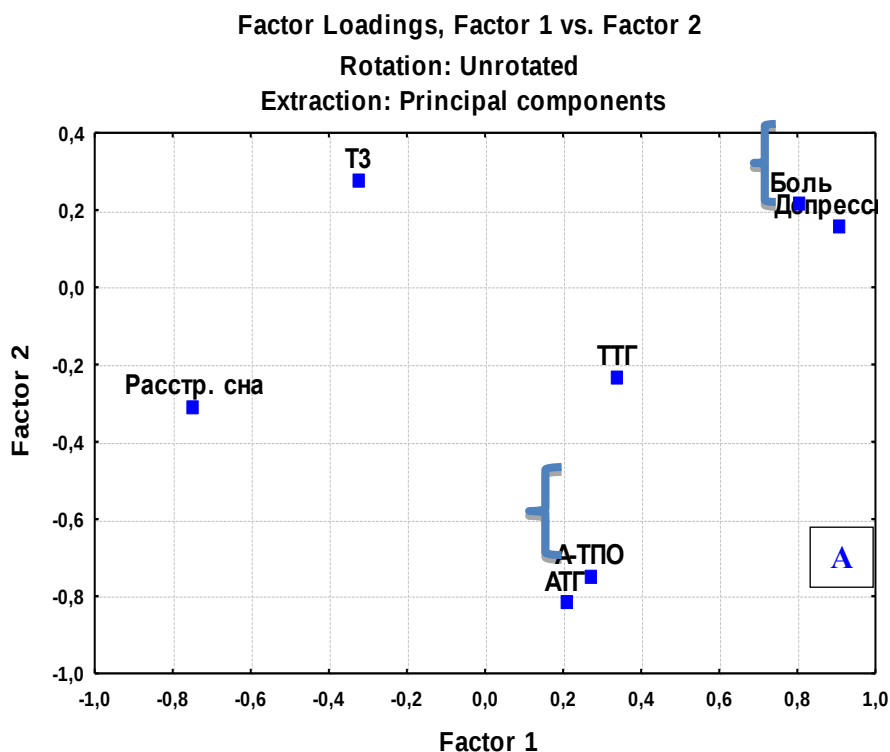


ктура кластерного распределения гомоцистеина, иммуно-гормональных показателей, характеризующих состояние щитовидной железы и клинических симптомов ФМ.

Изучено факторное распределение исследуемых клинических и лабораторных показателей в общей выборке и в группе больных ФМ с гипергомоцистеинемией.

Как следует из приведенных данных, показатели боли и депрессии в обоих случаях представлены в ассоциированном виде.

В то же время, в отличие от инфраструктуры факторного распределения исследуемых показателей, выявленной у больных общей выборки, в которой ассоциированы АТГ и А-ТПО, у больных с гипергомоцистеинемией указанные антитела сопряжены с ТТГ. Одновременно существенно, что показатель гомоцистеина занимает промежуточное положение между показателями Т3 и расстройств сна (рис.4.11).



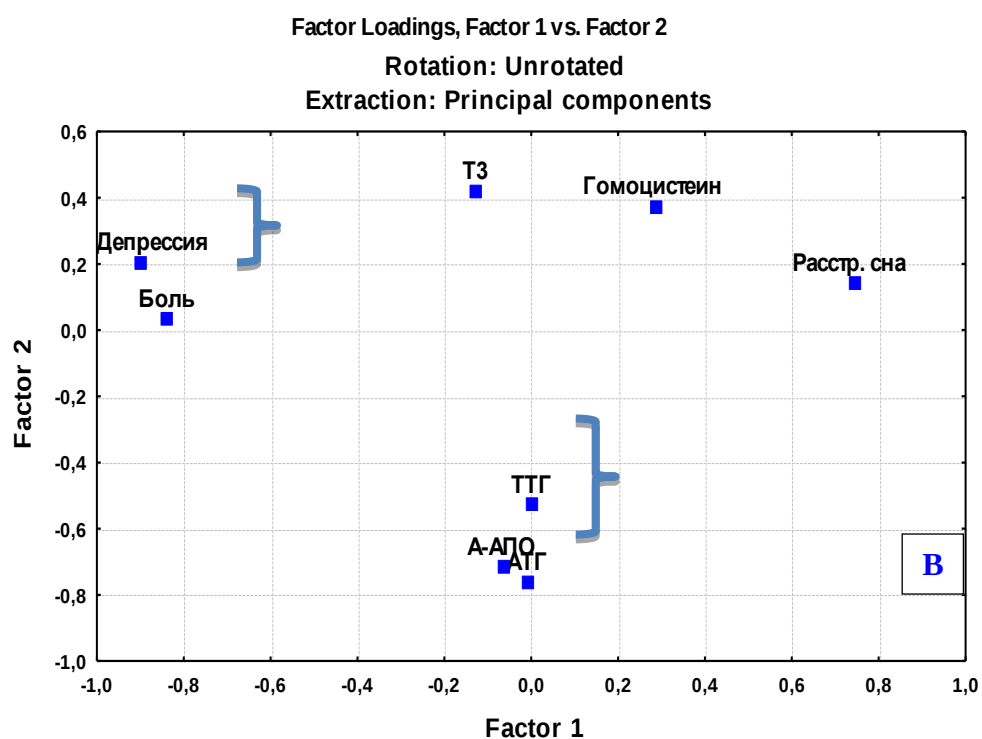


Рис.4.11. Сравнительная характеристика инфраструктуры факторного распределения клинических симптомов и иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы у больных ФМ.

А – общая выборка больных,

В – группа больных с гипергомоцистеинемией.

В таблице 4.7 представлены данные сравнительного изучения относительно высокого уровня гомоцистеина в сыворотке больных ФМ как фактора относительного риска развития выраженного болевого синдрома, расстройств и депрессии.

Установлено, что при концентрации гомоцистеина в сыворотке крови превышающей 15 мкмоль/л относительный риск наиболее высок риск в отношении развития большой депрессии (OR=1,164, P<0,01; RR=1,425, P<0,01), чем интенсивности боли превышающем 5 баллов (OR=1,474, P<0,01; RR=1,135, P<0,05) и расстройствах сна свыше 5 баллов (OR=1,131, P<0,05; RR=1,126, P<0,05).

Таблица 4.7

Сравнительная характеристика относительных факторов риска при выраженной клинической симптоматике у больных ФМ с гипергомоцистеинемией.

Обозначения: OR – Odds Ratio, RR – Relative Risk, SS – Sensitivity, SP – Specificity.

Гомоцистеин > 15 мкмоль/л			
OR	RR	SS	SP
<i>Расстройства сна > 5 баллов</i>			
1,131*	1,126*	0,133	0,880
0,351 ÷ 3,639	0,428 ÷ 2,857	0,037 ÷ 0,307	0,815 ÷ 0,928
<i>Интенсивность боли > 5 баллов</i>			
1,474**	1,135*	0,136	0,903
0,540 ÷ 4,018	0,843 ÷ 1,528	0,078 ÷ 0,214	0,801 ÷ 0,963
<i>Депрессия > 25 баллов</i>			
1,614**	1,425**	0,149	0,876
0,925 ÷ 2,12	0,712 ÷ 1,995	0,078 ÷ 0,294	0,785 ÷ 0,943

*P<0,05, **P<0,01.

Принимая во внимание, что в генезе ФМ значительная роль придается аутоиммунному воспалению, наряду с гомоцистеином, обладающим поливалентным иммуномодулирующим действием, в крови ФМ больных определены уровень значения неспецифических показателей воспаления – СРБ и СОЭ.

Установлено, что уровень СРБ в крови больных ФМ повышен, составляя 1,36±0,18 мг/л (M±SE) при норме до 0,5 мг/л. Одновременно выявлены несколько повышенные значения СОЭ 18,1±0,67 мм/ч (M±SE). В норме: у мужчин 2-10 мм/ч, у женщин – 2-15

мм/ч. Графическое изображение результатов частотного анализа распределения уровня СРБ и СОЭ в крови больных ФМ представлено на рис 4.12 и 4.13.

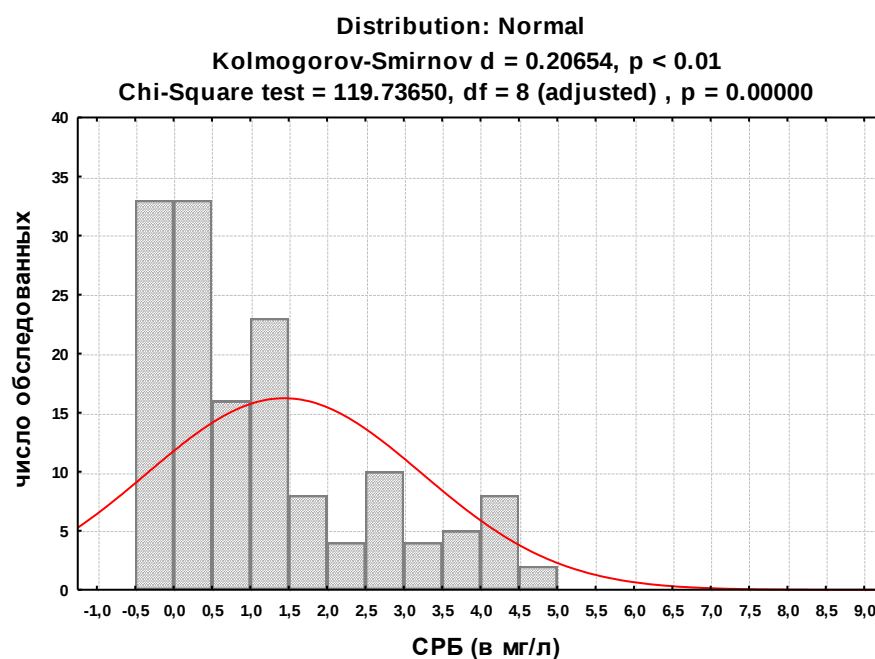


Рис.4.12. Частотное распределение показателя уровня СРБ у больных ФМ.

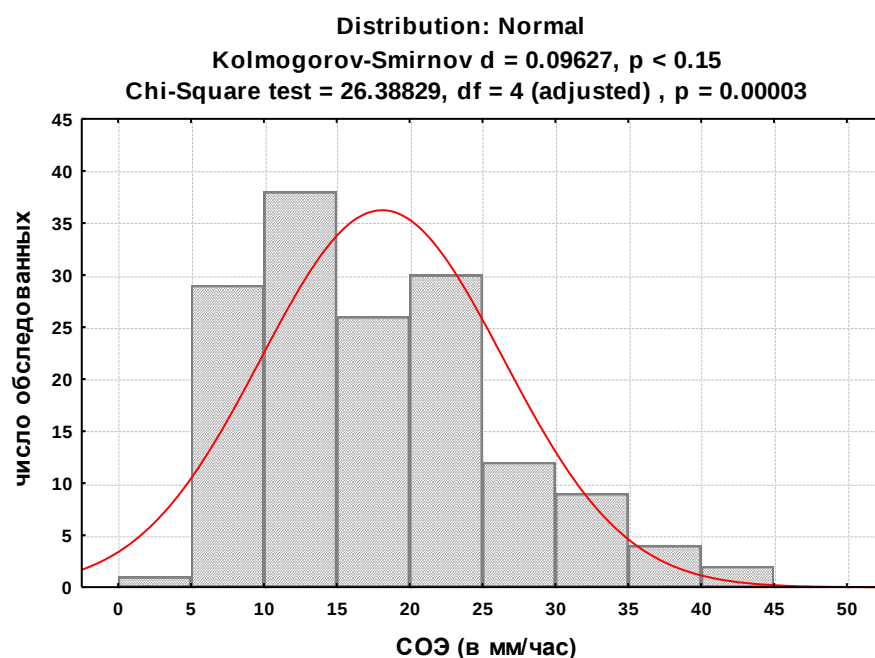


Рис.4.13. Частотное распределение значений СОЭ у больных ФМ

Из представленной инфраструктуры факторного распределения исследуемых клинических и лабораторных показателей обследованных больных ФМ, в первую очередь, вновь обращает на себя внимание неизменно выявляемая сопряженность показателей боли и депрессии. С другой стороны, ассоциирование показателей ТТГ, АТГ, А-ТПО и, нако-

нец, как и следовало ожидать, в ассоциированной форме представлены показатели гомоцистеина, СРБ и СОЭ. Примечательно, что показатель расстройств сна, входящий в триаду ведущих клинических симптомов ФМ, при факторном анализе, в том числе и данных исследований при различных концентрациях гомоцистеина в крови, выявляется вне связи с показателями боли и депрессии. Аналогичная закономерность проявляется и в отношении показателя ТЗ, который при факторном анализе не обнаруживается в составе локуса тиреоидных показателей ТТГ, АТГ, А-ТПО (рис.4.14).

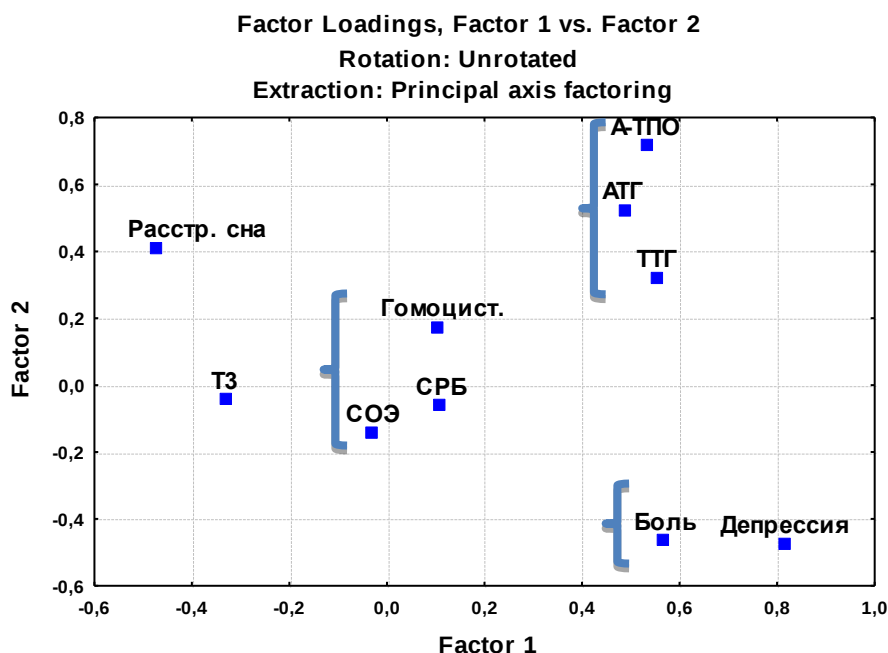


Рис.4.14. Инфраструктуры факторного распределения клинических и лабораторных показателей больных ФМ.

Следует отметить, что хотя исчерпывающая интерпретация данных, полученных при изучении различных аспектов ФМ, несомненно, является достаточной сложной задачей, открывающей новые перспективы для исследований в этой области, тем не менее, считаем необходимым проанализировать полученные результаты с учетом современных представлений о природе ФМ и особенностях ее клинических проявлений.

В частности, при анализе данных, свидетельствующих о различных проявлениях трансформации взаимосвязей между исследуемыми иммуно-гормональными показателями функционального состояния щитовидной железы больных ФМ (ТЗ, ТТГ, АТГ, А-ТПО)

с различным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови, следует принять во внимание результаты исследований, выявивших роль гомоцистеина в развитии гипотиреоза [Catargi B. et al., 1999; Lien E.A. et al., 2000; Rahbani-Nobar M. et al., 2004].

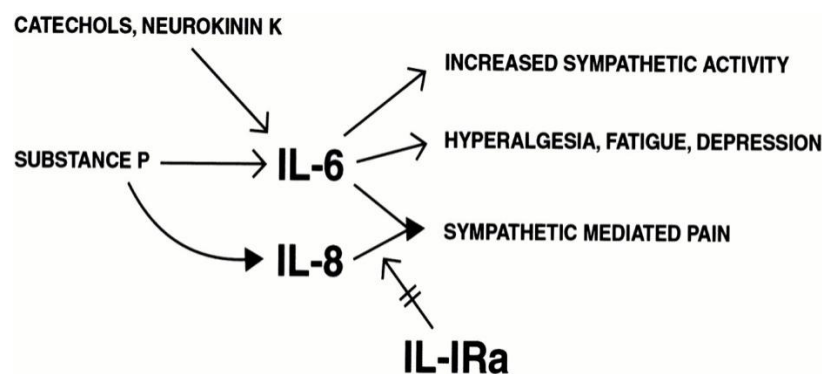
Убедительные данные о связи между повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови и понижением функцией щитовидной железы получены путем проведения мета-анализа [Zhou Y. et al., 2014].

Таким образом, хотя причастность тиреоидного фактора к генезу ФМ следует считать установленной, не исключается, что триггерным или модулирующим фактором развития гипотиреоидного состояния при ФМ может являться гомоцистеин, особенно если учесть, что согласно данным R.M. Bennett (2007), из 2.596 интернет-опрошенных пациентов с ФМ, тиреоидная проблема была выявлена лишь в 10,3% случаев, а триггерная роль хронического стресса – в 41,9 %.

В этой связи следует учитывать, что согласно современным представлениям, гомоцистеин, являясь признанным индуктором оксидативного стресса [Widner B. et al., 2002; Perna A.F. et al., 2003; Tyagi N. et al., 2005; McCully K.S., 2009] и обладая широким спектром иммуномодулирующего действия, гомоцистеин участвует в механизмах расстройств иммуно-нейроэндокринной системы при различных видах стресса [Schroecksnadel K. et al., 2003; Kuebler U. et al., 2013], что представляется существенным в связи с триггерной ролью стресса в патогенезе ФМ [Lucas H.J. et al., 2006; Van Houdenhove B. et al., 2006; Manuel M.L., 2007; Martinez-Lavin M., 2007; Alok R. et al., 2011; Cordero M.D., 2011; Thiagarajah A.S. et al., 2014]. Установлена способность гомоцистеина повышать продукцию провоспалительных цитокинов, в частности, IL-6 [Asanuma Y. et al., 2008; Gokkusu C. et al., 2010].

Рассмотренные данные представляют также интерес в рамках результатов исследований, свидетельствующих об участии иммуно-нейроэндокринных факторов и, в частности провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10) в патогенезе ФМ [Maes M. et al., 1999; Gür A. et al., 2002; Togo F. et al., 2009; Behm F.G. et al., 2012; García J.J. et al., 2014].

В частности, установлено, что повышенный уровень IL-6 в крови больных ФМ индуцирует гиперальгезию и развитие депрессии [Wallace D.J., 2001].



*Гипотетическая схема, иллюстрирующая роль цитокинов этиопатогенезе ФМ.
Репринт со статьи: Wallace D.J. Cytokines play on aetiopathogenetic role in firomyalgia:
a hypothesis and pilot study. // Rheumatology. 2001;40:743-749.*

Обнаружена корреляция между цитокиновым паттерном плазмы крови больных ФМ и клинической манифестацией заболевания [Bazzichi L. et al., 2007]. Согласно результатам мониторинговых исследований Н. Wang et al. (2008), уровень циркулирующих в крови больных ФМ цитокинов является определяющим фактором степени выраженности болевого симптома. В плане изучения роли центральных и периферических механизмов развития ФМ, особый интерес представляют результаты исследований, выявивших, что в СМЖ больных ФМ отмечается повышенное содержание провоспалительного цитокина IL-8, что авторами рассматривается в качестве доказательства участия нейроиммунного воспаления в патогенезе ФМ [Kadetoff D. et al., 2012; Kosek E. et al., 2015].

В связи с этим, обращают на себя внимание данные многочисленных исследований, в том числе и результаты мета-анализа, свидетельствующие о том, что в патогенезе депрессии лежит нейроиммунное воспаление с вовлечением цитокиновой сети иммуно-нейроэндокринной системы, и в частности, провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α [Anisman H., 2009; Dinan T.G., 2009; Dowlati Y. et al., 2010; Maes M. et al., 2011; Dunjic-Kostic B. et al., 2013], а также дисбаланс между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов [Kim Y.K. et al., 2007; Sutcgil L. et al., 2007].

При рассмотрении роли нейроиммунного воспаления в генезе депрессии J.C. Felger et al. (2013) отмечают, что провоспалительные цитокины оказывают модулирующее

действие на моноамин- и глутаматергические системы головного мозга, а в обзорной статье A.J. Dunn et al. [2005], посвященной анализу различных аспектов нейроиммунного воспаления при депрессии, авторы не исключают возможности рассмотрения цитокинов в качестве медиаторов депрессии.

Целью анализа представленной информации, посвященной некоторым аспектам проблемы ФМ, явилось стремление интерпретации полученных результатов, основываясь на современных данных об особенностях этиопатогенеза и клинической симптоматики ФМ.

Результаты исследований, посвященных изучению уровня гомоцистеина в крови больных ФМ, как и его взаимосвязь с ведущими симптомами заболевания и иммуно-гормональными показателями, характеризующими функциональное состояние щитовидной железы, являются достаточным основанием для формулирования положения о том, что повышенное содержание гомоцистеина в плазме крови больных ФМ можно рассматривать в качестве одного из факторов риска ФМ, как и прогнозирования его неблагоприятного течения, особенно с учетом полиморфного действия гомоцистеина на иммунную систему и его способность индуцировать оксидативный стресс.

ГЛАВА 5. ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ТРИГГЕРОВ, ФАКТОРОВ РИСКА И КОМОРБИДНОСТИ ФИБРОМИАЛГИИ

5.1. Возрастные особенности.

Изучение возрастных особенностей клинической симптоматики, факторов риска, иммуно-гормональных показателей функционального состояния щитовидной железы и других исследуемых аспектов ФМ, наряду с целью оценки количественных различий исследуемых показателей у больных различных возрастных групп, было продиктовано стремлением проанализировать полученные результаты с позиций современных представлений о роли отягощающих факторов клинического течения заболевания и предикторов ее прогнозирования.

В указанном плане заслуживают внимания результаты исследований, выявивших следующие факторы риска, усугубляющие клиническое течение ФМ:

➤ роль эскалации хронической боли в катастрофизации ("*catastrophizing*") ФМ [Sullivan M.J. et al., 2001], способствующей усугублению процессов центральной гиперсенситизации и амплификации аффективных расстройств [Gracely R.H. et al., 2004; Edwards R.R. et al., 2006; Rodero B. et al., 2010], коррелирующих с прогрессирующим снижением уровня КЖ и социальной дезадаптацией больных ФМ [Borsbo B. et al., 2008];

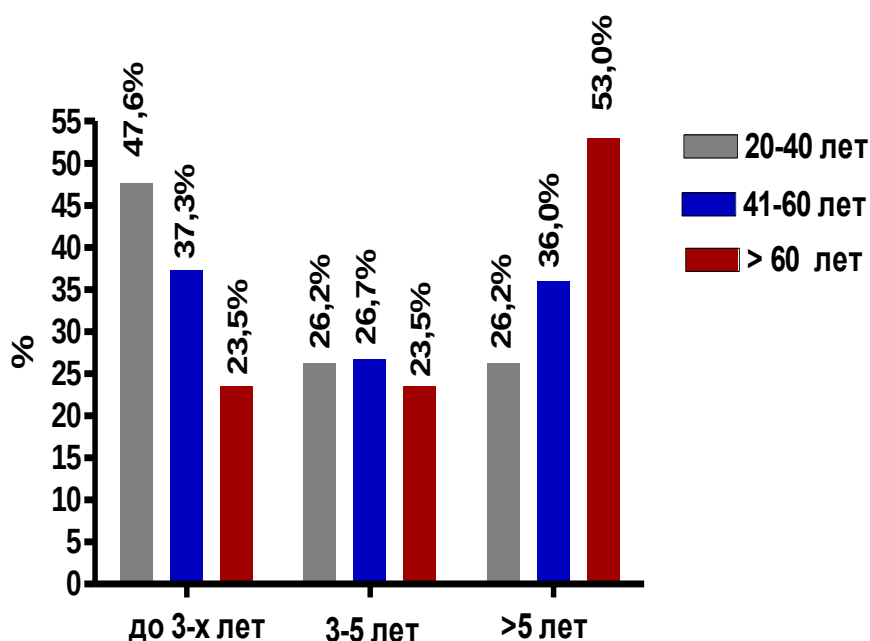
➤ выявление алекситимии (т.н. радикала психосоматизации) в структуре паттерна характерных для ФМ, ноцицептивных, гипнотических и аффективных расстройств [Sayar K. et al., 2004; Tuzer V. et al., 2011; Di Tella M. & Castelli L., 2013; Avila L.A. et al., 2014], как и высокая степень ее ассоциирования при ФМ с депрессией [Puente C.P. et al., 2013];

➤ характерное для ФМ развитие когнитивных расстройств, выраженность которых в значительной степени находится в зависимости от продолжительности заболевания и возраста пациентов [Glass J.M. & Park D.C., 2001; Dick B.D. et al., 2008; Ambrose K.R. et al., 2012; Veldhuijzen D. et al., 2012; Mercado F. et al., 2013; Tesio V. et al., 2015];

➤ развивающаяся при характерном для ФМ состоянии психологического дистресса негативная эволюция личностного профиля больных, приводящая к состоянию "катастрофизации" [Burgmer M. et al., 2011; Malin K. & Littlejohn G.O., 2012; Vural M. et al. 2014].

Исследование возрастных особенностей больных с ФМ было начато с изучения взаимосвязи между показателем продолжительности заболевания в различных возрастных группах.

Продолжительность заболевания. Как свидетельствуют полученные данные, в I группе больных ФМ доминируют пациенты с продолжительностью заболевания до 3-х лет (47,6%), между тем как в III группе в более чем в половине случаев отмечается продолжительность заболевания свыше 5 лет (53,0%). Примечательно, что во II группе продолжительность заболевания 3-5 лет встречается почти в одинаковом проценте случаев (рис.5.1).



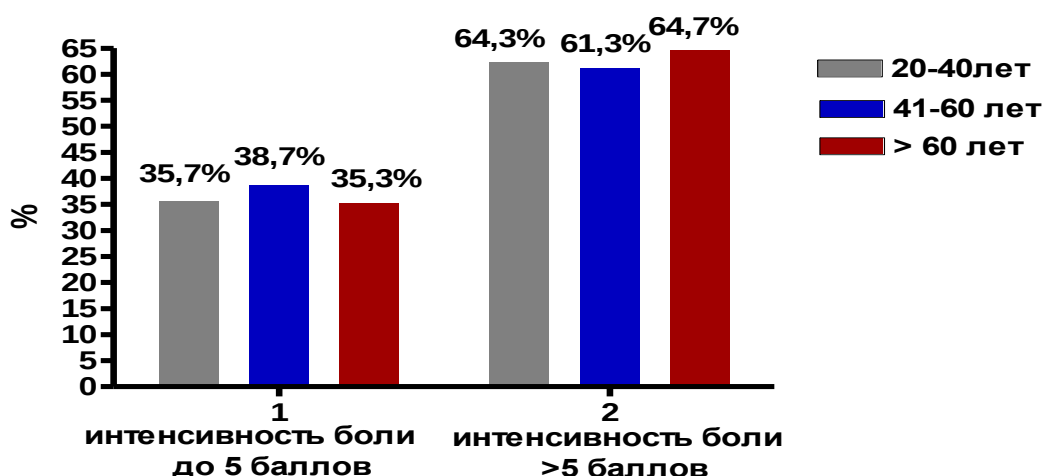
Показатели	I группа		II группа		III группа	
	n	M±SE	n	M±SE	n	M±SE
до 3 лет	20	2,1±0,18	28	2,2±0,15	8	1,8±0,18
3-5 лет	11	4,0±0,15	20	4,2±0,10	8	4,4±0,24
>5 лет	11	6,5±0,33	27	7,1±0,21	18	6,4±0,55

Рис.5.1. Сравнительная характеристика продолжительности заболевания и процентное распределение больных ФМ различных

возрастных групп в соответствии с продолжительностью заболевания.

В соответствии с задачами исследования, следующим шагом явилось сравнительное изучение у больных ФМ различных возрастных групп степени выраженности основных клинических симптомов: боли, расстройств сна и депрессии.

Боль. Результаты исследований, проведенных с помощью шкалы ВАШ, свидетельствуют, что в градации до и более 5 баллов процентное распределение пациентов не выявило возрастных различий (рис.5.2).



Показатели	I группа		II группа		III группа	
	n	M±SE	n	M±SE	n	M±SE
1-5 баллов	15	5,2±0,12	29	4,8±0,05	12	5,1±0,11
> 5 баллов	27	7,0±0,19	46	6,9±0,18	22	7,3±0,32

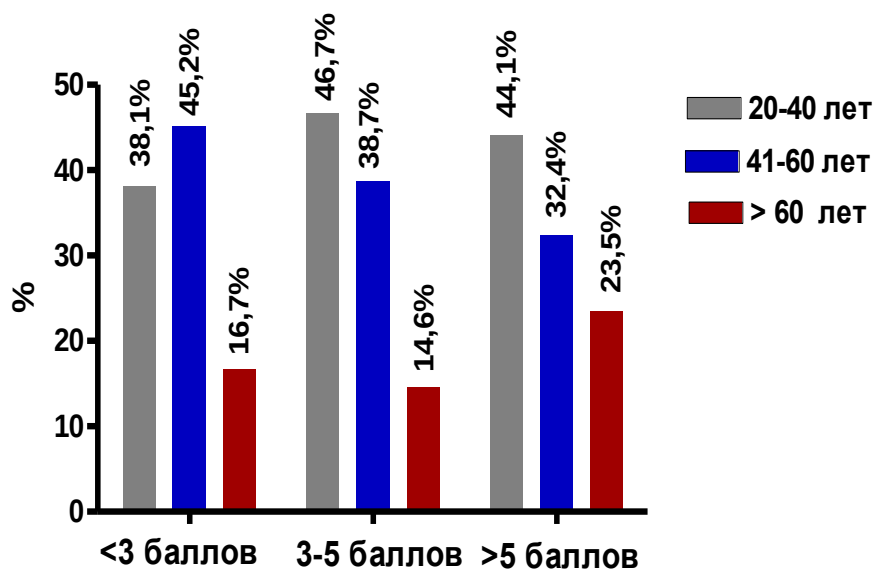
Рис.5.2. Сравнительная характеристика процентное распределение больных ФМ различных возрастных групп в соответствие со степенью выраженности боли.

Расстройства сна. Несколько иная картина обнаружена при сравнительном анализе степени выраженности расстройств сна у больных ФМ различных возрастных групп.

Установлено, что процент выявления расстройств сна в градации менее 3-х и 3-5 баллов у пациентов возрастных групп 20-40 и 41-60 лет примерно равнозначен.

В старшей возрастной группе (>60 лет) выраженность показателя расстройства сна более 5 баллов встречается в сравнительно большем проценте случаев (рис.5.3).

Таким образом, на основании анализа полученных данных можно заключить, что в обследованной выборке больных ФМ, категория возраст не может быть рассмотрена в качестве фактора риска т.н. катастрофизации, поскольку не выявлена возраст-зависимая эскалация выраженности боли и степени выраженности депрессии.



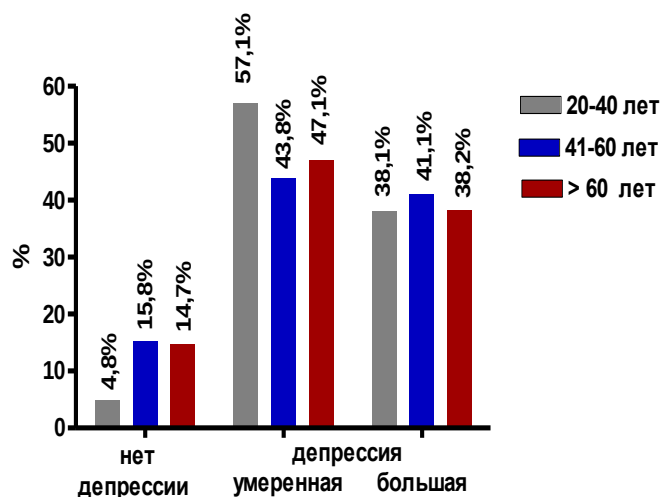
Показатели	I группа		II группа		III группа	
	n	M±SE	n	M±SE	n	M±SE
< 3 баллов	16	1,3±0,19	35	1,4±0,11	15	1,1±0,21
3-5 баллов	19	4,1±0,16	29	4,0±0,14	11	3,4±0,24
>5 баллов	7	6,4±0,29	11	6,8±0,18	8	6,2±0,16

Рис.5.3. Сравнительная характеристика степени выраженности расстройств сна и ее процентное распределение больных ФМ различных возрастных групп.

Депрессия. Анализ степени выраженности депрессии в зависимости от возрастного фактора выявил следующие особенности:

- ❖ во-первых, большая депрессия (>25 баллов по шкале BDI) почти с одинаковой частотой отмечается у больных всех обследованных возрастных групп;
- ❖ во-вторых, умеренная депрессия в большинстве случаев в процентном отношении обнаружена у пациентов I группы;

❖ в третьих, процент больных, у которых депрессия не выявлена значительно ниже у больных I группы (4,8%), чем II (15,8%) и III (14,7%) групп (рис.5.4).



Показатели	I группа		II группа		III группа	
	n	M±SE	n	M±SE	n	M±SE
<10 баллов	2	7,5±1,52	11	5,2±0,57	5	6,3±0,73
10-25 баллов	24	18,2±0,77	32	18,1±0,68	16	19,3±1,08
>25 баллов	16	36,4±2,02	30	36,1±1,49	13	37,7±3,12

Рис.5.4. Сравнительная характеристика степени выраженности депрессии у больных ФМ и ее процентное распределение в различных возрастных группах.

Анализ инфраструктуры взаимосвязей клинических симптомов с помощью метода непараметрической корреляции по Spearman выявил некоторые возрастные различия лишь количественного характера.

Так, наиболее высокие значения отрицательной корреляции показателей депрессии и расстройств сна выявлены у больных ФМ I группы ($r=-0,738$, $P<0,001$), положительной корреляции депрессии с болью – у пациентов III группы ($r=0,810$, $P<0,001$).

Наиболее низкий показатель отрицательной корреляции боли с расстройствами сна обнаружен у больных II группы ($r=-0,274$, $P<0,05$).

Обращает на себя внимание, что у больных I группы отсутствует корреляция показателя симптома боли с продолжительностью заболевания, между тем, как у пациентов II и, в большей степени III группы между указанными показателями обнаружена положительная корреляция, равная, соответственно: $r=0,294$, $P<0,05$ и $r=0,320$, $P<0,05$.

Параллельно, изучение взаимосвязи между показателями боли и расстройств у больных различных возрастных групп проведено также методом линейной регрессии и с использованием модели корреляционного анализа по Pearson (табл.5.1, рис.5.5).

Таблица 5.1

Инфраструктура взаимосвязей симптомов ФМ и продолжительности заболевания у больных различных возрастных групп. Непараметрическая корреляция по Spearman.

I группа (20-40 лет)		1.	2.	3.	4.
1.	Депрессия	-			
2.	Расстройства сна	-0,738***	-		
3.	Боль	0,677***	-0,605***	-	
4.	Продолжительность ФМ	0,493***	-0,449**	0,164	-
II группа (41-60 лет)		1.	2.	3.	4.
1.	Депрессия	-			
2.	Расстройства сна	-0,641***	-		
3.	Боль	0,604***	-0,274*	-	
4.	Продолжительность ФМ	0,588***	-0,641**	0,290*	-
III группа (>60 лет)		1.	2.	3.	4.
1.	Депрессия	-			
2.	Расстройства сна	-0,610***	-		
3.	Боль	0,810***	-0,598***	-	
4.	Продолжительность ФМ	0,651***	-0,263*	0,352*	-

*P<0,05, **P<0,001, ***P<0,0001

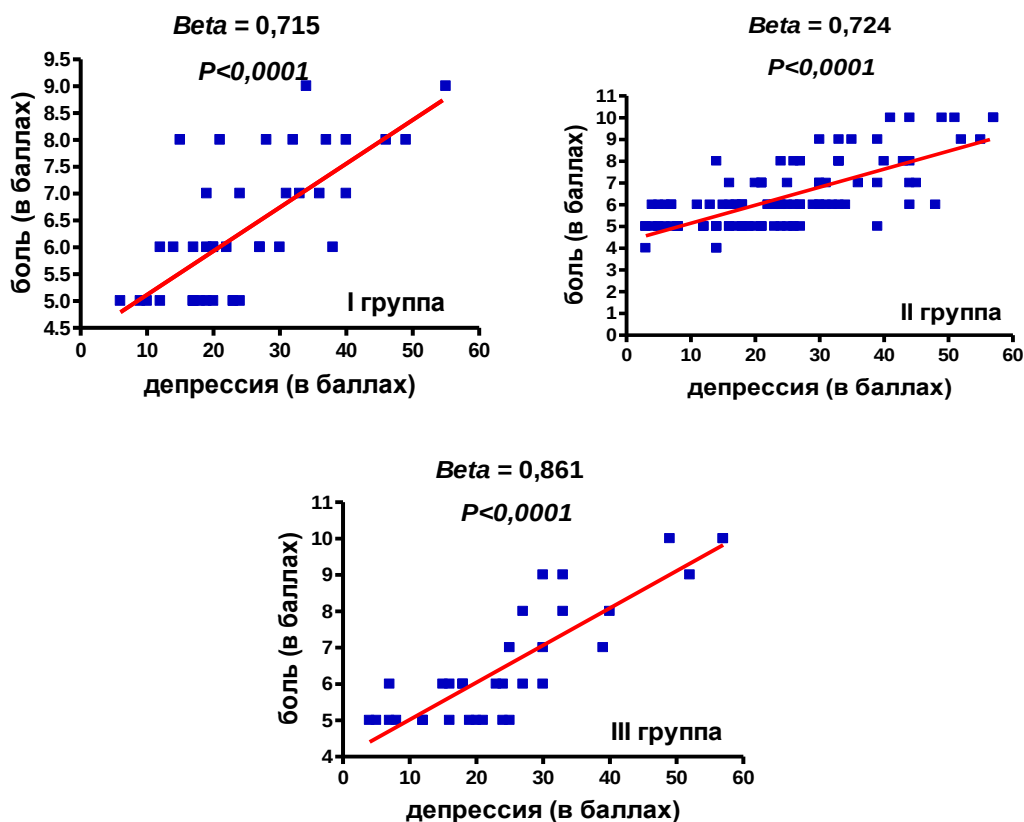


Рис.5.5. Взаимосвязь показателей депрессии и боли у больных ФМ различных возрастных групп.

Тиреоидный фактор. Необходимо отметить, что изучение возрастных особенностей иммуно-гормональных показателей, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы у больных ФМ, является достаточно сложной задачей, поскольку вариабельность значений, особенно уровня ТЗ и ТТГ в сыворотке крови, находясь в зависимости от возраста и пола в условиях нормы достаточно высока. Как показали результаты исследований, между уровнем иммуно-гормональных показателей у обследованных больных статистически значимых количественных различий не выявлено (табл.5.2).

Таблица 5.2

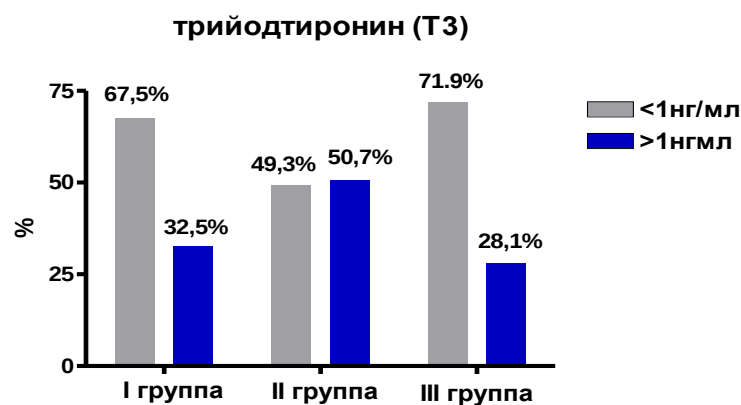
Сравнительная характеристика иммуно-гормональных показателей, больных ФМ различных возрастных групп.

20-40 лет		41-60 лет		>60 лет	
п	M±SE	п	M±SE	п	M±SE
Трийодтиронин (ТЗ), нг/мл					
(40)	1,32±0,06	(67)	1,36±0,04	(32)	1,36±0,05
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/мл					
(39)	3,43±0,42	(66)	3,62±0,50	(32)	3,95±0,92
Антитела к тиреоглобулину (АТГ), МЕ/мл					
(38)	37,1±4,11	(64)	30,9±3,06	(29)	32,6±5,17
Антитела к тиреопероксидазе (А-ТПО), МЕ/мл					
(36)	27,2±2,79	(59)	28,3±2,95	(27)	29,8±5,53

Поскольку определение средних значений исследуемых показателей, по причине большой амплитуды индивидуальных различий, оказалось недостаточно информативным, для анализа был использован подход, дающий возможность оценить полученные данные с градацией их отклонений от четко обозначенного уровня для каждого из компонентов исследуемых иммуно-гормональных показателей щитовидной железы.

Установлено, что в I группе уровень ТЗ в сыворотке крови ниже 1 нг/мл обнаруживается в 67,5% больных, а выше 1 нг/мл – в 32,5% случаев.

Во II группе указанные показатели практически равны, между тем как у больных ФМ III группы наблюдается картина аналогичная выявленной у пациентов I группы (рис. 5.6).



Т3	I группа		II группа		III группа	
	n	M±SE	n	M±SE	n	M±SE
<1,5 нг/мл	27	1,09±0,05	33	1,11±0,03	23	1,19±0,04
>1,5 нг/мл	13	1,79±0,07	34	1,61±0,06	9	1,75±0,32

Рис.5.6. Распределение больных ФМ различных возрастных групп по уровню Т3 в сыворотке крови менее и более 1,5 нг/мл.

Установлено, что, уровень ТТГ, превышающий 3 мМЕ/мл, в несколько большем проценте случаев отмечается у больных I группы (40,5%), *рис.5.7.*

ТТГ	I группа		II группа		III группа	
	n	M±SE	n	M±SE	n	M±SE
<3 мМЕ/мл	22	1,79±0,16	45	1,71±0,10	21	1,72±0,15
>3 мМЕ/мл	15	5,14±0,77	21	7,70±1,14	11	6,41±0,77

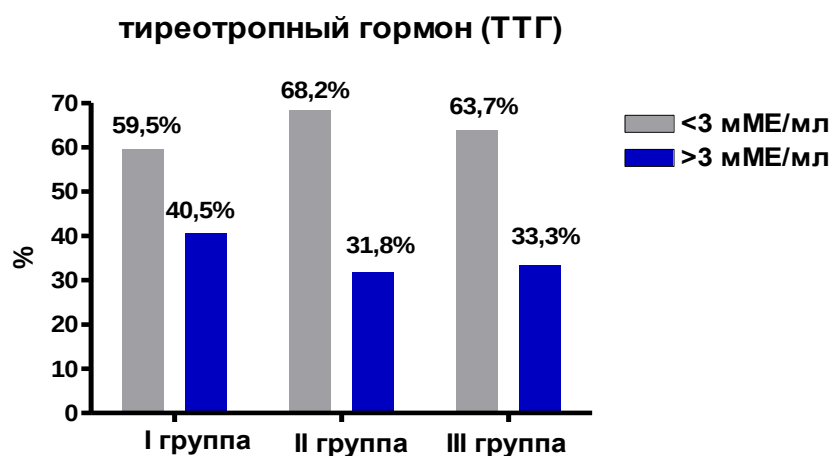


Рис.5.7. Распределение больных ФМ различных возрастных групп по уровню ТТГ в сыворотке крови менее и более 3 мМЕ/мл

Как следует из представленных данных, уровень антител к тиреоглобулину, превышающий 40 МЕ/мл в большем проценте случаев обнаружен среди больных ФМ II группы (39,4%), далее III (34,5%) и I (25,0%) лет (рис.5.8).

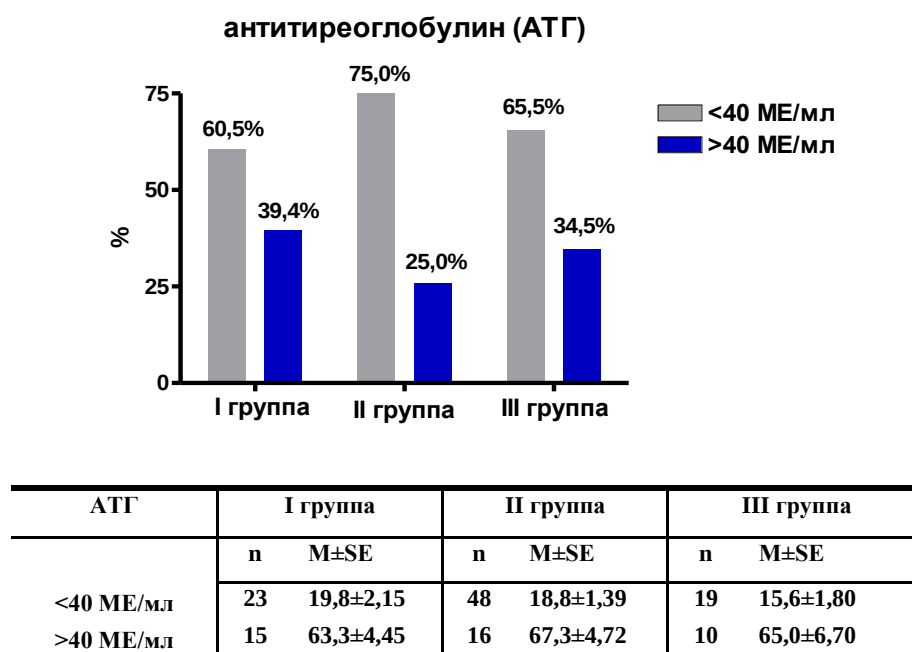


Рис.5.8. Распределение больных ФМ различных возрастных групп по уровню АТГ в сыворотке крови менее и более 40 МЕ/мл.

Аналогичная, но менее выраженная закономерность обнаружена при анализе данных уровня А-ТПО больных ФМ различных возрастных групп (рис.5.9).

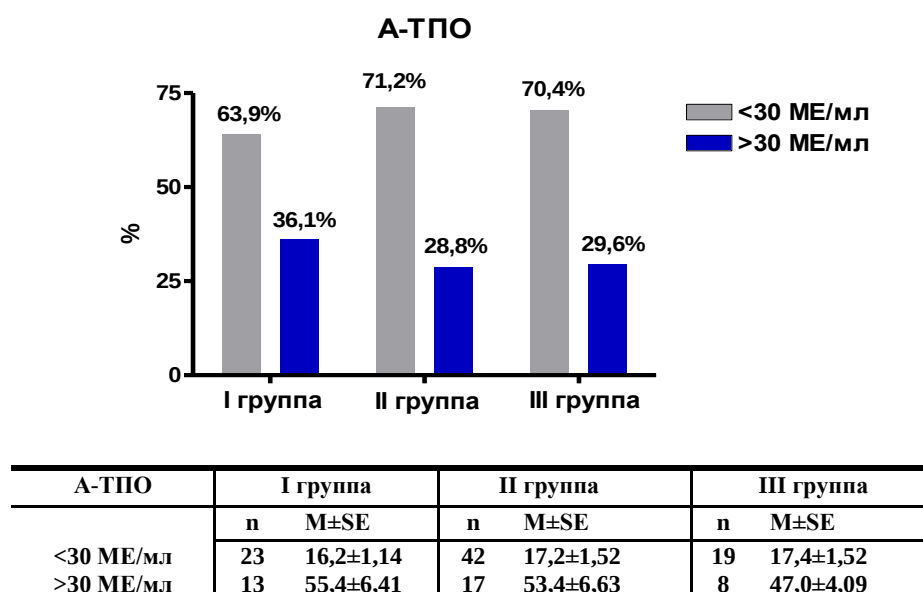


Рис.5.9. Распределение больных ФМ различных возрастных групп по уровню А-ТПО в сыворотке крови менее и более 30 МЕ/мл.

Результаты анализа совокупности полученных данных, касающихся иммуно-гормональных показателей участия тиреоидного фактора в генезе ФМ в возрастном аспекте свидетельствуют о следующих возрастных особенностях:

❖ у более 2/3 больных ФМ (67,5%) I группы выявлены признаки гипofункции щитовидной железы в виде пониженного уровня Т3 в сыворотке крови, сопровождающегося в более половине случаев (59,5%) относительно низким содержанием в крови концентрации ТТГ;

❖ аналогичная, но более выраженная картина выявлена у больных ФМ III группы, у которых в 71,9% проценте случаев выявлены пониженный уровень Т3 и относительно низкое содержание ТТГ в сыворотке крови – 63,7% пациентов;

❖ по указанным отклонениям в уровне исследуемых гормонов у пациентов II группы отмечена своеобразная диссоциация, выражающаяся в том, что пониженный уровень Т3 в сыворотке крови выявлен у 49,3% пациентов, ТТГ – в 68,2% случаев;

❖ повышенный уровень АТГ и А-ТПО, являющихся маркерами аутоиммунных поражений щитовидной железы, в сыворотке крови больных ФМ обнаружен в среднем в 25-40% случаев, при этом, в наибольшем проценте случаев повышенный уровень АТГ и А-ТПО обнаружен в возрастной группе 20-40 лет (соответственно, 39,4 и 36,1%).

Достаточно интересные данные были получены при изучении инфраструктуры взаимосвязей исследуемых тиреоидных иммуно-гормональных показателей у больных различных возрастных групп.

Как следует из представленных данных, обнаруживаемая у пациентов I группы отрицательная корреляция между уровнем Т3 и ТТГ в сыворотке крови ($r = -0,396$, $P < 0,05$), у больных II группы нивелируется ($r = -0,231$, $P < 0,05$), не выявляясь у больных III группы, что, по-видимому, можно рассматривать в качестве развития с возрастом гормональной дисрегуляции, в виде нарушения отрицательной обратной связи между уровнем ТТГ и Т3 в крови. Обратная возрастная динамика прослежена в отношении взаимосвязи между уровнями Т3 и антитиреоглобулина в сыворотке крови. Так у больных III группы выявлена отрицательная корреляция уровня Т3 с антитиреоглобулином ($r = -0,370$, $P < 0,05$),

которая менее выражена у больных II группы ($r=-0,255$, $P<0,05$), и статистически незначима у пациентов I группы. На этом фоне обращает на себя внимание устойчивая положительная корреляция уровня АТГ с ТТГ и, особенно АТГ с А-ТПО (табл.5.3).

Таблица 5.3

Корреляция иммуно-гормональных показателей щитовидной железы у больных ФМ различных возрастных групп. Корреляция по Spearman.

I группа		1.	2.	3.	4.
1.	Трийодтиронин	-			
2	Тиреотропный гормон	-0.396*	-		
3.	Антитиреоглобулин	-0.190	0.365*	-	
4.	Антитиреопероксидаза	-0.113	0.352*	0.499**	-
II группа		1.	2.	3.	4.
1.	Трийодтиронин	-			
2	Тиреотропный гормон	-0.231*	-		
3.	Антитиреоглобулин	-0.255*	0.307*	-	
4.	Антитиреопероксидаза	-0.165	0.168	0.499***	-
III группа		1.	2.	3.	4.
1.	Трийодтиронин	-			
2	Тиреотропный гормон	-0,016	-		
3.	Антитиреоглобулин	-0,370*	0,233	-	
4.	Антитиреопероксидаза	-0,170	0,307*	0,423*	-

* $P<0,05$, ** $P<0,001$, *** $P<0,0001$

Целью последующего анализа явилось выяснение вопроса о том, насколько у больных ФМ различных возрастных групп уровень и выявленные возрастные особенности взаимосвязи исследуемых иммуно-гормональных показателей могут выступать в качестве задействованного, причастного или определяющего фактор риска выраженности основных симптомов, как и длительности заболевания.

Как показали результаты исследований, у больных I группы среди изученных показателей положительно коррелируют лишь показатели А-ТПО и продолжительность заболевания ($r=0,495$, $P<0,01$), между тем как у пациентов II и III групп обнаружена некая мозаика взаимосвязей, выражающаяся в статистически значимой, положительной и обратной корреляции иммуно-гормональных показателей и клинических симптомов (табл.5.4).

Таблица 5.4

Корреляция иммуно-гуморальных показателей щитовидной железы с симптомами ФМ и длительностью заболевания у больных различных возрастных групп. Корреляция по Spearman.

I группа	Боль	Расстройства сна	Депрессия	Длительн. болезни
T3	0,042	-0,007	0,113	0,231
ТТГ	0,083	-0,042	0,005	0,113
АТГ	-0,113	0,218	-0,131	0,058
А-ТПО	0,088	-0,025	0,110	0,495**

II группа	Боль	Расстройства сна	Депрессия	Длительн. болезни
T3	-0.271*	0.003	-0.298	-0,198
ТТГ	-0.006	-0.264*	0.276*	0,311*
АТГ	0.016	-0.011	0.086	0,120
А-ТПО	-0.038	0.160	0,110	0,093

III группа	Боль	Расстройства сна	Депрессия	Длительн. болезни
T3	0,369*	0,164	-0,304*	-0,214
ТТГ	0,031	0,110	0,098	0,018
АТГ	0,076	0,102	0,335*	0,267
А-ТПО	0,175	-0,248	0,110	0,126

*P<0,05, **P<0,001

Полученные данные, несомненно, свидетельствуют об определенной причастности тиреоидного фактора к генезу ФМ, однако ответ на вопрос о роли расстройств гормонального звена в механизмах развития при ФМ гипотиреоидного состояния в виде изменения уровня, соотношения и взаимосвязи Т3 и ТТГ в сыворотке крови является неоднозначным, в том числе и в возрастном аспекте. В то же время, становится очевидной триггерная роль аутоиммунного механизма поражения щитовидной железы при ФМ, выражающаяся по данным многомерного анализа в устойчивой ассоциации показателей антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, в том числе и у больных различных возрастных групп.

Гомоцистеин. Как следует из представленных данных, уровень гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ практически одинаков, хотя при детальном анализе отмечается большая амплитуда индивидуальной вариабельности уровня гомоцистеина в крови пациентов исследуемых возрастных групп. По-видимому, этим можно объяснить выявленный факт однозначного уровня средних значений гомоцистеина в сыворотке крови больных различных возрастных групп, поскольку в настоящее время установлено, что с возрастом содержание гомоцистеина в крови постепенно возрастает, колеблясь в пределах 10-11

мкмоль/л. Следует отметить, что в целом уровень гомоцистеина в сыворотке крови <10 мкмоль/л считается нормальным, 10-20 мкмоль/л пограничным, а >20 мкмоль/л – требующим соответствующей коррекции, особенно с учетом, что гипергомоцистеинемия в настоящее время рассматривается в качестве предиктора и фактора риска атеросклероза и кардиальной летальности (рис.5.10).

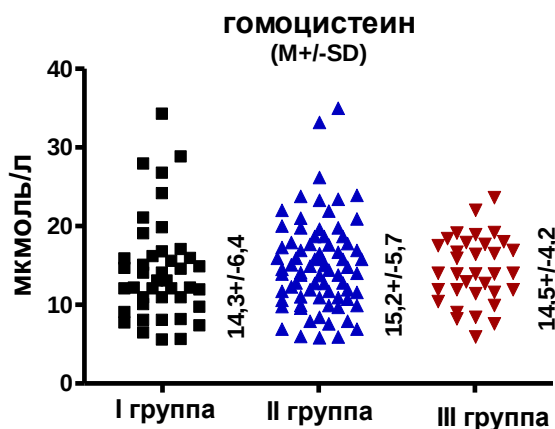


Рис.5.10. Сравнительна характеристика содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ различных возрастных групп.

Более детальный анализ полученных результатов позволил выявить следующие межгрупповые различия в уровне гомоцистеина в сыворотке больных ФМ. В частности, установлено, что процент больных, у которых уровень гомоцистеина в сыворотке крови не превышает 11 мкмоль/л, значительно выше у пациентов I группы (36,6%), чем аналогичный показатель, выявленный у больных II (25,3%) и, особенно, III (12,8%) групп.

Естественно, диаметрально противоположная картина наблюдается в градации больных исследуемых групп с уровнем гомоцистеина в крови, превышающим 11 мкмоль/л (рис.5.11).

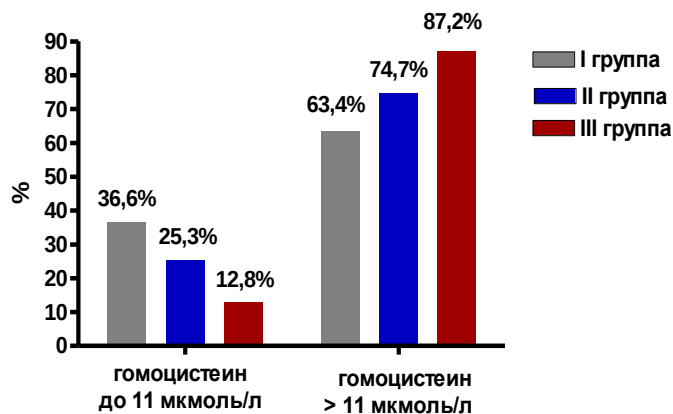


Рис.5.11. Сравнительна характеристика процентного распределения

больных различных возрастных групп в соответствии с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови ниже и выше 11мкмоль/л.

Установлено, что у больных ФМ I и II возрастных групп с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови среди клинических симптомов статистически значимо положительно коррелирует показатель расстройств сна, а у пациентов III группы отрицательно коррелирует показатель боли (рис.5.12).

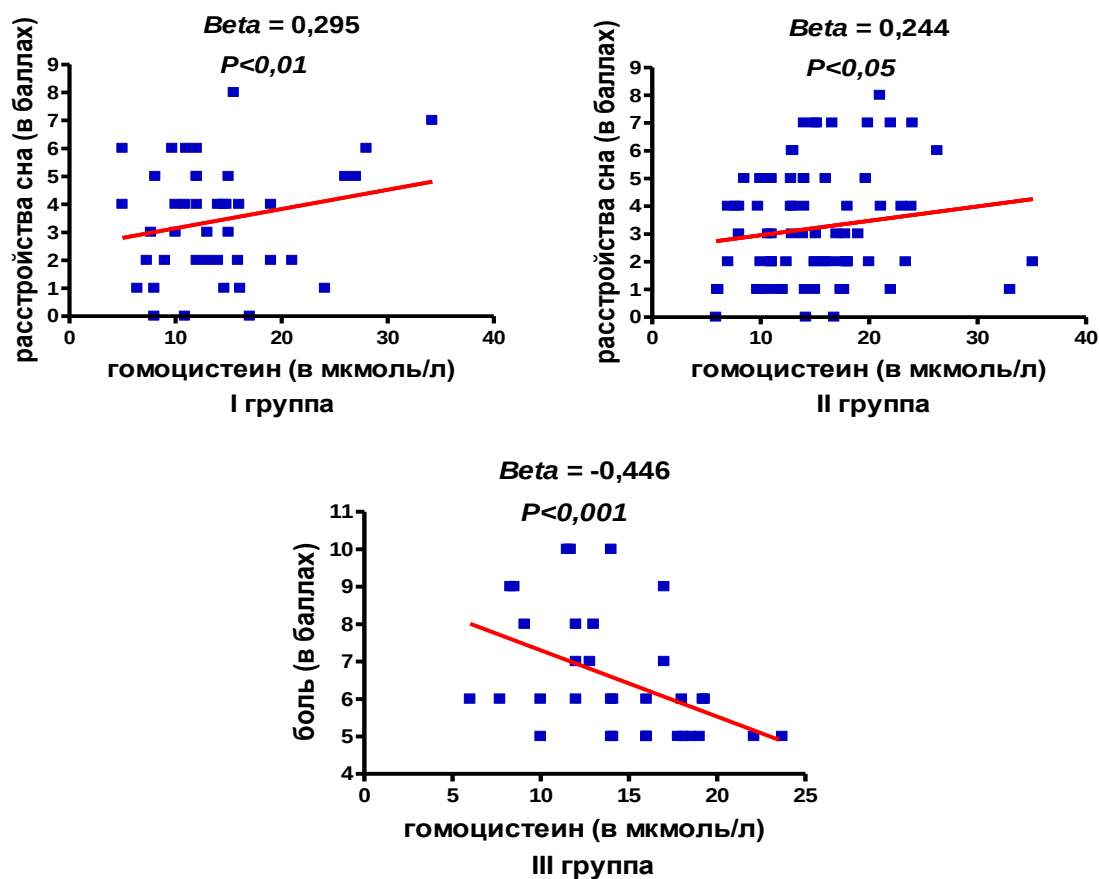


Рис.5.12. Взаимосвязь гомоцистеина с клиническими симптомами ФМ у больных различных возрастных групп.

Основываясь на базовых принципах гомоцистеиновой гипотезы депрессии [Folstein M. et al., 2007], в исследуемых возрастных группах больных ФМ изучали возможную роль умеренно повышенного уровня гомоцистеина в сыворотке крови как относительного фактора риска развития большой депрессии. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что показатели относительного риска развития большой депрессии лишь у больных I группы превышают 1,0, составляя, соответственно $OR=1,440$, $P<0,01$, $RR=1,232$, $P<0,01$. Таким образом, установлено, что умеренно повышенный уровень гомоцистеина в

сыворотке крови можно рассматривать в качестве относительного фактора риска большой депрессии у пациентов I возрастной группы (табл.5.5).

Таблица 5.5

Сравнительная характеристика гомоцистеина, как фактора риска развития большой депрессии у больных ФМ различных возрастных групп. Обозначения: **OR** – Odds Ratio, **RR** – Relative Risk, **SS** – Sensitivity, **SP** – Specificity. * $P < 0,01$.

Гомоцистеин (M±SD)	OR	RR	SS	SP
16,4±5,8 мкмоль/л	I группа			
	1,440** 0,524 ÷ 3,953	1,232** 0,709 ÷ 2,137	0,230 0,111 ÷ 0,393	0,827 0,705 ÷ 0,914
17,4±7,8 мкмоль/л	II группа			
	0,904 0,398 ÷ 2,051	0,938 0,559 ÷ 1,575	0,302 0,171 ÷ 0,461	0,676 0,554 ÷ 0,782
15,8±3,8 мкмоль/л	III группа			
	0,853 0,322 ÷ 2,256	0,904 0,483 ÷ 1,692	0,210 0,095 ÷ 0,373	0,761 0,637 ÷ 0,860

Следующим подходом явилось изучение факторного распределения клинических симптомов, иммуно-гормональных показателей и гомоцистеина у больных ФМ различных возрастных групп (табл.5.6). Из представленных данных следует, что:

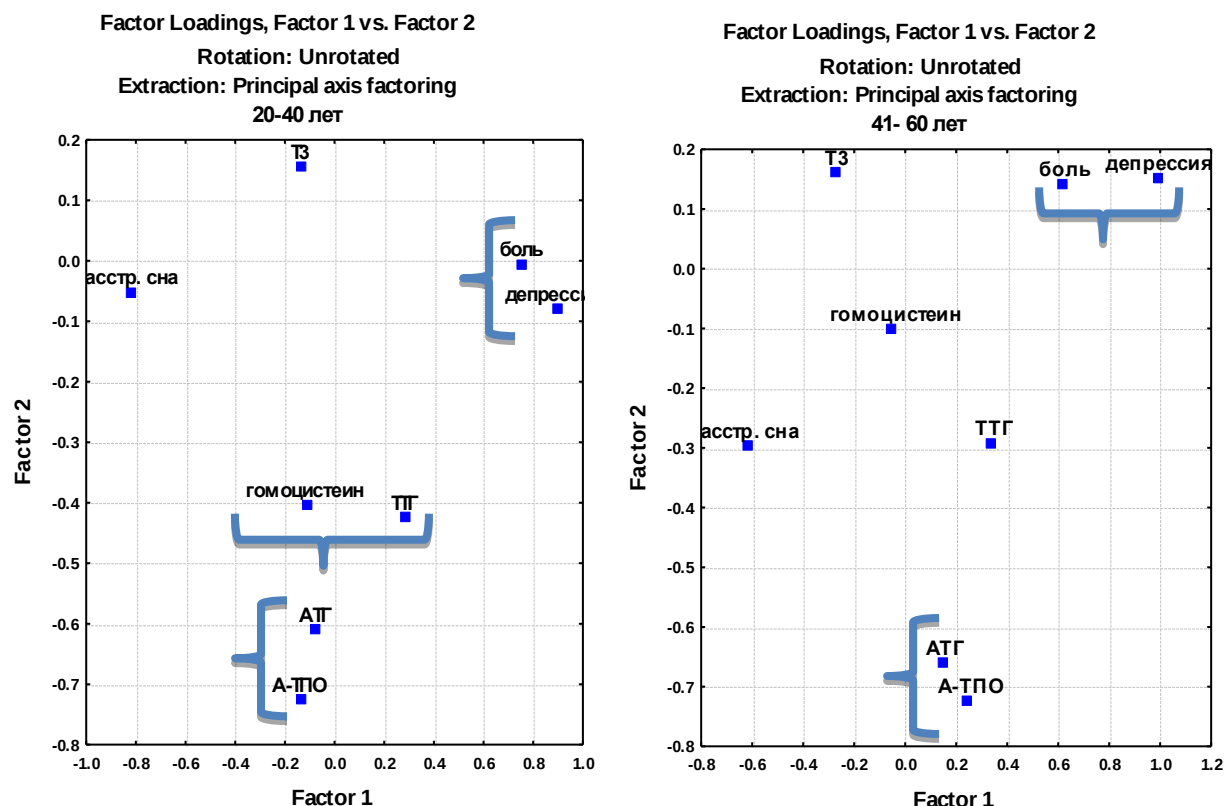
- ❖ *Фактор 1* всех возрастных группах однозначно представлен клиническими симптомами ФМ, включая боль, расстройства сна и депрессию;
- ❖ *Фактор 2* представлен в возрастных группах следующим образом:
 - в I – тиреотропным гормоном, антитиреоидным глобулином; антитиреоидной пероксидазой и гомоцистеином;
 - во II – антитиреоидным глобулином и антитиреоидной пероксидазой;
 - в III – тиреотропным гормоном, антитиреоглобулином и антитиреоидной пероксидазой.

Таблица 5.6

Факторное распределение клинических симптомов, иммуно-гормональных показателей и гомоцистеина у больных ФМ различных возрастных групп.
Factor Analysis. Rotation:Unrotated. Extraction: Principal axis factoring.

Показатели	I группа		II группа		III группа	
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
ТЗ	-	-	-	-	-	-
ТТГ	-	-0,426	-	-	-	-0,570
АТГ	-	-0,612	-	-0,662	-	-0,472
А-ТПО	-	-0,727	-	-0,726	-	-0,647
Гомоцистеин	-	-0,405	-	-	-	-
Депрессия	0,906	-	0,997	-	0,733	-
Расстройства сна	-0,813	-	-0,614	-	-0,696	-
Боль	0,761	-	0,618	-	0,813	-

Наряду с факторным распределением исследуемых показателей обращает на себя внимание степень их ассоциирования. Вновь примечательна ассоциация боли с депрессией и АТГ с А-ТПО выявленная во всех группах, при этом обнаружено, что в III группе указанный тандем сопряжен и с ТТГ. В I группе выявлена ассоциация гомоцистеина с ТТГ, а в III – комплекс, включающий Т3, гомоцистеин и показатель расстройств сна (рис.5.13).



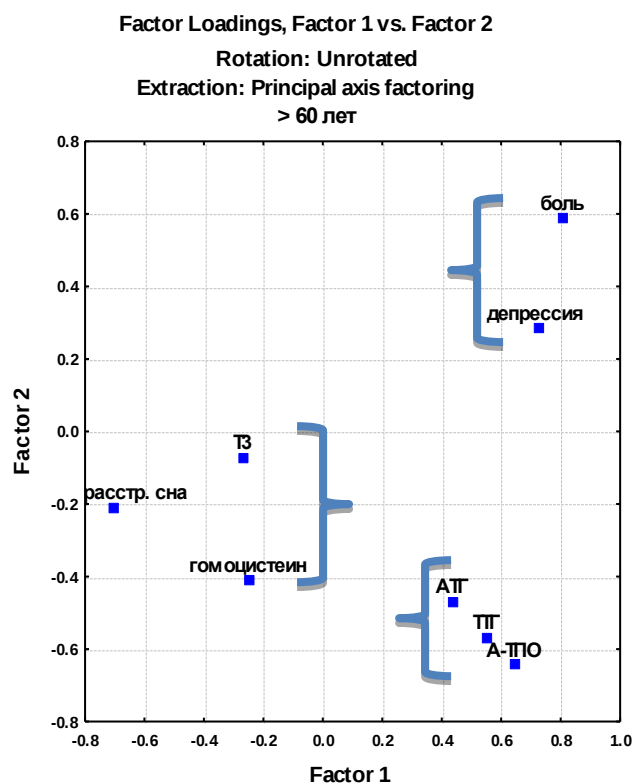


Рис.5.13. Ассоциации клинических симптомов, иммуно-гормональных показателей и гомоцистеина у больных ФМ различных возрастных групп.

Таким образом, при более детальном анализе инфраструктуры взаимоотношений клинических симптомов, иммуно-гормональных показателей и гомоцистеина у больных ФМ различных возрастных групп, выявлены определенные различия, интерпретация которых представляется достаточно сложной задачей, решение которой требует проведения дальнейших исследований в различных аспектах изучаемой проблемы.

5.2. Гендерные различия

Продолжительность заболевания. Как свидетельствуют полученные данные, у больных ФМ обоего пола превалируют пациенты с продолжительностью заболевания менее чем 5 лет, что в большей степени проявляется у мужчин (рис.5.14).

Показатели	мужчины	женщины
	M±SE	M±SE
до 3 лет	2,5±0,29	3,0±0,13
>5 лет	7,2±0,33	7,1±0,23

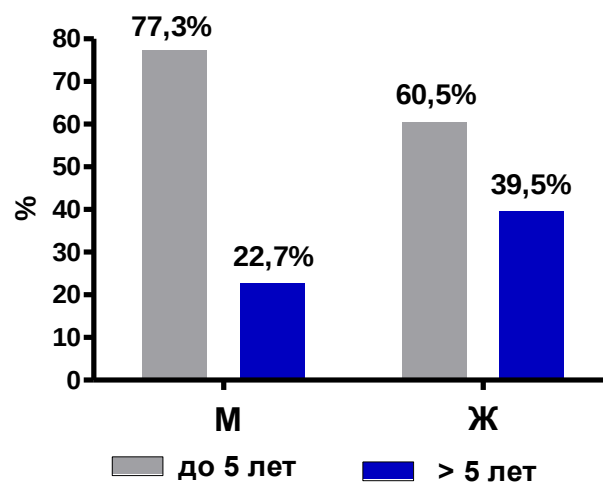


Рис.5.14. Сравнительная характеристика процентного распределения больных ФМ мужского и женского пола в соответствии с показателем продолжительности заболевания.

Боль. Результаты исследований свидетельствуют, что среди мужчин превалирует число пациентов с интенсивностью боли 1-5 баллов, а у женщин – свыше 5 баллов (рис.5.15).

Показатели	мужчины	женщины
Боль	M±SE	M±SE
1-5 баллов	5,0±0,11	4,9±0,47
>5 баллов	7,3±0,44	7,1±0,13

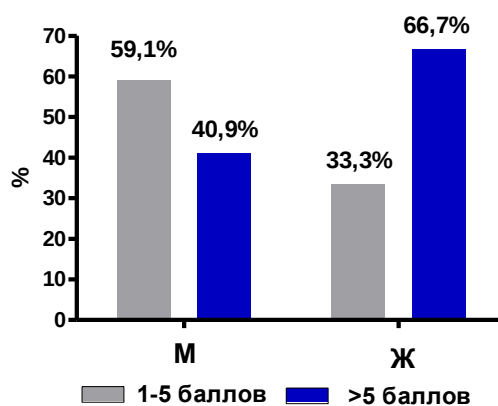


Рис.5.15. Сравнительная характеристика процентного распределения больных ФМ мужского и женского пола в соответствии со степенью выраженности боли.

Расстройства сна. Установлено, что процент выявления расстройств сна в градации 1-5 баллов и более 5 баллов среди обследованных мужчин и женщин примерно равнозначен (рис.5.16).

Показатели	мужчины	женщины
Сон	M±SE	M±SE
1-5 баллов	3,4±0,34	2,1±0,12
>5 баллов	6,8±0,31	5,9±0,15

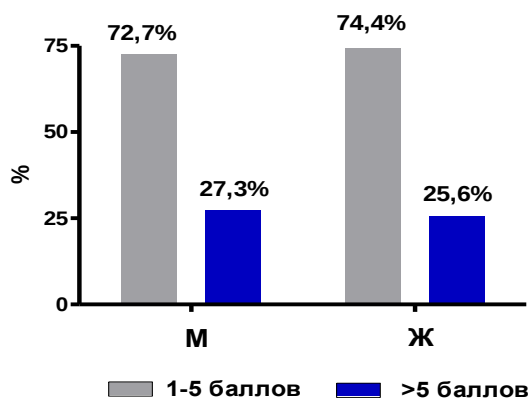
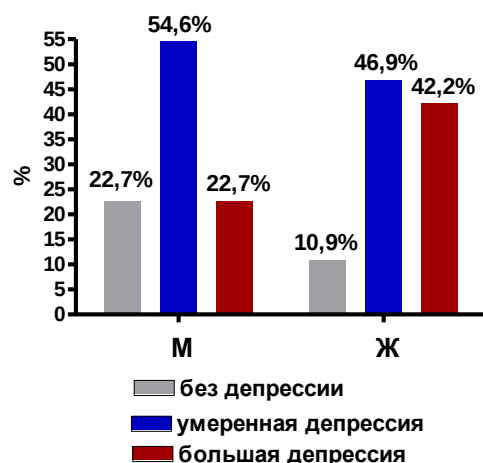


Рис.5.16. Сравнительная характеристика процентного распределения больных ФМ мужского и женского пола

в соответствии со степенью выраженности расстройств сна.

Депрессия. Анализ степени выраженности депрессии в зависимости от пола выявил следующие особенности: во-первых, процент больных ФМ, у которых депрессия не выявлена значительно выше у мужчин; во-вторых, умеренная депрессия (10-25 баллов) в несколько большем проценте случаев обнаружена у мужчин; в третьих, большая депрессия (>25 баллов) почти в 2 раза чаще отмечается среди женщин (рис.5.17).



Показатели	мужчины	женщины
Депрессия	M±SE	M±SE
<10 баллов	5,0±0,83	6,2±0,83
10-25 баллов	17,4±1,32	18,6±0,48
>25 баллов	36,4±2,37	37,1±1,23

Рис.5.17. Сравнительная характеристика процентного распределения больных ФМ мужского и женского пола в соответствии с показателем уровня депрессии.

Как показали результаты корреляционного анализа, в инфраструктуре взаимосвязей симптомов и продолжительности заболевания у больных ФМ обнаружены некоторые гендерные различия. В частности установлено, что у женщин депрессия положительно коррелирует с показателем продолжительности заболевания ($r=0,632$, $P<0,001$), между тем как подобная связь у мужчин не обнаружена. Аналогичная картина выявлена при изучении взаимосвязи показателей расстройства сна и продолжительности заболевания (табл.5.7).

Таблица 5.7

Гендерные особенности интеркорреляции симптомов и продолжительности заболевания у больных.
Непараметрическая корреляция по Spearman.

Мужчины		1.	2.	3.	4.
1.	Депрессия	-			
2.	Расстройства сна	-0,495**	-		
3.	Боль	0,673***	-0,308*	-	
4.	Продолжительность ФМ	0,142	-0,568**	-0,036	-
Женщины		1.	2.	3.	4.
1.	Депрессия	-			
2.	Расстройства сна	-0,669***	-		
3.	Боль	0,661***	-0,466***	-	
4.	Продолжительность ФМ	0,632***	-0,425**	0,321**	-

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$

Тиреоидный фактор. Необходимо отметить, что изучение возрастных особенностей иммуно-гормональных показателей, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы у больных ФМ, является достаточно сложной задачей, поскольку вариабельность значений, особенно уровня ТЗ и ТТГ в сыворотке крови, находясь в зависимости от возраста и пола в условиях нормы достаточно высока. Как показали результаты исследований, между уровнем исследуемых иммуно-гормональных показателей, характеризующих функциональное состояние щитовидной железы больных ФМ мужского и женского пола, статистически значимых количественных различий не выявлено (табл.5.8).

Таблица 5.8

Сравнительная характеристика иммуно-гормональных показателей, больных ФМ мужского и женского пола.

Показатели	М	Ж
	М±SE	М±SE
ТЗ нг/мл	1,41±0,08	1,31±0,03
ТТГ мМЕ/мл	2,52±0,55	5,41±1,21
АТГ МЕ/мл	25,0±5,62	34,4±2,35
А-ТПО МЕ/мл	29,2±4,99	28,1±2,19

В то же время, согласно данным корреляционного анализа, в инфраструктуре взаимосвязей иммуно-гормональных показателей выявлены некоторые гендерные различия.

Так, у мужчин обнаружена не выявляемая у пациентов женского пола отрицательная корреляция между показателями ТЗ А-ТПО ($r=-0,292$, $P<0,05$), и в то же время у женщин установлена статистически значимая положительная корреляция показателей ТТГ и АТГ ($r=0,386$, $P<0,001$), которая не обнаружена у мужчин (табл.5.9).

Таблица 5.9

Гендерные особенности интеркорреляции иммуно-гормональных показателей у больных ФМ. Непараметрическая корреляция по Spearman.

	Мужчины	1.	2.	3.	4.
1.	ТЗ	-			
2.	ТТГ	0,006	-		
3.	АТГ	-0,290*	-0,151	-	
4.	А-ТПО	-0,292*	0,212	0,664**	-

	Женщины	1.	2.	3.	4.
1.	ТЗ	-			
2.	ТТГ	-0,221*	-		
3.	АТГ	-0,257**	0,386***	-	
4.	А-ТПО	-0,019	0,200	0,485**	-

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$

Гомоцистеин. Результаты проведенных исследований не выявили статистически значимых гендерных различий в уровне гомоцистеина в сыворотке крови. Одновременно не выявлено существенных гендерных различий и при определении распределения по показателю уровня гомоцистеина в сыворотке крови ниже и выше 11 мкмоль/л (рис.5.18, 5.19).

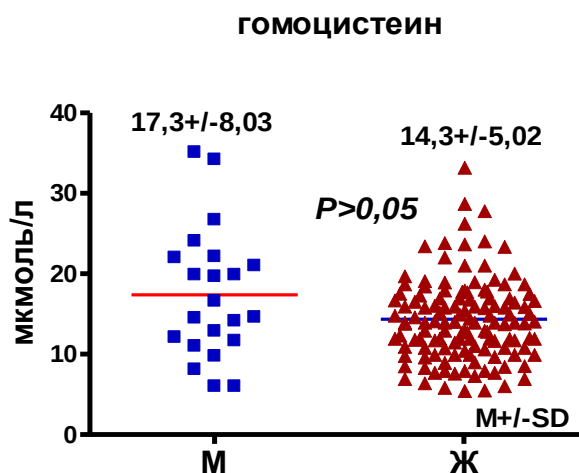


Рис.5.18. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ мужского и женского пола.

гомоцистеин	мужчины	женщины
	$M \pm SD$	$M \pm SD$
<11 мкмоль/л	$9,5 \pm 1,02$	$8,3 \pm 0,12$
>11 мкмоль/л	$16,4 \pm 3,46$	$16,7 \pm 5,12$

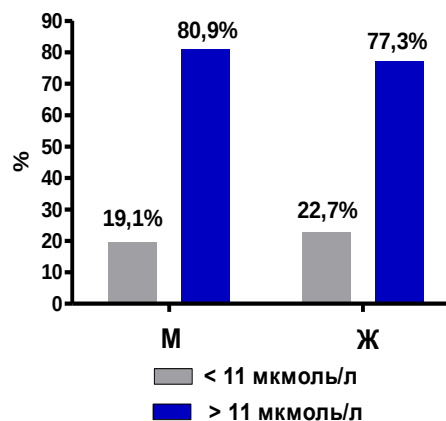


Рис.5.19. Сравнительная характеристика процентного распределения пациентов мужского и женского пола в соответствии с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови ниже и выше 11 мкмоль/л.

Последующий анализ, проведенный с помощью модели множественной регрессии, был осуществлен с целью выявления гендерных различий ассоциирования депрессии с клиническими симптомами, иммуно-гормональными показателями и гомоцистеином сыворотки крови больных ФМ. Как следует из представленных данных, вне зависимости от пола больных ФМ депрессия наиболее выраженно и статистически значимо ассоциирована с симптомом боли. По степени ассоциирования с депрессией второе место занимает

показатель расстройств сна, что особенно четко проявляется у женщин. Существенно, что в иерархии степени ассоциирования с депрессией иммуно-гормональных показателей и гомоцистеина выявлены определенные различия, что несомненно требует проведения дальнейших исследований в этом направлении (рис.5.20).

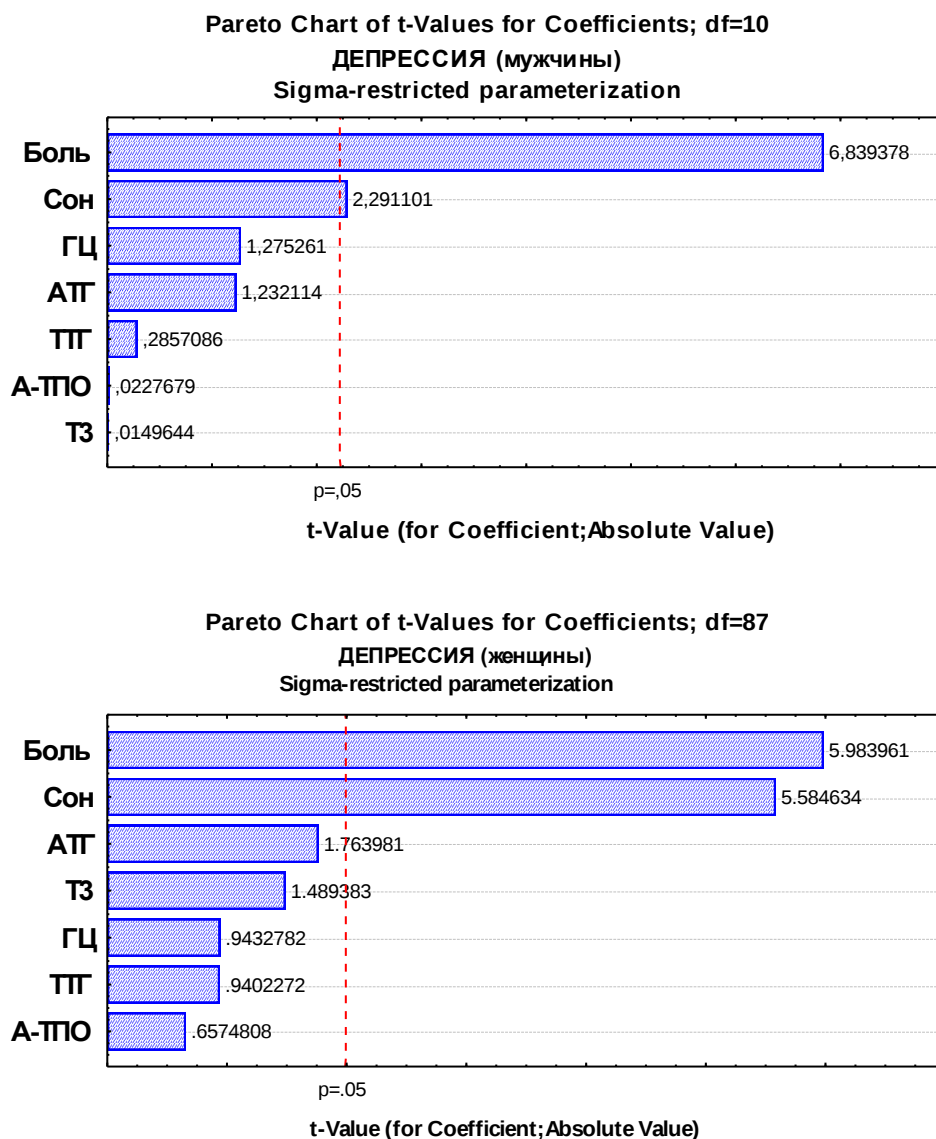


Рис.5.20. Сравнительная характеристика взаимосвязи депрессии с клиническими симптомами, иммуно-гормональными показателями и гомоцистеином (ГЦ) сыворотки крови больных ФМ мужского и женского пола. (General Regression Model. Multiple Regression).

Коморбидность фибромиалгии с EBV. В соответствии с избранным алгоритмом исследования, у больных ФМ изучены гендерные особенности коморбидности ФМ с вирусом Эпштейн–Барр. Результаты исследований показали, что среди больных ФМ вирус Эпштейн-Барр обнаружен у 54,5% мужчин и 39,5% женщин.

Особый интерес представляло изучение связи коморбидности ФМ с EBV, и степени ее возможного влияния на инфраструктуру ассоциирования ведущих клинических симптомов и других исследуемых показателей.

С этой целью была выбрана выборка больных ФМ женского пола, которая выраженно доминировала в настоящем исследовании и, следовательно, могла бы обеспечить большую объективность полученных данных, в том числе и в гендерном плане.

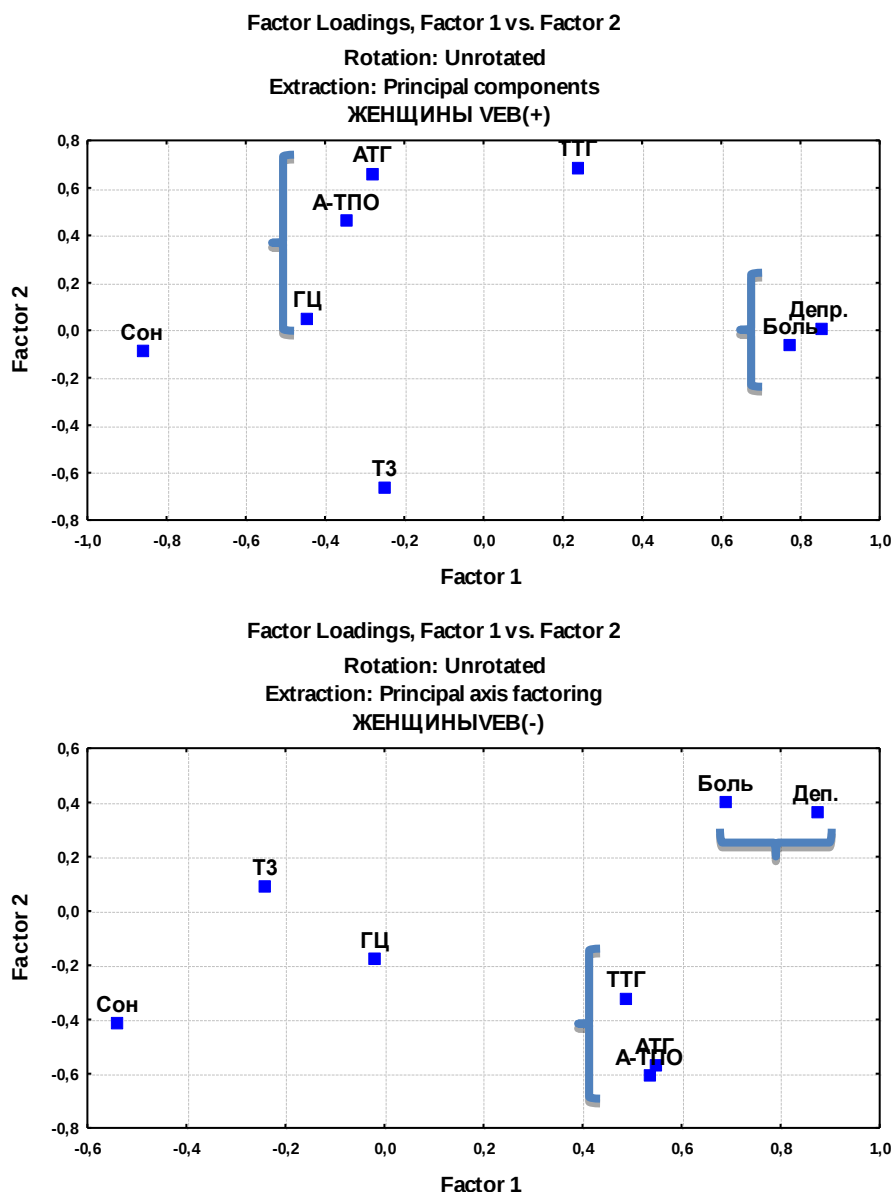


Рис. 5.21. Сравнительная характеристика факторного распределения исследуемых показателей, в группах пациентов женского пола с EBV(+) и EBV(-).

Результаты факторного анализа свидетельствуют о некоторых особенностях ассоциирования исследуемых показателей в группах женщин с наличием и отсутствием положительного ответа при диагностировании вируса Эпштейн–Барр. В частности, в группе больных с EBV(+) выявлено нехарактерное ассоциирование гомоцистеина с комплексом антител к

тиреоглобулину и тиреопероксидазе, между тем как в группе больных с EBV(-) с указанным аутоиммунным тандемом ассоциирован тиреотропный гормон гипофиза (рис.5.21).

При интегральной оценке степени значимости полученных данных среди мозаики выявленных возрастных и гендерных особенностей, касающихся степени выраженности и характера ассоциирования ведущих клинических симптомов ФМ и их взаимосвязи с физическим и психическим компонентами КЖ, продолжительностью заболевания, иммуно-гормональными маркерами сопричастности к патогенезу ФМ тиреоидного фактора и гомоцистеина, обращает на себя внимание, что инфраструктура взаимосвязей исследуемых показателей по данным многомерного анализа характеризуется значительной вариабельностью, за исключением акцентированных бинарных ассоциаций: "*депрессия–боль*" и "*АТГ-А-ТПО*".

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идеей, заложенной в основу настоящего исследования, явилась разработка доказательной базы для эффективного менеджмента фибромиалгии – соматоформного расстройства/функционально-соматической патологии, с учетом полиморфизма ее клинических проявлений, причин, особенностей патогенеза, роли триггеров, факторов риска и частых проявлений коморбидности. Методологическая направленность исследования выражалась в том, что вместо феноменологии и описательного характера оценки полученных результатов, в основу исследований был заложен подход, предусматривающий создание базы данных и ее последующей обработки с помощью набора современных моделей биостатистического анализа. Это способствовало выявлению и количественной оценке известных и ранее неизученных взаимосвязей, как и особенностей инфраструктуры, свойственных фибромиалгии, соматоформных расстройств с акцентированием наиболее четких диагностических критериев и их включению в доказательную базу эффективного менеджмента фибромиалгии.

В плане клинико-диагностической значимости, несомненно, существенными являются итоги исследований, в результате которых были получены четкие доказательства взаимосвязи основных диагностических критериев ФМ. Заслуживает внимания, что выявленная выраженная положительная корреляция показателей боли и депрессии четко прослеживается и практически не трансформируется, вне зависимости от возраста и пола больных, продолжительности заболевания, наличия триггеров, факторов риска и коморбидности с вирусом Эпштейн–Барр.

Указанные данные являются одним из подтверждений современных представлений об общности патогенетических механизмов, лежащих в основе болевого симптома и депрессии и, в частности, ответственных за процессы центральной сенситизации расстройств системы моноаминергических нейромедиаторов. Существенно, что устойчивость тандемной ассоциации *"боль–депрессия"* нашла свое отражение и при оценке КЖ пациентов с ФМ.

Так, установлено, что тотальный уровень КЖ больных ФМ в равной степени снижен за счет его физического и психического компонента, при этом наиболее низкий уровень

показателей выявлен по шкалам: физическая боль, физическая активность, эмоциональный фактор и психическое здоровье, что является одним из характерных особенностей соматоформных расстройств и, в целом, психосоматической патологии.

В плане изучения патогенетических особенностей и, в частности, роли тиреоидного фактора, как причины или триггера развития ФМ, наиболее значимыми следует считать следующие основные положения. Установлено что, уровень тиреоидных биомаркеров в сыворотке крови больных ФМ – антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе находится в корреляционной связи с показателями боли, расстройств сна и, особенно, депрессии, что является прямым доказательством причастности тиреоидной дисфункции в качестве триггера или фактора ФМ.

Детально охарактеризована инфраструктура исследованных тиреоидных иммуно-гормональных показателей и особенности их трансформации в зависимости от продолжительности заболевания, пола, возраста и при возможном инфицировании вирусом Эпштейн–Барр. Заслуживает внимания наличие выраженной корреляционной связи между уровнями Т3 и ТТГ в сыворотке крови больных, что, по-видимому, можно рассматривать в качестве одного из показателей относительной сохранности при ФМ механизмов нейрогормональной регуляции функции щитовидной железы. Методами факторного, кластерного и корреляционного анализа четко продемонстрирована практически не подвергающаяся трансформации взаимосвязь показателей уровня антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе.

Изучение возможной роли гомоцистеина в патогенезе и особенностях клинических проявлений ФМ было продиктовано фактически отсутствием прямых указаний в литературе по данному вопросу, поливалентностью роли гиперцистеинемии, как мощного индуктора оксидативного стресса, результатами исследований, указывающих на участие гомоцистеина в генезе депрессии и, наконец, с учетом сформулированной M. Folstein et al. (2007) гомоцистеиновой гипотезы депрессии.

Круг вопросов, связанных с изучением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ в самой сжатой форме может быть представлен в виде вычленения наиболее существенных положений фундаментального и прикладного характера.

Выявлено, что при умеренно повышенном уровне гомоцистеина в сыворотке крови больных существенно возрастает корреляция депрессии с показателями боли и, особенно, расстройств сна. Получены доказательства о роли гипергомоцистеинемии, как относительного фактора риска боли высокой интенсивности, выраженных расстройств процесса сна и, особенно, большой депрессии.

Обнаружена связь между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ и характером различных трансформаций инфраструктуры взаимосвязи тиреоидных иммуно-гормональных показателей (Т3, ТТГ, АТГ, А-ТПО). Одновременно методом кластерного анализа обнаружен феномен ассоциирования гомоцистеина с комплексом антител (АТГ-А-ТПО) к природным антигенам щитовидной железы, что в совокупности представляет интерес, с учетом существующих представлений о роли гомоцистеина в развитии гипотиреоза.

С патогенетической и клинической точки зрения представляют интерес результаты изучения особенностей ФМ при ее сочетании с вирусом Эпштейн–Барр (EBV), наличие которого с помощью полимеразной цепной реакции (PCR) было выявлено у 41,7% обследованных больных. Одновременно установлено, что у пациентов с продолжительностью заболевания свыше 5 лет частота выявления EBV снижается, достигая 30,1%, что может являться одним из свидетельств правомочности представлений о том, что вирусная инфекция в основном является своеобразным триггером развития ФМ.

Существенным является тот факт, что коморбидность ФМ с EBV практически не отражается на степени выраженности и характере взаимосвязи клинических симптомов. Между тем установлено, что у вирус-инфицированных больных ФМ как уровень тиреоидных иммуно-гормональных маркеров, так и характер их интеркорреляции в зависимости от продолжительности заболевания подвергаются значительным количественным и качественным изменениям. Среди других особенностей влияния вирусоносительства на тиреоидные маркеры следует отметить выявление у больных женского пола нехарактерное ассоциирование гомоцистеина с комплексом антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Как известно, при изучении различных аспектов ФМ почти неизменным диагностическим критерием и мишенью фармакологической интервенции является депрессия.

Принимая во внимание, что депрессия была выявлена у 86,8% пациентов, страдающих ФМ, особое внимание было уделено изучению выраженной депрессии (по DSM-IV "*большой депрессии*"), обнаруженной у больных в 45,1% случаев и встречающейся почти вдвое чаще у женщин, что сопоставимо с данными ряда авторов.

Подобный подход был продиктован тем обстоятельством, что в ряде случаев большая депрессия, выступая в качестве доминирующего клинического проявления ФМ характеризуется тяжелой симптоматикой, высоким риском развития суицидальности в связи с чем, данный контингент больных нуждается в оказании дополнительной специализированной психиатрической помощи. Общность нейроиммунных механизмов, лежащих в основе выявленного при ФМ феномена выраженной корреляции депрессии с болью, дает основание считать, что после установления диагноза ФМ количественные показатели уровня депрессии и боли, наряду с оценкой показателей физического и психического компонентов КЖ больных, являются надежным критерием для выработки тактики эффективного менеджмента и последующего мониторинга течения заболевания.

Таким образом, итогом проведенного исследования явилось выявление новых фактов и закономерностей, в значительной степени дополняющих или углубляющих существующие представления о патогенезе полиморфизма клинических проявлений ФМ.

С использованием различных моделей многомерного анализа в развернутой форме представлена количественная характеристика особенностей взаимосвязи основных симптомов с триггерами и факторами риска ФМ, в зависимости от возраста, пола и продолжительности заболевания и при его коморбидности с вирусом Эпштейн-Барр.

Совокупность результатов исследований, проведенных в соответствии с целью работы и намеченной программы, их обобщение и анализ явились основой для разработки доказательной базы эффективного менеджмента фибромиалгии.

ВЫВОДЫ

1. Представлена количественная характеристика паттерна диагностических критериев фибромиалгии, их взаимосвязи с физическим и психическим компонентами качества жизни, как и особенностей трансформации взаимосвязи клинических симптомов (боль, расстройства сна, депрессии), в зависимости от продолжительности заболевания, характера триггеров, факторов риска и коморбидности фибромиалгии с вирусом Эпштейн–Барр.

2. Выявлена взаимосвязь клинических проявлений фибромиалгии с уровнем и характером корреляции тиреоидных иммуно-гормональных показателей сыворотки крови и, особенно, с уровнем антител к основным тиреоидным антигенам – тиреоглобулину и тиреопероксидазе, что является основанием для рассмотрения тиреоидной гипофункции в качестве одного из факторов триггера/риска фибромиалгии.

3. Установлено, что выраженность и характер ассоциирования клинических симптомов у больных ФМ при наличии вируса Эпштейн–Барр не подвергаются существенным изменениям, при этом инфраструктура взаимосвязи тиреоидных иммуно-гормональных показателей значительно трансформируется.

4. Повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови может быть рассмотрен в качестве относительного фактора риска "катастрофизации" фибромиалгии в виде развития большой депрессии, эскалации боли и расстройств сна, как и триггера и/или модулятора трансформации взаимосвязи тиреоидных иммуно-гормональных показателей, за исключением акцентированных бинарных связей: "боль–депрессия" и "анти tireоглобулин–анти tireопероксидаза".

5. Результаты изучения возрастных особенностей фибромиалгии, включая выраженность основных клинических проявлений и характеристику их связей с уровнем тиреоидных маркеров и содержанием гомоцистеина в сыворотке крови, свидетельствуют об отсутствии у пациентов различных возрастных групп кардинальных различий по исследуемым показателям.

6. Среди гендерных различий в клинических проявлениях фибромиалгии следует выделить доминирующее превалирование частоты выявления большой депрессии у больных женского пола и обнаружение в случаях диагностирования наличия вируса Эпштейн–Барр нехарактерной связи гомоцистеина с антитиреглобулином и антитиреопероксидазой.

7. Количественная характеристика диагностических критериев фибромиалгии, как и выявление некоторых патогенетических особенностей, определяющих полиморфизм ее клинических проявлений при наличии различных триггеров, факторов риска и коморбидности, может служить в качестве доказательной базы эффективного менеджмента фибромиалгии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение в ежедневную практику семейного врача, наряду со сбором анамнеза и расспросом о жалобах больного, направляющих вопросов о наличии постоянного болевого синдрома.
2. Внедрение в ежедневную практику семейного врача наряду с аускультацией сердца, легких, пальпацией живота обязательную проверку болевых точек, характерных для фибромиалгии.
3. При подозрении на фибромиалгию проведение комплексного обследования на предмет возможных персистирующих факторов (в первую очередь, гипотиреоз).
4. Оптимальное лечение фибромиалгии зависит от ранних сроков выявления, является мультидисциплинарной задачей и должно осуществляться специально обученными специалистами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ablin J., Neumann L., Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia – a review. // *Joint Bone Spine*. 2008;75:273-279.
2. Adler G.K., Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. // *Rheumatic Disease. Clinics of North America*. 2005;31: 187-202.
3. Aguglia A., Salvi V., Maina G. et al. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. // *Affect Disord*. 2011;128(3):262-266.
4. Ahmad J., Tagoe C.E. Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease. // *Clin. Rheumatol*. 2014;33:885-891.
5. Ahmad J., Blumen H., Tagoe C.E. Association of antithyroid peroxidase antibody with fibromyalgia in rheumatoid arthritis. // *Rheumatol Int*. 2015;35:1415-1421.
6. Alda M., Luciano-Devis J.V., Andrés E, Serrano-Blanco A. et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. // *Arthritis Res. Ther*. 2011;13(5):R173.
7. Almeida O.P., McCaul K., Hankey G.J., Homocysteine and depression in later life. // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008;65:1286-1294.
8. Alok R., Das S.K., Agarwal G.G. et al. Relationship of severity of depression, anxiety and stress with severity of fibromyalgia. // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2011;296 (Suppl 69):70-72.
9. Ambrose K.R., Gracely R.H., Glass J.M. Fibromyalgia dyscognition: concepts and issues. // *Rheumatismo*. 2012;64:206-215.
10. Ang D.C., Chakr R., France C.R. et al. Association of nociceptive responsivity with clinical pain and the moderating effect of depression. // *Pain*. 2011;12:384-389.
11. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. // *J. Psychiatry. Neurosci*. 2009;34:4-20.
12. Arnold L.M., Hudson J.I., Hess E.V. et al. Family study of fibromyalgia. // *J.Arthritis Rheum*. 2004;50:944-952.
13. Arnold L.M., Clauw D.J., Dunegan L.J. et al. FibroCollaborative. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. // *Mayo Clin. Proc*. 2012;87:488-496.
14. Asanuma Y., Oeser A., Stanley E. Effects of C-reactive Protein and Homocysteine on Cytokine Production: Modulation by Pravastatin. // *Arch. Drug Info*. 2008;1:14-22.
15. Avila L.A., de Araujo F. G.M., Guimarães E.F. et al. Characterization of the pain, sleep and alexithymia patterns of patients with fibromyalgia treated in a Brazilian tertiary center. // *Rev. Bras. Reumatol*. 2014;54:409-413.
16. Baldry P.E.. Myofascial pain and fibromyalgia syndromes: A clinical guide to diagnosis and management. – 2001. New York: Churchill-Livingstone.
17. Banic B., Petersen-Felix S., Andersen O.K. et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. // *Pain*. 2004;107:7-15.

18. Bansal A.S., Bradley A.S., Bishop K.N. et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. // *Brain Behav. Immun.* 2012;26:24-31.
19. Baraniuk J.N., Whalen G., Cunningham J. et al. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. // *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2004;5:48-54.
20. Baron E.P. Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It's Been... // *Headache.* 2015;55(6):885-916.
21. Bazzichi L., Rossi A., Massimetti G. et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. // *Clin. Exp. Rheumatology.* 2007;25:225-230.
22. Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. Beck Depression Inventory. – 2nd ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
23. Becker S., Schweinhardt P. Dysfunctional neurotransmitter systems implicated in fibromyalgia, their role in central stress circuitry and pharmacological actions on these neurotransmitters systems. // *Pain Res. Treat.* 2012;2012:741-746.
24. Behm F.G., Gavin I.M., Karpenko O. et al. Unique immunologic patterns in fibromyalgia. // *BMC. Clinical. Pathology.* 2012;12:25-32.
25. Bennett R., Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. // *Nature Clinical Practice Rheumatology.* 2006;2:416-424.
26. Bennett R.M., Jones J., Turk D.C. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. // *BMC. Musculoskelet. Disord.* 2007;8:27-38.
27. Bernard L.O. Resolving Ethical Dilemmas. A Guide for Clinicians. (ed. D.C.Retford). –Baltimore, Maryland. 1995.
28. Bigatti S.M., Hernandez A.M., Cronan T.A., Rand K.L. Sleep disturbance in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. // *Arthritis Rheum.* 2008;59:961-967.
29. Blankfield A.A.Brief Historic Overview of Clinical Disorders Associated with Tryptophan: The Relevance to Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM). // *Int. J. Tryptophan Res.* 2012;5:27-32.
30. Borsbo B., Peolsson M., Gerdle B. Catastrophizing, depression, and pain: correlation with and influence on quality of life and health – a study of chronic whiplash-associated disorders. // *J. Rehabil. Med.* 2008;40:562-569.
31. Branco J.C., Tavares V., Abreu I. et al. Viral infection and fibromyalgia. // *Acta. Med. Port.* 1994;7:337-341.
32. Buchwald D., Goldenberg D.L., Sullivan J.L. et al. The "chronic, active Epstein-Barr virus infection" syndrome and primary fibromyalgia. // *Arthritis Rheum.* 1987;30:1132-1136.
33. Burgmer M., Petzke F., Giesecke T. et al. Cerebral activation and catastrophizing during pain anticipation in patients with fibromyalgia. // *Psychosom. Med.* 2011;73:751-759.
34. Busch A.J., Webber S.C., Brachaniec M. et al. Exercise therapy for fibromyalgia. // *Current Pain and Headache Reports.* 2011;15:358-367.
35. Buskila D., Neumann L., Hazanov I. et al. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1996;26:605-611.

36. Buskila D., Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. // Curr. Pain Headache Rep. 2007;11:333-338.
37. Buskila D., Neumann L. Genetics of fibromyalgia. // Curr. Pain. Headache. Rep. 2005;9: 313-315.
38. Burgmer M., Petzke F., Giesecke T. et al. Cerebral activation and catastrophizing during pain anticipation in patients with fibromyalgia. // Psychosom. Med. 2011;73:751-759.
39. Cacace E., Ruggiero V., Anedda C. et al. Quality of life and associated clinical distress in fibromyalgia. // Reumatismo. 2006;58:226-229.
40. Campos R.P., Vazquez M.I. Health-related quality of life in women with fibromyalgia: Clinical and psychological factors associated. // Clin. Rheumatology. 2012;31:347-355.
41. Campos R.P., Vayzquez M.I. The impact of Fibromyalgia on health-related quality of life in patients according to age. // Rheumatology international. 2013;33:1419-1424.
42. Carbonell-Baeza A., Aparicio V.A., Chillon P. et al. Effectiveness of multidisciplinary therapy on symptomatology and quality of life in women with fibromyalgia. // Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:97-103.
43. Carville S. F., Arendt-Nielsen S., Bliddal H. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. // Ann. Rheumatic Diseases. 2008;67: 536-541.
44. Casale R., Atzeni F., Sarzi-Puttini P. Neurophysiological background for physical therapies in fibromyalgia. // Reumatismo. 2012;64:238-249.
45. Casanueva B., Rodero B., Quintial C. et al. Short-term efficacy of topical capsaicin therapy in severely affected fibromyalgia patients. // Rheumatology International. 2013;33:2665-2670.
46. Catargi B., Parrot-Roulaud F., Cochet C. et al. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. // Thyroid. 1999;9:1163-1166.
47. Chizh B.A., Gohring M., Troster A. Effects of oral pregabalin and amitriptyline on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. // Br. J. Anaesth. 2007;98:246-254.
48. Cohen H., Buskila D., Neumann L. et al. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. // Arthritis and Rheumatism. 2002;46:845-847.
49. Cohen H., Neumann L., Glazer Y. et al. The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val158met and fibromyalgia. // Clinical and Experimental Rheumatology. 2009;27:51-56.
50. Cordero M.D. Oxidative Stress in Fibromyalgia: Pathophysiology and Clinical Implications. // Reumatología Clínica (*English Edition*). 2011;7:281-283.
51. Christley Y., Duffy T., Martin C.R. A review of the definitional criteria for chronic fatigue syndrome. // J. Eval. Clin. Pract. 2012;18:25-31.
52. Crofford L.J., Rowbotham M.C., Mease P.J. et al. Pregabalin for the treatment of Fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // Arthritis and Rheumatism. 2005;52:1264-1273.
53. Deare J.C., Zheng Z., Xue C.C. et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. // Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD007070.

54. de Miquel C.A, Campayo J.G, Florez M.T, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. // *Actas Esp. Psiquiatr.* 2010;38:108-120.
55. De Muth J.E. Overview of biostatistics used in clinical research. // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2009;66:70-81.
56. Dell'Osso L., Carmassi C., Consoli G. Lifetime post-traumatic stress symptoms are related to the health-related quality of life and severity of pain/fatigue in patients with fibromyalgia. // *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2011;29:73-78.
57. Demitrack M.A. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. // *Psych. Clin.* 1998;21:671-692.
58. Desmeules J.A., Cedraschi C., Rapiti E. Rashid S. et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. // *Arthritis Rheum.* 2003;48:1420-1429.
59. Dick B.D., Verrier M.J., Harker K.T., Rashid S. Disruption of Cognitive Function in Fibromyalgia Syndrome. // *Pain.* 2008;139(3):610-616.
60. Dias M.H.P., Amaral E., Pai H.J. et al. Acupuncture in adolescents with juvenile fibromyalgia. // *Revista Paulista de Pediatria.* 2012;30:6-12.
61. Dinan T.G. Inflammatory Markers in Depression. // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2009;22:32-36.
62. Di Tella M., Castelli L. Alexithymia and fibromyalgia: clinical evidence. // *Front Psychol.* 2013;2(4):909.
63. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression // *Biological Psychiatry.* 2010;67:446-457.
64. Dunjic-Kostic B., Ivkovic M., Radonjic N.V. et al. Melancholic and atypical major depression-connection between cytokines, psychopathology and treatment. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013;43:1-6.
65. Dunn A.J, Swiergiel A.H., de Beaupaire R. Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? // *Neuroscience and Biobehavioral. Reviews.* 2005;29:891-909.
66. Dussias P., Kalali A.H., Staud R.M. Treatment of fibromyalgia. // *Psychiatry (Edgmont).* 2010;7:15-18.
67. Ebensum M.O., Eruvulobi H.U., Olagunju T. et al. Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B 12, folate, serotonin lipids and lipoproteins in depressed patients. // *Afr. J. Psychiatry.* 2012;15:25-29.
68. Edwards R.R., Bingham C.O., Bathon J., Haythornthwaite J.A. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases // *Arthritis Rheum.* 2006;55(2) P.325-332.
69. Efrati S., Golan H., Bechor Y. et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial. // *PLOS.* May 26, 2015 DOI: 10.1371/ journal.pone.0127012
70. Eisinger J. Hypothyroïdie et fibromyalgie: indications d'une double hormonothérapie thyroïdienne. // *Lyon Méditerranée Médical.* 1999;35:31-36.
71. Elkinton J.R. Medicine and the Quality of Life // *Ann. Intern. Med.* 1966;64:711-714.
72. Emir B., Murphy T.K., Petersel D.L. et al. Treatment response to pregabalin in fibromyalgia pain: effect of patient baseline characteristics. // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2010;11:2275-2280.

73. Fayed N., Garcia-Campayo J., Magallon R. et al. Localised ¹H NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline and N-acetylaspartate. // *Arthritis Res. Ther.* 2010;12:R134.
74. Faeh D., Chiolerio A., Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? // *Swiss. Med. Wkly.* 2006;136:745-756.
75. Farooqi A., Gibson T. Prevalence of the major rheumatic disorders in the adult population of north Pakistan. // *Br. J. Rheumatol.* 1998;37:491-495.
76. Fehrenbacher J.C., Taylor C.P., Vasko M.R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. // *Pain.* 2003;105:133-141.
77. Ferraccioli G., Cavalieri F., Salaffi, F. et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). // *J. Rheumatology.* 1990;19:869-873.
78. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. // *Neuroscience.* 2013;246:199-229.
79. Fitzcharles M.A., Muhammad B. Yunus M.B. The Clinical Concept of Fibromyalgia as a Changing Paradigm in the Past 20 Years. // *Pain Research & Treatment.* 2012;2012, Article ID 184835, 8 pages.
80. Folstein M., Liu T., Peter I. et al. The homocysteine hypothesis of depression. // *Am. J. Psychiatry.* 2007;164:861-867.
81. Fors E.A., Sexton H. Weather and the pain in fibromyalgia: are they related? // *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61:247-250.
82. Frenger P. Multi-system fibromyalgia syndrome emulator - biomed 2009. // *Biomed. Sci Instrum.* 2009;45:292-298.
83. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. // *Nutrition J.* 2015;14:6-15.
84. García J.J., Cidoncha A., Bote M.E. et al. Altered profile of chemokines in fibromyalgia patients. // *Ann. Clin. Biochem.* 2014;51: 576-581.
85. Garrison R.L., Breeding P.C. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. // *Med. Hypotheses.* 2003;61:182-189.
86. Giesecke T., Williams D.A., Harris R.E. et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain threshold and psychological factors. // *Arthritis Rheum.* 2004;50:2716-2717.
87. Glass J.M., Park D.C. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. // *Current Rheumatology Reports.* 2001;3:123-127.
88. Gokkusu C., Tulubas F., Unlucerci Y. et al. Homocysteine and pro-inflammatory cytokine concentrations in acute heart disease // *Cytokine.* 2010;50:15-18.
89. Goldberg R.T., Pachas W.N. et al. Relationship between traumatic events in childhood and chronic pain. // *Disabil. Rehabil.* 1999;21:23-30.
90. Goldenberg D.L., Kaplan K.H., Nadeau M.G. et al. A controlled study of a stress-reduction, cognitive-behavioral treatment program in fibromyalgia. // *J. Musculoskeletal Pain.* 1994;2:53-66.

91. Goldenberg D.L., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. New concepts in pain research and pain management of the rheumatic diseases. // *Semin.Arthritis. Rheum.* 2011;41:319-334.
92. González-Ramírez M.T., García-Campayo J., Landero-Hernández R. The role of stress transactional theory on the development of fibromyalgia: a structural equation model. // *Actas Esp. Psiquiatr.* 2011;39:81-87.
93. Gopinath K., Gandhi P., Goyal A. et al. FMRI reveals abnormal central processing of sensory and pain stimuli in ill Gulf War veterans. // *Neurotoxicology.* 2012;33:261-271.
94. Gracely R.H., Geisser M.E., Giesecke T. et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. // *Brain.* 2004;127:835-843.
95. Gracely R.H., Ceko M., Bushnell M.C. Fibromyalgia and depression. // *Pain Res. Treat.* 2012;48:65-90.
96. Gu P., DeFina L.F., Leonard D. et al. Relationship between serum homocysteine levels and depressive symptoms: the Cooper Center Longitudinal Study. // *J. Clin. Psychiatry.* 2012;73:691-695.
97. Gunnarsdottir T.J., Peden-McAlpine C. Effects of reflexology on fibromyalgia symptoms: a multiple case study. // *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 2010;16:167-172.
98. Gupta A., Silman A.J. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. // *Arthritis Res. Ther.* 2004;6:98-106.
99. Gür A., Karakoç M., Nas K. et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. // *J. Rheumatol.* 2002;29:358-361.
100. Guymer E., Littlejohn G. Fibromyalgia syndrome: clinical aspects and management. – In: *Muscle Pain: Diagnosis and Treatment.* Mense S, Gerwin RD (Eds). Springer, Berlin Heidelberg, Germany, 2010:105-141.
101. Harris R.E., Clauw D.J., Scott D.J. et al. Decreased Central μ -Opioid Receptor Availability in Fibromyalgia // *J. Neuroscience.* 2007;27:10000-10006.
102. Harris R.E., Sundgren P.C., Craig A.D. et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. // *Arthritis and Rheumatism.* 2009;60:3146-3152.
103. Hassett A.L., Gevirtz R.N. Nonpharmacologic Treatment for Fibromyalgia: Patient Education, Cognitive-Behavioral Therapy, Relaxation Techniques, and Complementary and Alternative Medicine. // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2009;35:393-407.
104. Häuser W., Wolfe F., Tölle T. et al. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. // *CNS Drugs.* 2012;26: 297-307.
105. Häuser W., Bialas P., Welsch K., Wolfe F. Construct validity and clinical utility of current research criteria of DSM-5 somatic symptom disorder diagnosis in patients with fibromyalgia syndrome. // *J. Psychosom. Res.* 2015;78:546-552.
106. Haim M., Tanne D., Goldbourt U. et al. Serum homocysteine and long-term risk of myocardial infarction and sudden death in patients with coronary heart disease. // *Cardiology.* 2007;107:52-56.
107. Holdcraft L.C., Assefi N., Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatology.* 2006;17:667-683.

108. Homann D., Stefanello J.M, Gayes S.M. et al. Stress perception and depressive symptoms: functionality and impact on the quality of life of women with fibromyalgia. // *Revista brasileira de reumatologia*. 2012;52: 319-330.
109. Hudson J.I., Arnold L.M., Keck P.E. et al. Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. // *Biological Psychiatry*. 2004;56:884-891.
110. Jiao J., Vincent A., Cha S.S. et al. Relation of age with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. // *Mayo Clin. Proc.* 2014;89:199-206.
111. Jiao B.J. et al. When Physical Trauma and Infection Trigger Fibromyalgia. *ProHealth.com* April 19, 2015.
112. Joustra M.L., Janssens K.A., Bültmann U. et al. Functional limitations in functional somatic syndromes and well-defined medical diseases. Results from the general population cohort Life Lines. // *J. Psychosom. Res.* 2015;79:94-99.
113. Julien N., Goffaux P., P. Arsenault P. et al. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295-302.
114. Kadetoff D., Lampa J., Westman M. et al. Evidence of central inflammation in fibromyalgia – Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. // *J. Neuroimmunol.* 2012;242:33-38.
115. Kamping S., Bomba I.C., Kanske P. et al. Deficient modulation of pain by a positive emotional context in fibromyalgia patients. // *Pain*. 2013;15:1846-1855.
116. Kayo A.H., Peccin M.S., Sanches C.M. et al. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. // *Rheumatology International*. 2012;32:2285-2292.
117. Kim Y.K., Na K.S., Shin K.H., et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007;31:1044-1053.
118. Kim J.M., Stewart R., Kim S.W. et al. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. // *Br. J. Psychiatry*. 2008;192:268-274.
119. Kim S.K., Kim S.H., Lee C.K. et al. Effect of fibromyalgia syndrome on the health-related quality of life and economic burden in Korea. // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52:311-320.
120. Kingsley J.D. Autonomic dysfunction in women with fibromyalgia. // *Arthritis Res. Ther.* 2012;20:103.
121. Köllner V., Häuser W., Klimczyk K. et al. Psychotherapy for patients with fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*. // *Schmerz*. 2012;26:291-296.
122. Kuebler U., Linnebank M., Semmler A. et al. Plasma homocysteine levels increase following stress in older but not younger men. // *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:1381-1387.
123. Kosek E., Altawil R., Kadetoff D. et al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain – Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis // *J. Neuroimmunol.* 2015;280:49-55.
124. Ladenson P.W., Singer PA, Ain K.B. et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. // *Arch. Intern. Med.* 2000;160:1573-1575.
125. Lee Y.C. Effect and Treatment of Chronic Pain in Inflammatory Arthritis. // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013;15. 300. doi: 10.1007/s11926-012-0300-4.

126. Levien T.L. Summary of new drug applications and biologic license applications submitted to the Food and Drug Administration: Pregabalin-Pfizer. // *Advances in Pharmacy*. 2004;2:185-186.
127. Lien E.A., Nedrebø B.G., Varhaug J.E. et al. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:1049-1053.
128. Lindell L., Bergman S., Peterson I.F. et al. Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain. // *Scand. J. Prim. Health Care*. 2000;18:149-153.
129. Littlejohn G. Gender, genetics, and other risk factors increasing vulnerability to fibromyalgia. – In: *Muscle Pain: Diagnosis and Treatment*. Mense S, Gerwin RD (Eds). Springer, Berlin Heidelberg, Germany. 2010:143-157.
130. Lorente G.D., De Stefani L.F.B., Martins M.R.I. et al. Kinesiophobia, adherence to treatment, pain and quality of life in fibromyalgia syndrome patients. // *Rev. Dor. Sro Paulo*. 2014;15:121-125.
131. Lowe J.C., Yellin J. Inadequate Thyroid Hormone Regulation as the Main Mechanism of Fibromyalgia: A Review of the Evidence. // *Thyroid Science*. 2008;3:1-14.
132. Lowe J.C. Thyroid status of 38 fibromyalgia patients: implications for the etiology of fibromyalgia. // *Clin. Bull. Myofascial Ther.* 1997;2:47-64.
133. Lucas H.J., Brauch C.M., Settas L. Fibromyalgia-new concepts of pathogenesis and treatment. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2006;19:5-10.
134. Maes M., Libbrecht I., Van Hunsel F. et al. The immune-inflammatory pathophysiology of fibromyalgia: increased serum soluble gp130, the common signal transducer protein of various neurotrophic cytokines. // *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24:371-383.
135. Maes M., Kubera M., Obuchowiczwa E. et al. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro) inflammatory and oxidative et nitrosative stress pathways. // *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2011;32:7-24.
136. Maletic V., Raison C.L. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain, // *Front. Biosci.* 2009;14:5291-5338.
137. Malin K., Littlejohn G.O. Personality and Fibromyalgia Syndrome. // *Open Rheumatol. J.* 2012;6:273-285.
138. Malt E.A., Olafsson S., Aakvaag A. et al. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. // *J. Affect. Disord.* 2003;75:77-82.
139. Mannerkorpi K. Exercise in fibromyalgia. // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005;17:190-194.
140. Manuel M.L. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. // *Arthritis Res. Ther.* 2007;9:216-222.
141. Marangell L.B., Clauw D.J., Choy E. et al. Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. // *Pain*. 2011;152:31-37.
142. Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheumatic Disease*. // *Clinics of North America* 2008;34:285-309.
143. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. // *Arthritis Res. Ther.* 2007;9:216-220.

144. Martínez-Martínez L.A., Mora T., Vargas A. et al. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. // J. Clin. Rheumatol. 2014;20:146-150.
145. Martins M.R., Polvero L.O., Rocha C.E. et al. Using questionnaires to assess the quality of life and multidimensionality of fibromyalgia patients. // Revista brasileira de reumatologia. 2012;52:21-26.
146. Mayhew E., Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia -a systematic review of randomized clinical trials. // Rheumatology (Oxford). 2007;46:801-804.
147. McBeth J., Macfarlane G.J., Benjamin S. et al. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences: a community-based study. // Arthritis Rheum. 1999;42:1397-1404.
148. McCully K.S. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation. // Ann. Clin. Lab. Sci. Summer. 2009;39:219-232.
149. McLean S.A., Williams D.A., Stein P.K. et al. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia, // Neuropsychopharmacology. 2006;31:2776-2782.
150. McVeigh J.G., McGaughey H., Hall M. et al. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. // Rheumatol. Int. 2008;29:119-130.
151. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. // J. Rheumatol. Suppl. 2005;75:6-21.
152. Mease P.J. Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. // Am. J. Med. 2009;122 (suppl.2):44-55.
153. Mercado F., Barjola P., Fernández-Sánchez M. et al. Brain Function in Fibromyalgia: Altered Pain Processing and Cognitive Dysfunction. – In: Functional Brain Mapping and the Endeavor to Understand the Working Brain (Editor F.Signorelli and D.Chirchiglia). 2013. Charter 21:431-443.
154. Müller W., Schneider E.M., Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. // Rheumatol. Int. 2007;27:1005-1010.
155. Neeck G: Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. // Ageing Res. Rev. 2002;1:243-255.
156. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. // Curr. Pain Headach Rep. 2003;7:362-363.
157. Olivares P.R., Gusi N., Parraca J.A. et al. Tilting Whole Body Vibration improves quality of life in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. // J. of Alternative & Complementary Medicine. 2011;17:723-728.
158. Ozkurt S., Donmez A., Karagulle M.Z. et al. Balneotherapy in fibromyalgia: A single blind randomized controlled clinical study. // Rheumatology International. 2012;32:1949-1954.
159. Pacher P., Bátkai S., Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. // Pharmacol. Rev. 2006;58.:389-462.
160. Paul-Savoie E., Marchand S., Morin M. et al. Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments? // Open Rheumatol. J. 2012;6:296-302.

161. Pejovic S., Natelson B.H., Basta M. et al. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in diagnosed sleep disorders: a further test of the 'unitary' hypothesis. // BMC. Neurol. 2015;12:53-62.
162. Permoda-Osip A., Dorszewska J., Skibinska M. et al. Hyperhomocysteinemia in Bipolar Depression: Clinical and Biochemical Correlates. // Neuropsychobiology. 2013;68:193-196.
163. Perna A.F., Ingrosso D., De Santo N.G. Homocysteine and oxidative stress // Amino Acids. 2003;25:409-417.
164. Pezzini A., Del Zotto E., Padovani A. Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and therapeutical implications.// Curr. Med. Chem. 2007;14:249-263.
165. Pfau D.B., Rolke R., Nickel R. et al. Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and Fibromyalgia Syndrome. // Pain. 2009; 147:72-83.
166. Prescott E., Kjoller M., Jacobsen S. et al.: Fibromyalgia in the adult Danish population.I: a prevalence study. // Scand. J. Rheumatol. 1993;22:233-237.
167. Price D.D., Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. // J. Rheumatol. Suppl. 2005;75:22-28.
168. Price D.D., Patel R., Robinson M.E. et al. Characteristics of electronic visual analogue and numerical scales for ratings of experimental pain in healthy subjects and fibromyalgia patients. // Pain. 2008;140:158-166.
169. Puente C.P., Furlong L.V., Écija C. Anxiety, Depression and Alexithymia in Fibromyalgia: Are There Any Differences According to Age? // J. Women & Aging. 2013;25:305-320.
170. Queiroz L.P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. // Curr. Pain Headache Rep. 2013. Vol.17.:356. doi: 10.1007/s11916-013-0356-5.
171. Rahbani-Nobar M., Bahrami A., Norazarian M. et al. Correlation between Serum Levels of Cholesterol and Homocysteine with Oxidative Stress in Hypothyroid Patients. // Int. J. Endocrinol. Metab. 2004;2:103-109.
172. Regland B. et al. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. // Scand. J. Rheumatol. 1997;26:301-307.
173. Ribeiro L.S., Proietti F.A. Interrelations between fibromyalgia, thyroid autoantibodies, and depression. // J. Rheumatol. 2004;31:2036-2040.
174. Robbins A.S., Chao S.Y., Fonseca V.P. What's the relative risk? A method to directly estimate risk ratios in cohort studies of common outcomes. // Ann. Epidemiol. 2002;12:452-454.
175. Robinson M.E., Craggs J.G., Price D.D. et al. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. // J. Pain. 2011;12:436-443.
176. Rodero B., Casanueva B., García-Campayo J. et al. Stages of chronicity in fibromyalgia and pain catastrophising: a cross-sectional study. // BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:251-256.
177. Romano G.F., Tomassi S., Russell A. et al. Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues. // Adv. Psychosom. Med. 2015;34:61-77.
178. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. – Sixth Edition. Thomson. Brooks/Cole. 2006.

179. Roth T., Lankford D.A., Bhadra P. et al. Effect of Pregabalin on Sleep in Patients With Fibromyalgia and Sleep Maintenance Disturbance: A Randomized, Placebo-Controlled, 2-Way Crossover Polysomnography Study. // *Arthritis Care & Research*. 2012;64:597-606.
180. Russell I.J., Orr M.D., Littman B. et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. // *Arthritis and Rheumatism*. 1994;37:1593-1601.
181. Russo E. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? // *Neuroendocrinol Lett*. 2004;5:31-39.
182. Ryu J.H., Lee P.B., Kim J.H. et al. Effects of pregabalin on the activity of glutamate transporter type 3. // *Br. J. Anaesth*. 2012;109:234-239.
183. Sachdev P.S., Parslow R.A., Lux O. et al. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample.// *Psychol Med*. 2005;35:529-538.
184. Sairenji T., Nagata K. Viral infections in chronic fatigue syndrome. // *Nihon Rinsho*. 2007;65:991-996.
185. Salemi S., Aeschlimann A., Wollina U. et al. Up-regulation of δ -opioid receptors and kappa-opioid receptors in the skin of fibromyalgia patients. // *Arthritis & Rheum*. 2007;56(7):2464-2466.
186. Santoro M.S., Liew C.V. et al. Physical function and quality of well-being in fibromyalgia: the applicability of the goodness-of-fit hypothesis. // *Health. Psychol. Behav. Med*. 2014;2:496-508.
187. Sañudo B., Carrasco L., de Hoyo M., McVeigh JG. Effects of exercise training and detraining in patients with fibromyalgia syndrome: a 3-yr longitudinal study. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2012;91(7): 561-569.
188. Sanudo B., De Hoyo M., Carrasco L., Rodriguez-Blanco C. et al. Effect of whole-body vibration exercise on balance in women with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. // *J. Alternative & Complementary Medicine*. 2012;18:158-164.
189. Sarac A.J., Gur A. Complimentary and alternative medical therapies in fibromyalgia. // *Curr. Pharm. Des*. 2006;12:47-57.
190. Sarzi-Puttini P., Buskila D., Carrabba M. et al. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? // *Semin. Arthritis Rheum*. 2008;37:353-365.
191. Sayar K., Gulec H., Topbas M. Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. // *Clin. Rheumatol*. 2004;23:441-448.
192. Schafer J.H., Glass T.A., Bolla K.I. et al. Homocysteine and Cognitive Function in a Population-based Study of Older Adults. // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2005;53:381-388.
193. Schaffer A., Verdoia M., Cassetti E. et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. // *Thromb. Res*. 2014;134:288-293.
194. Schroeksnadel K., Frick B., Winkler C. et al. Hyperhomocysteinemia and Immune Activation. // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2003;41:1438-1443.
195. Schweinhardt P., Fitzcharles M.A., Boomersshine C. et al. Fibromyalgia as a disorder related to distress and its therapeutic implications. // *Pain Res. Treat*. 2012; 2012:950602.

196. Seidel M. F., Muller W. Differential pharmacotherapy for subgroups of fibromyalgia patients with specific consideration of 5-HT₃ receptor antagonists. // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12:1381-1391.
197. Shenov V., Mehendale V., Prabhu K. et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease.// *Ind. J. Clin. Biochem*. 2014;29:339-344.
198. Smith S.C., Wagner M.S. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) revisited: can this concept explain the therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? // *Neuro. Endocrinol. Lett*. 2014;35:198-201.
199. Smith S.B., Maixner D.W., Fillingim R.B. et al. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. // *Arthritis Rheum*. 2012;64:584-593.
200. Smythe H.A, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. // *Bull Rheum Dis*. 1978;28:928-931.
201. Smythe H. Tender points: evolution of concepts of the fibrositis/fibromyalgia syndrome. // *Am. J. Med*. 1986;29:2-6.
202. Southall M.D., Li T., Gharibova L.S. et al. Activation of Epidermal Vanilloid Receptor-1 Induces Release of Proinflammatory Mediators in Human Keratinocytes. // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2003;304:217-222.
203. Stassi G., De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity // *Nature Reviews Immunology*. 2002;2:195-204.
204. Stanger O., Herrmann W., Pietrzik K. et al. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. // *Z. Kardiol*. 2004;93(6):439-453.
205. Staud R. Is it all central sensitization? Role of peripheral tissue nociception in chronic musculoskeletal pain. // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2010;12:448-454.
206. Staud R. Brain imaging in fibromyalgia syndrome. // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2011;29:109-117.
207. Staud R. Treatment of fibromyalgia and its symptoms. // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2007;8(11):1629-1642.
208. Staud R. Is it all central sensitization? Role of peripheral tissue nociception in chronic musculoskeletal pain. // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2010;12:448-454.
209. Staud R. Long-term outcome of fibromyalgia related to cervical spine injury is worse in women than in men. // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2004;6:259-260.
210. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. // *Expert. Rev. Neurother*. 2012;12:577-585.
211. Staud R., Rodriguez M.E. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol*. 2006;2:90-98.
212. Staud R. Abnormalities of fibromyalgia pain processing: use of magnetic resonance spectroscopy as a window to the brain. // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2008;10:461-462.
213. Straube S., Derry S., Moore R.A. et al. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. // *Rheumatology*. 2010;49:706-715.
214. Sullivan M.J., Thorn B., Haythornthwaite J.A. et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. // *Clin. J. Pain*. 2001;17:52-64.

215. Surks M.I.1, Ortiz E., Daniels G.H. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. // JAMA. 2004;291:228-238.
216. Sutçigil L., Okentli C., Musakab U. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. // Clin. Dev. Immunol. 2007;2007: 7639-7646.
217. Tanrıverdi F., Karaca Z., Unluhizarci K. et al. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. // Stress. 2007;10:13-25.
218. Tassone D.M, Boyce E., Guyer J. et al. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. // Clin. Ther. 2007;29:26-48.
219. Tesio V., Torta D.M.E., Colonna F. et al. Are Fibromyalgia Patients Cognitively Impaired? Objective and Subjective Neuropsychological Evidence // Arthritis Care et Research 2015;67:143-150.
220. Thiagarajah A.S., Guymer E.K., Leech M. et al. The Relationship between Fibromyalgia, Stress and Depression: Why Does Stress Lead to Fibromyalgia in Some Patients? // Int. J. Clinical Rheumatology. 2014;9:371-384.
221. Thieme K., Turk D.C., Flor H. Comorbid depression and anxiety in fi bromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. // Psychosom. Med. 2004; 66:837-844.
222. Thieme K., Turk D.C., Flor H. Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. // Arthritis Rheum. 2007;57:830-836.
223. Tiemeier H., van Tuijl H.R., Hofman A. et al. Vitamin B12, Folate, and Homocysteine in Depression: The Rotterdam Study. // Am. J. Psychiatry. 2002;159:2099-2101.
224. Togo F., Natelson B.H., Adler G.K. et al. Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. // Exp. Biol Med. (Maywood). 2009;234:232-240.
225. Tominaga M., Wada M., Masu M. Potentiation of Capsaicin Receptor Activity by Metabotropic Atp Receptors as a Possible Mechanism for Atp-Evoked Pain and Hyperalgesia. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001;98:6951-6956.
226. Törüner F. Association of fibromyalgia with Hashimoto's thyroiditis. – European Thyroid Association Annual Meeting, Istanbul, Turkey, March 15-17, 2004.
227. Tuzer V., Bulut S.D., Bastug B. et al. Causal attributions and alexithymia in female patients with fibromyalgia or chronic low back pain. // Nord. J. Psychiatry. 2011;65:138-144.
228. Tyagi N., Sedoris K.C., Steed M. et al. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology Published 1. 2005;289:2649-2656.
229. Uceyler N., Zeller D., Kahn A.K. et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. // Brain. 2013;136:1857-1867.
230. Valdés M., Collado A., Bargalló N. et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. Arthritis and Rheumatism. 2010;62:1829-1836.
231. Van Houdenhove B., Luyten P. Stress, depression and fibromyalgia. // Acta Neurol. Belg. 2006;106:149-156.

232. Veeranna V., Zalawadiya S.K., Niraj A. et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:1025-1033.
233. Veldhuijzen D., Sondaal, S., Oosterman, J. Intact Cognitive Inhibition in Patients with Fibromyalgia but Evidence of Declined Processing Speed. // *Pain* 2012. Vol.13. P.507-515.
234. Viera A.J. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? // *South. Med. J.* 2008;101:730-734.
235. Vincent A., Lahr B.D., Wolfe F. et al. Prevalence of Fibromyalgia: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, Utilizing the Rochester Epidemiology Project. // *Arthritis Care. Res. (Hoboken).* 2013;65:786-792.
236. Virtanen J.K., Voutilainen S., Alfthan G. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study. // *J. Intl. Med.* 2005;257:255-262.
237. Vlaeyen J.W., Teeken-Gruben N.J., Goosens M.E. et al. Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. I. Clinical effects. // *J. Rheumatol.* 1996;23:1237-1245.
238. Vural M., Berkol T.D., Erdogdu Z. et al. Evaluation of personality profile in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. // *Mod. Rheumatol.* 2014;24:823-828.
239. Wallace D.J. Cytokines play on aetiopathogenetic role in firomyalgia: a hypothesis and pilot study. // *Rheumatology.* 2001;40:743-749.
240. Wang H., Moser M., Schiltenswolf M. et al. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia: a prospective longitudinal study over 6 months. // *J. Rheumatol.* 2008;35:1366-1370.
241. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.K. SF-36® Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. – Boston, MA: The Health Institute. 1994.
242. Widner B., Enzinger C., Laich A. et al. Hyperhomocysteinemia, pteridines and oxidative stress. // *Current. Drug. Metabol.* 2002;3:225-232.
243. Williams L.J., Jacka F.N., Pasco J.A. et al. Depression and pain: an overview. // *Acta Neuropsychiatrica.* 2006;18:79–87.
244. Williams D.A., Clauw D.J. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. // *J. Pain.* 2009;10:777-791.
245. Winfield J.B. Does pain in fibromyalgia reflect somatization? // *Arthritis and Rheumatism.* 2001;44:751-753.
246. White P., Harth M., Speechley M. et al. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. // *J. Rheumatol.* 1999;26:1570-1576.
247. Woolf C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. // *Ann. Intern. Med.* 2004;140:441-451.
248. Wolfe F., Smythe H.A, Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. // *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-172.
249. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010;62:600-610.

250. Wolfe F., Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. // *Ann. Med.* 2011;43:495-502.
251. Wolfe F, Wallit B.T., Katz R.S. et al. Longitudinal patterns of analgesic and central acting drug use and associated effectiveness in fibromyalgia. // *Eur. J. Pain.* 2013;17:585-586.
252. World Medical Association Declaration in Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, 2000.
253. Wood P.B., Patterson J.C., Sunderland J.J. et al. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. // *J. Pain.* 2007;8:51-58.
254. Wood P.B., Schweinhardt P., Jaeger E. et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. // *Eur. J. Neurosci.* 2007;25:3576-3582.
255. Yunus M.B., Masi A.T., Calabro J.J. et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. // *Semin. Arthritis. Rheum.* 1981;11:151-171.
256. Yunus M.B., Masi A.T. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. // *Arthritis Rheum.* 1985;28:138-145.
257. Yunus M.B. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. // *Semin. Arthritis Rheum.* 2007;36:339-356.
258. Zareba G. New treatment options in the management of fibromyalgia: role of pregabalin. // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2008;4:1193-1201.
259. Zhang N., Inan S., Cowan A. et al. Oppenheim. A Proinflammatory Chemokine, Ccl3, Sensitizes the Heat- and Capsaicin-Gated Ion Channel Trpv1. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102:4536-4541.
260. Zhou Y., Chen Y., Cao X. et al. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014;7(11):4544-4553.

ПРИЛОЖЕНИЕ:
Стандартизированные шкалы

Приложение 1.

Beck Depression Inventory (BDI)

ШКАЛА ДЕПРЕССИИ БЕКА		баллы
I.	Мне не грустно	0
	Мне грустно или тоскливо	1
	Мне все время тоскливо или грустно, но я ничего не могу с собой поделать	2
	Мне так грустно или печально, что я не могу этого вынести	3
II.	Я смотрю в будущее без особого пессимизма или разочарования	0
	Я чувствую разочарование в будущем	1
	Я чувствую, что мне нечего ждать впереди	2
	Я чувствую, что будущее безнадежно и поворота к лучшему быть не может	3
III.	Я не чувствую себя неудачником	0
	Я чувствую, что неудачи случались у меня чаще, чем у других людей	1
	Когда я оглядываюсь на жизнь, я вижу лишь цепь неудач	2
	Я чувствую, что потерпел неудачу как личность (родитель, муж, жена)	3
IV.	Я не испытываю никакой особенной неудовлетворенности	0
	Ничто не радует меня так, как было раньше	1
	Ничто больше не дает мне удовлетворения	2
	Меня не удовлетворяет все	3
V.	Я не чувствую никакой особенной вины	0
	Большую часть времени я чувствую себя скверным и ничтожным	1
	У меня довольно сильное чувство вины	2
	Я чувствую себя очень скверным и никчемным	3
VI.	Я не испытываю разочарования в себе	0
	Я разочарован в себе	1
	У меня отвращение к себе	2
	Я ненавижу себя	3
VII.	У меня нет никаких мыслей о самоповреждении	0
	Я чувствую, что мне было бы лучше умереть	1
	У меня есть определенные планы совершения самоубийства	2
	Я покончу с собой при первой же возможности	3
VIII.	У меня не потерял интерес к другим людям	0

IX.	Я меньше, чем бывало, интересуюсь другими людьми	1
	У меня потерял почти весь интерес к другим людям и почти нет никаких чувств к ним	2
	У меня потерял всякий интерес к другим людям, и они меня совершенно не заботят	3
X.	Я принимаю решения примерно так же легко, как и всегда	0
	Я пытаюсь отсрочить принятие решений	1
	Принятие решений дается мне с трудом	2
	Я больше совсем не могу принимать решения	3
X.	Я не чувствую, что выгляжу сколько-нибудь хуже, чем обычно	0
	Меня беспокоит то, что я выгляжу старо и непривлекательно	1
	Я чувствую, что в моем внешнем виде происходят постоянные изменения, делающие меня непривлекательным	2
	Я чувствую, что выгляжу гадко или отталкивающе	3

XII.	Я могу работать примерно так же хорошо, как и раньше	0
	Нужно делать дополнительные усилия, чтобы начать что-то делать	1
	Мне нужно с трудом пересилить себя, чтобы что-то сделать	2
	Я совсем не могу выполнять никакую работу	3
XIII.	Я устаю не больше, чем обычно	0
	Я устаю быстрее, чем раньше	1
	Я устаю от любого занятия	2
	Я устал чем бы то ни было заниматься	3
XIII.	Мой аппетит не хуже, чем обычно	0
	Мой аппетит не так хорош, как бывало	1
	Мой аппетит теперь гораздо хуже, чем раньше	2
	У меня совсем нет аппетита	3

АНКЕТА БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СУБЪЕКТИВНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СНА						
1.	Время засыпания	мгновенно недолго		средне	долго	очень долго
		☐ (0)	☐ (0,5)	☐ (1,0)	☐ (1,5)	☐ (2,0)
2.	Продолжительность сна	очень долгий	долгий	умерен- ный	короткий	очень короткий
		☐ (0)	☐ (0,5)	☐ (1,0)	☐ (1,5)	☐ (2,0)
3.	Количество пробуждений	нет	редко	нечасто	часто	очень часто
		☐ (0)	☐ (0,5)	☐ (1,0)	☐ (1,5)	☐ (2,0)
4.	Качество сна	отлично	хорошо	средне	плохо	очень плохо
		☐ (0)	☐ (0,5)	☐ (1,0)	☐ (1,5)	☐ (2,0)
5.	Количество сновидений	нет	време- нами	умеренно	множествен- ные	тревож- ные
		☐ (0)	☐ (0,5)	☐ (1,0)	☐ (1,5)	☐ (2,0)

Health-Related Quality of Life (HRQOL SF-36, 2002, v.2)

Качество жизни, обусловленное здоровьем

1.	В целом, можете ли Вы сказать, что Ваше здоровье:	отличное	хорошее	очень хорошее	удовл.	плохое
		☐	☐	☐	☐	☐
2.	В сравнении с прошлым годом, как Вы оцениваете ваше здоровье в настоящем?	Намного лучше, чем в прошлом году	Несколько лучше, чем в прошлом году	Такое же как и в прошлом году	Несколько хуже, чем в прошлом году	Намного хуже, чем в прошлом году
3.	Следующие пункты о Вашей обычной деятельности в течении дня. Ограничивает ли Ваше здоровье Вашу деятельность, если да, то насколько?		Да, очень ограничивает	Да, немного ограничивает		Нет, ничуть не ограничивает
a	энергичные действия, такие как бег, поднимание тяжелых предметов, участие в активных видах спорта		☐	☐		☐
b	умеренные действия, такие как перемещение стола, пылесоса и др.		☐	☐		☐
c	поднимание продуктов		☐	☐		☐
d	подъем на несколько пролетов лестницы		☐	☐		☐
e	подъем одного пролета лестницы		☐	☐		☐
f	нагибание, наклон		☐	☐		☐
g	прохождение расстояния более одного километра		☐	☐		☐
i	прохождение расстояния одного квартала		☐	☐		☐
j	купание, одевание		☐	☐		☐
4.	В течение последних 4 недель были ли у Вас проблемы, связанные с работой и другой регулярной деятельностью вследствие Вашего физического здоровья				да	нет
a	укоротилось время, затрачиваемое на работу или другую деятельность				☐	☐
b	совершаете менее, чем хотелось бы Вам				☐	☐
c	ограничены в некоторых видах работ или другой деятельности				☐	☐
d	имеете трудности в исполнении работ или другой деятельности (например, требуются большие усилия)				☐	☐
5.	В течение последних 4 недель были ли у Вас проблемы, связанные с работой и другой регулярной деятельностью вследствие эмоциональных проблем (депрессия, тревожность)				да	нет
a	Укоротилось время, затрачиваемое на работу или другую деятельность				☐	☐
b	Совершаете менее, чем хотелось бы Вам				☐	☐
c	Исполняете работу менее тщательно, чем обычно				☐	☐
6.	В течение последних 4 недель в каком объеме мешали Ваши физические и эмоциональные проблемы Вашей социальной активности с семьей, друзьями, соседям и т.д.	Ничуть	Незначительно	Умеренно	Значительно	В высшей степени
		☐	☐	☐	☐	☐
7.	Какую физическую боль вы имели в течение последних 4 недель	Никакую	Очень умеренную	Умеренную	Приемлемую	Тяжелую
		☐	☐	☐	☐	☐

8.	В течение последних 4 недель насколько мешала боль вашей нормальной работе (включая домашнюю работу и вне дома).	Ничуть ☐	Незначительно ☐	Умеренно ☐	Значительно ☐	В высшей степени ☐	
9.	Следующие вопросы о том как Вы чувствовали себя в течении последних 4 недель. Для каждого вопроса, пожалуйста дайте один ответ, который соответствует Вашему состоянию. Сколько времени в течении последних 4 недель		Все время	Практически все время	Большую часть времени	Иногда	Никогда
a	Чувствовали себя бодрым		☐	☐	☐	☐	☐
b	Были нервозны		☐	☐	☐	☐	☐
c	Были в такой депрессии и унынии, что ничто не могло поднять Вам настроение		☐	☐	☐	☐	☐
d	Были спокойны и умиротворены		☐	☐	☐	☐	☐
e	Чувствовали прилив энергии		☐	☐	☐	☐	☐
f	Были подавлены и грустны		☐	☐	☐	☐	☐
g	Чувствовали обеспокоенность		☐	☐	☐	☐	☐
h	Были счастливы		☐	☐	☐	☐	☐
i	Чувствовали усталость		☐	☐	☐	☐	☐
10.	В течение последних 4 недель насколько мешали физические здоровье и эмоциональные проблемы вашей социальной активности (встречи с друзьями, родственниками)		Все время ☐	Практически все время ☐	Большую часть времени ☐	Иногда ☐	Никогда ☐
11.	ВЕРНО или НЕВЕРНО каждое из следующих утверждений для Вас?	Абсолютно верно		В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Абсолютно неверно
a	Мне кажется я заболеваю несколько легче, чем остальные	☐		☐	☐	☐	☐
b	Я также здоров как и остальные, которых я знаю	☐		☐	☐	☐	☐
c	Я ожидаю, что мое здоровье станет хуже	☐		☐	☐	☐	☐
d	Мое здоровье отличное	☐		☐	☐	☐	☐