

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻԻԹԱՐ ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԿԱՐԱՊԵՏԱՆ ԱԼԵՔՍԱՆԴՐԱ ԱՐՄԵՆԻ

**ՖԻԲՐՈՄԻԱԼԳԻԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄՆ ՈՒ ԱՐԴՑՈՒՆԱՎԵՏ ՎԱՐՈՒՄՆ
ԸՆՏԱՆԵԿԱՆ ԲԺՇԿԻ ՊՐԱԿՏԻԿԱՅՈՒՄ**

ԺԴ.00.03 - «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2017

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ

КАРАПЕТЯН АЛЕКСАНДРА АРМЕНОВНА

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

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.03 "Внутренние болезни"

ЕРЕВАН - 2017

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում:

Գիտական ղեկավար՝

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Մ.Զ. Նարինյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ս.Ս.Գամբարով

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Գ.Ա. Հովհաննիսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Կուրորտաբանության և ֆիզիկական բժշկության
գիտահետազոտական ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կկայանա 2017թ.-ի հունիսի 1-ին ժ.14⁰⁰-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող ԲՈՀ-ի 028 «Թերապիա» մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025 Երևան, Կորյունի փող. 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքվել է 2017թ.-ի ապրիլի 25-ին:

Մասնագիտական խորհրդի

գիտական քարտուղար



բ.գ.թ. Լ.Գ. Թունյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском Государственном Медицинском Университете им. М. Гераци.

Научный руководитель:

д.м.н., профессор М.З. Нариманян

Официальные оппоненты:

д.м.н., профессор С.С. Гамбаров

д.м.н., профессор Г.А. Оганисян

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт
Курортологии и физической медицины

Защита диссертации состоится 1-ого июня 2017 г. в 14⁰⁰ на заседании специализированного совета ВАК 028 - "Терапия" при Ереванском Государственном Медицинском Университете имени М. Гераци (0025, г. Ереван, ул. Корюна, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им М. Гераци.

Автореферат разослан 25 апреля 2017 г.

Ученый секретарь

специализированного совета



к.м.н. Լ. Գ. Թունյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Согласно результатам популяционных исследований, Фибромиалгия (ФМ), основными симптомами которой являются хроническая боль, 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; Vincent A. et al., 2013]. При рассмотрении известных клинических симптомов становится очевидным, что ФМ - комплексная мультидисциплинарная 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 более 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].

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 [Schweinhart P. et al., 2012].

Специфичные изменения при лабораторных исследованиях у пациентов с ФМ не обнаружены. 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.

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 высокосенситивных и специфичных критериев диагностики ФМ. Развивается порочный круг – постоянная хроническая распространенная боль – вегетативные нарушения, в том числе нарушения сна – снижение качества жизни, развитие депрессии.

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 психоземotionalного

стресса [Williams D.A. & Clauw D.J., 2009; 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 с хронической болью [Borsbo B. et al., 2008].

Характерный для фибромиалгии 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.

Таким образом очевидно, что ФМ представляет собой более сложную проблему, чем просто мышечная боль. Об этом также 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].

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

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. 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/отсутствие инфицирования вирусом Эпштейн–Барр, как потенциальных целей терапевтического менеджмента ФМ в практике семейного врача.

Практическая значимость работы. 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..

Применение результатов на практике. Практические выводы и рекомендации внедрены и используются на Кафедрах семейной медицины и Неврологии ЕرГМУ, в работе семейных врачей Университетской поликлиники “Гераци”.

Апробация работы. Диссертационная работа апробирована на заседании № 2 научно-координационного совета ЕРМУ от 17.06.2016 г. Материалы работы доложены на 3-ем международном медицинском конгрессе Армении (Ереван, 2011г.), ежегодных конференциях WCN (Вена, 2013г.), ЕНМТIC (Копенгаген, 2014г), EFIC (Вена, 2015г.), EAN (Берлин, 2015г.), Ассоциации молодых врачей (Ереван, 2016г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ (4 статьи и 6 абстрактов) в республиканских и международных изданиях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав (“Обзор литературы”, “Материал и методы исследования”, “Характеристика особенностей и инфраструктура взаимосвязей клинических проявлений фибромиалгии”, “Фибромиалгия: коморбидность, триггеры и факторы риска”, “Возрастные и гендерные особенности клинических проявлений, факторов риска и коморбидности фибромиалгии”), выводов, практических рекомендаций и библиографии, включающей 260 источника, и приложения. Объем компьютерного текста составляет 124 страницы, содержит 62 иллюстрации и 19 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалом диссертационного исследования послужили данные 151 больного с верифицированным диагнозом ФМ, средний возраст больных составил: $49,8 \pm 13,3$ 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. Все больные проходили клиническое и параклиническое обследование.

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.

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

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.

Критерии включения в выборку. Наличие болезненности в 11 и более характерных для ФМ 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 аллоидий.

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

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.

Методы исследования. 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. – и 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.

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]. Преимущественно SF-36 заключается в том, что он дает возможность оценить как суммарный показатель КЖ, так и его физический и психический компоненты.

Этические аспекты. Включение пациентов в исследование осуществлено с их информированного согласия. Все процедуры, связанные с проведением опроса респондентов, кодированием информации, формированием банка данных, хранением первичного материала 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 и одобрен 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Количественная оценка основных клинических симптомов фибрилляции 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.1А, 1Б).

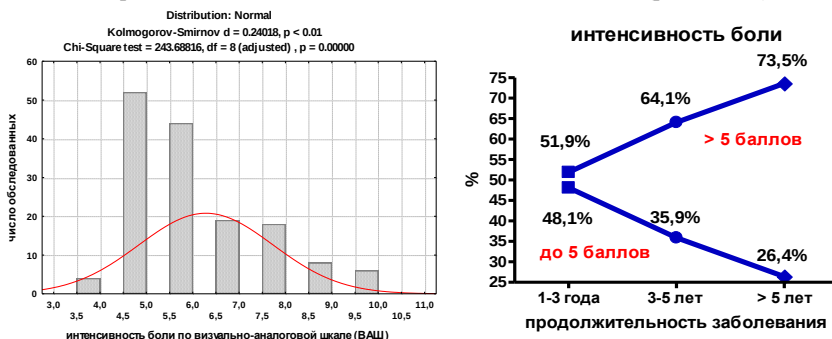


Рис.1. А. Результаты частотного анализа распределения показателя интенсивности боли в общей выборке больных ФМ. Б. Выраженность боли у больных ФМ в зависимости от продолжительности заболевания.

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.2А).

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. 2Б). Как свидетельствуют полученные данные, показатели уровня боли и расстройств сна в общей выборке больных с ФМ находятся в статистически значимой отрицательной корреляционной связи.

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. 3А, 3Б).

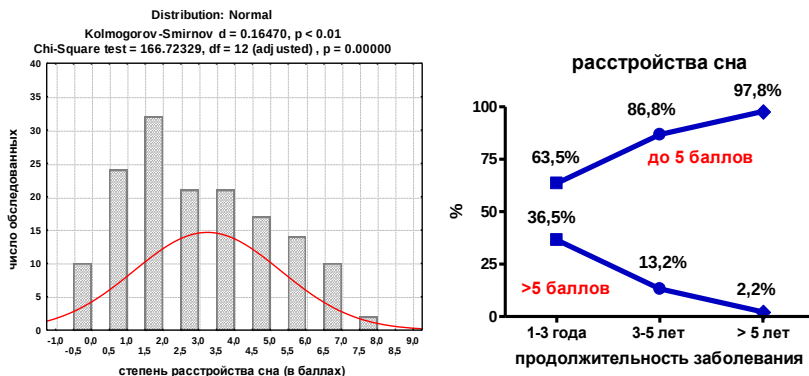


Рис.2. А. Результаты частотного анализа распределения показателя расстройств сна в общей выборке больных ФМ. Б. Степень выраженности расстройства сна у больных ФМ в зависимости от продолжительности заболевания

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. 3Б).

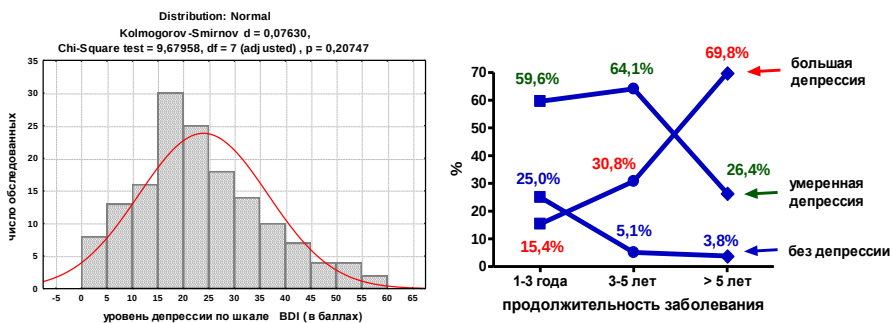


Рис.3. А. Частотное распределение показателя уровня депрессии в общей выборке больных ФМ. Б. Динамика изменений структуры депрессивных расстройств в зависимости от продолжительности заболевания

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. 4А, 4Б.

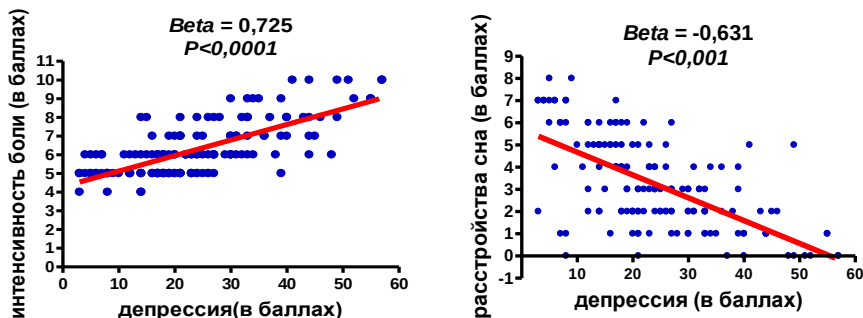


Рис.4. Взаимосвязь депрессии с показателями уровня боли (А) и степени расстройств сна (Б).

Достаточно интересная картина выявлена при изучении роли расстройств сна как относительного фактора риска развития большой депрессии. 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; 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 (по DSM-IVTR 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: $OR=3,577$, $RR=1,782$.

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: $OR=0,129$, $RR=0,196$.

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; 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 [Behm F.G. et al., 2012; Ahmad J. & Tagoe C.E., 2014].

Трийодтиронин (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. Результаты определения уровня Т3 и ТТГ в сыворотке крови больных ФМ составили $1,34 \pm 0,03$ нг/мл $M \pm SE$, и $3,37 \pm 0,27$ мМЕ/мл $M \pm SE$, соответственно.

Как свидетельствуют полученные данные, у больных ФМ выявлена статистически значимая отрицательная корреляция показателей уровня ТТГ с Т3 в сыворотке крови (рисунок 5).

Антитела к тиреоглобулину (АТГ). Будучи предшественником синтеза Т3 и Т4, тиреоглобулин является одним из главных антигенов щитовидной железы. При наших измерениях результаты частотного распределения уровня антител к тиреоглобулину в сыворотке крови больных с ФМ составили $33,8 \pm 2,2$ МЕ/мл $M \pm SE$. (Рис. 5А).

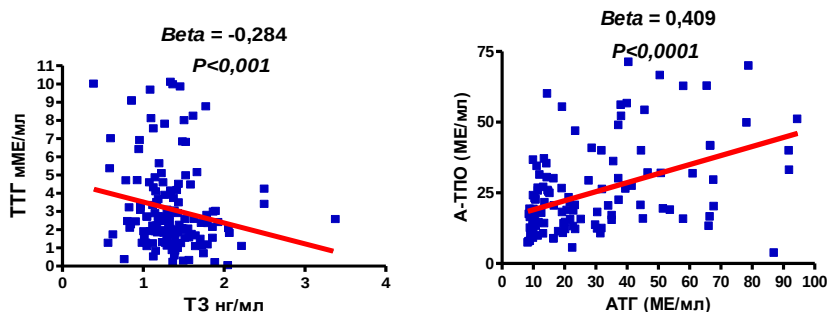


Рис. 5. А. Взаимосвязь показателей уровня трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови больных ФМ. Б. Взаимосвязь показателей уровня анти-тиреоглобулина (АТГ) и антитиреопероксидазы (А-ТПО) в сыворотке крови больных ФМ.

Тиреоидная пероксидаза (ТПО). В норме значения, равные или превышающие 30-35 МЕ/мл, указывают на повышенный уровень А-ТПО в сыворотке крови. При наших измерениях результаты частотного распределения уровня А-ТПО в сыворотке крови больных с ФМ составили $28,4 \pm 1,9$ МЕ/мл $M \pm SE$.

Полученные данные свидетельствуют, что у обследованных больных ФМ обнаружена статистически значимая положительная корреляция между показателями уровня анти-тиреоглобулина и антитиреопероксидазы в сыворотке крови (рисунок 5Б).

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 ТЗ 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 ТЗ ($r=-0,304$, $P<0,01$), положительно коррелирует с уровнем АТГ ($r=0,362$, $P<0,001$), ТТГ ($r=0,242$, $P<0,05$) и А-ТПО ($r=0,176$, $P<0,05$). Эти данные обобщены в Таблице 1.

Таблица 1.

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 иммунонейроэндокринной 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 подхода 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.

Качество жизни.

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.

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 (рисунки 6А, 6Б). 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 ($r=-0,548$, $P<0,001$).

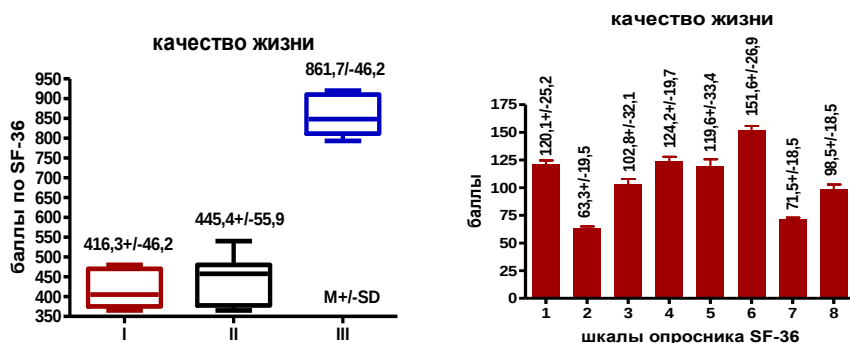


Рис.6. А. Физический (I), психический (II) компоненты и тотальный уровень (III) КЖ больных ФМ (по SF-36). Б. Уровень различных показателей КЖ больных ФМ. Обозначения: 1 – физическое состояние, 2 – физическая активность, 3 – физическая боль, 4 – общее здоровье, 5 – жизнеспособность, 6 – социальная активность, 7 – эмоциональный фактор, 8 – психическое здоровье (по SF-36).

Существенно, что наиболее высокие показатели отрицательной корреляции депрессии с различными показателями шкалы SF-36 выявлены с показателем "жизнеспособность" ($r=-0,613$, $P<0,001$).

Коморбидность, триггеры и факторы риска ФМ

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 M.A., 1998; Sairenji T. & Nagata K., 2007; Pejovic S. et al., 2015; Romano G.F. 2015]. 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 факт, 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].

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. 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 ($r=0,221$, $P<0,06$) (рисунки 7А, 7Б).

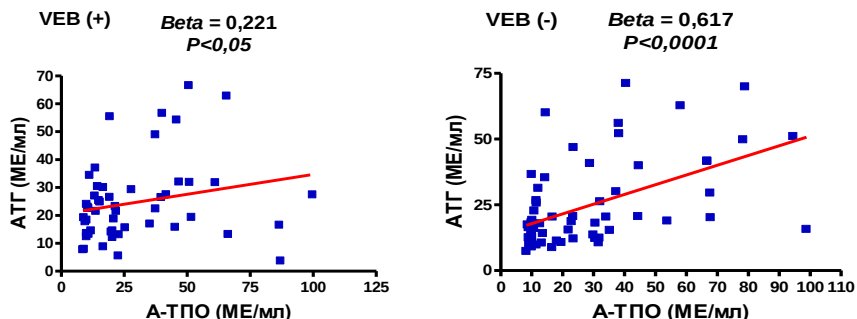


Рис.7. Взаимосвязь уровня антител в сыворотке крови больных ФМ к тиреоглобулину (АТГ) и тиреопероксидазе (А-ТПО) при положительных (А) и отрицательных (Б) результатах выявления вируса Эпштейн–Барр.

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови и его взаимосвязь с клиническими и тиреоидными иммуно-гормональными показателями также представляет значительный клинический интерес. Известно, 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].

Полученные нами 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 ($M \pm SE$).

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.

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. 8).

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.

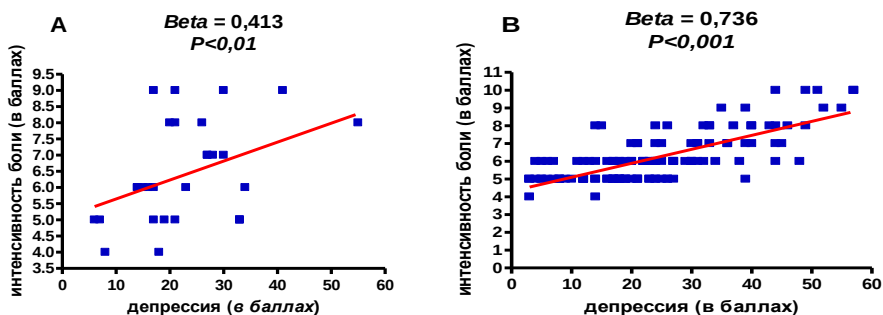


Рис. 8. Взаимосвязь показателей депрессии и боли в зависимости от содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ. Обозначения: А – уровень гомоцистеина < 11 мкмоль/л; В – уровень гомоцистеина > 11 мкмоль/л.

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 ($r=-0,477$, $P<0,01$).

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

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.

С этой целью обследуемая выборка была перераспределена по половому признаку и разбита на три группы: I - 20-40 лет, II - 41-60 лет, и III группа - старше 60 лет.

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 гипофункции щитовидной железы в виде пониженного уровня ТЗ 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 ТЗ 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 ТЗ 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%).

Как следует из представленных данных, обнаруживаемая у пациентов I группы отрицательная корреляция между уровнем ТЗ 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 ТЗ в крови. Обратная возрастная динамика прослежена в отношении взаимосвязи между уровнями ТЗ и антитиреоглобулина в сыворотке крови.

Так у больных III группы выявлена отрицательная корреляция уровня ТЗ 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.

Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о 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 ТЗ 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 тиропероксидазе, 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.

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.

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 (рисунки 9А, 9Б).

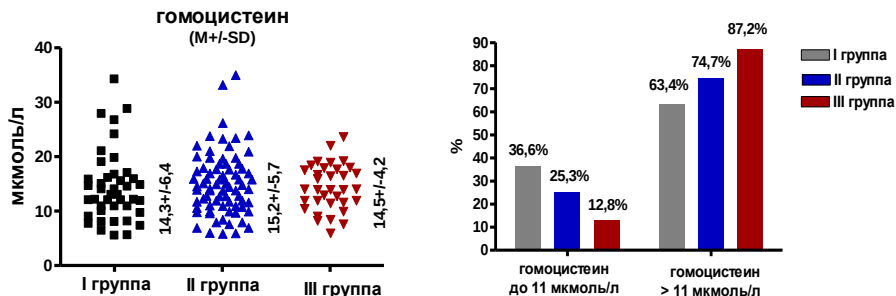


Рис 9. А. Сравнительная характеристика содержания гомоцистеина в сыворотке крови больных ФМ различных возрастных групп. Б. Сравнительная характеристика процентного распределения больных различных возрастных групп в соответствии с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови ниже и выше 11 мкмоль/л.

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.

Гендерные различия

Продолжительность заболевания. Как свидетельствуют полученные данные, у больных ФМ обоего пола преобладают пациенты с продолжительностью заболевания менее чем 5 лет, что в большей степени проявляется у мужчин. Более длительная продолжительность заболевания более характерна женской популяции.

Боль. Результаты исследований свидетельствуют, что среди мужчин преобладает число пациентов с интенсивностью боли 1-5 баллов, а у женщин – выше 5 баллов.

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

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.

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.

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 гиподисфункции 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 "антититреоглобулин–антитиреопероксидаза".
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 антититреоглобулином 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Sahakyan A, Podosyan H, Khachatryan L, Harutyunyan K, Eganyan S, Koshtoyan H, Eghoyan K, Baghdasaryan Z, Sargsyan R, Karapetyan AH, Karapetyan AA, Gevorgyan E and Manvelyan H. "Hashimoto Autoimmune Thyroiditis with Primary Neurological Manifestations" // Proceedings of 3rd International Medical Congress of Armenia, Yerevan Armenia, 2011, (ID: 556).
2. Карапетян А.А., Нариманян М.З., Манвелян О.М. "Фибромиалгия: Клиника, диагностика и менеджмент (обзор литературы)" // Медицина, наука, образование, Ереван, Армения, 2013, N 15, август, с.42-52
3. Karapetyan A.A., Manvelyan H.M. "Fibromyalgia: Another clinical feature of generalized pain syndrome?" // Journal of Neurological Sciences, Vienna, Austria, 2013, 333, E526
4. Karapetyan A.A., Manvelyan H.M. "Tension Type Primary Headaches And Fibromyalgia: Strong Correlations" // The Journal of Headache And Pain, Copenhagen, Denmark, 2014, C42 P24
5. Vekilyan H.R., Karapetyan A.A., Karapetyan A.H., Gevorgyan E.M., Manvelyan H.M. "Tension Type Headaches And Chronic Pain Syndrome" // The Journal of Headache And Pain, Copenhagen, Denmark, 2014, C62 P29
6. Manvelyan H.M., Karapetyan A.A. "Fibromyalgia: Connections with Thyroid Gland Dysfunction And Vitamin D Deficiency" // European Journal of Neurology 22 (Suppl.1), Berlin, Germany, 2015, (D170)
7. Karapetyan A.A., Petrosyan K., Manvelyan H.M. "Chronic Pain Syndrome And Fibromyalgia And Vitamin D Deficiency: Primary Connection Is Found" // European Journal of Pain vol.19 issue 9, Vienna, Austria, 2015, (P511)
8. Карапетян А.А. "Фибромиалгия: коморбидность, триггеры и факторы риска" // Вопросы теоретической и клинической медицины, Ереван, Армения, 2015, том 18, N 6 (103), стр. 59-64
9. Karapetyan A.A., Narimanyan M.Z., Sekoyan E.S., Manvelyan H.M. "Fibromyalgia: depression degree, pain intensity and sleep disturbances as quantitative indicators of syndrome severity" // The New Armenian Medical Journal, Yerevan, Armenia, 2015, Vol.9 No 4, p 18-26
10. Карапетян А.А., Нариманян М.З., Секоян Э.С., Манвелян О.М. "Степень депрессии, интенсивность боли и расстройства сна как количественные показатели тяжести фибромиалгии" // Медицина, наука, образование, Ереван, Армения, 2016, N 20, с.18-25

Ալեքսանդրա Արմենի Կարապետյան
ՖԻԲՐՈՄԻԱԼԳԻԱՅԻ ԱՆՏՈՐՈՇՈՒՄՆ ՈՒ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏ ՎԱՐՈՒՄՆ
ԸՆՏԱՆԵԿԱՆ ԲԺՇԿԻ ՊՐԱԿՏԻԿԱՅՈՒՄ
ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ֆիբրոմիալգիան՝ տարածուն ցավի համախտանիշ է, որը հանդիպում է բնակչության 2 - 4%-ի մոտ, հարաբերությունը կանանց և տղամարդկանց կազմում է 7:1: Հիմնականում նկատվում է 30 – 50 տարեկան կանանց մոտ: Ֆիբրոմիալգիայով տառապող հիվանդները գանգատվում են մշտական, խրոնիկական բնույթ ունեցող մարմնի սիմետրիկ ցավերից, նրանց մոտ նաև նկատվում են՝ լարվածության գլխացավեր, տարբեր աստիճանի ու տեսակի ընկճախտ, քնի խանգարումներ, խրոնիկական հոգնածություն, մարսողության խանգարումներ, վեգետատիվ դրսևորումներ, և այլն: Կլինիկական դրսևորումների բազմաբնույթունը հաճախ հանդիսանում է խոչընդոտ ֆիբրոմիալգիան ախտորոշելու համար, և վատթարացնում հիվանդների վիճակը, որոնք տարիներ շարունակ անարդյունավետ բուժվում են ֆիբրոմիալգիայի այս կամ այն ախտանիշից կամ դրսևորումից:

Այսպիսով, ֆիբրոմիալգիան դառնում է ոչ միայն առողջապահական արդի խնդիր, այլ նաև սոցիալական բեռ, հաշվի առնելով երկարատև անաշխատունակությունը, կյանքի որակի խիստ նվազումը:

Հաշվի առնելով սակավաթիվ տվյալները այս հիվանդության էթիոլոգիայի մասին, ախտորոշման հստակ ցուցանիշների բացակայությունը, կատարվել է այս կլինիկական օբսերվացիոն (որակական) հետազոտությունը, որը ընդգրկել է 151 ֆիբրոմիալգիայով տառապող հիվանդ, այդ թվում 129 կին և 22 տղամարդ: Հետազոտության մեջ ընդգրկվելու չափանիշ է հանդիսացել ցավի առկայությունը ֆիբրոմիալգիային բնորոշ 11 կամ ավելի կետերի ճնշման գերզգայունությունը ու շարակցական հյուսվածքի բացասական արյունաբանական և սեռոլոգիական փոքրձերը: Դրանց դրական լինելը, ինչպես նաև կոմորբիդ հիվանդությունների՝ ցրված սկլերոզի, շաքարային դիաբետի, քաղցկեղի, ալկոհոլային նեյրոպաթիաների առկայությունը հանդիսացել է մերժման չափանիշ: Տարիքային սահմանափակումը՝ 10 տարեկանից երիտասարդ ու 80 տարեկանից բարձր, պայմանավորված է երեխանների և ծերերի մոտ տարածված ալոդինիյաների պատճառով:

Հիվանդների միջին տարիքը կազմել է $49,8 \pm 13,3$ տարի, իսկ իգական/արական սեռի հարաբերակցությունը կազմել է 6:1: Հիվանդության

միջին տևողությունը ֆիբրոմիալգիայով տառապող հիվանդների ընդհանուր ընտրանքի մեջ, տարիքից ու սեռից անկախ, կազմել է $4,5 \pm 2,4$ տարի:

Հատուկ քանակական հարցաշարերի օգնությամբ ուսումնասիրվել են ցավի ուժգնությունը, քնի որակը, կյանքի որակը, ընկճախտի աստիճանը, իսկ արյունաքանական տարբեր հետազոտություններով բացահայտվել են վահանաձև գեղձի ֆունկցիոնալ վիճակը, կատարվել է հոմոցիստեինի քանակական որոշումը, Էփշտեյն-Բարի վիրուսի որակական բացահայտումը ՊՇՌ-ի միջոցով, և այլն:

Բացահայտվել է հստակ կապը հիվանդության ընթացքի ու կոմորբիդ իրավիճակների հետ: Վահանաձև գեղձի դիսֆունկցիաները, նամանավանդ նրա ատուտիմուն ակտահարումները, կարող են դիտարկվել որպես ֆիբրոմիալգիայի զարգացման հստակ պատճառ, իսկ Էփշտեյն-Բար վիրուսով ինֆեկցումը կարող է զգալիորեն ազդել այդ կապերի վրա: Հոմոցիստեինի քանակի բարձրացումն արյան շիճուկի մեջ կարող է հարաբերական կերպով նպաստել հիվանդության վատթարացմանը, նպաստելով ընկճախտի, քնի և կյանքի որակի վատացմանը:

Տարբեր տարիքային խմբերում բոլոր հայտնաբերված փոփոխությունները կրել են հիմնականում նմանատիպ բնույթ, ինչը հաստատում է համակցված վահանաձև գեղձի դիսֆունկցիայի դերը ֆիբրոմիալգիայի զարգացման գործընթացում: Բացահայտված սեռակախյալ տարբերությունները վկայում են ֆիբրոմիալգիայով տառապող կանանց քանակի զգալի գերակշռման, ինչպես նաև նրանց մոտ հիվանդության ավելի երկարատև ու ծանր ընթացքի մասին:

Ելնելով հետազոտության արդյունքներից, ընտանեկան բժիշկներին խորհուրդ է տրվում հիվանդների գնման ընթացքում հատուկ ուշադրություն դարձնել երկարատև սիմետրիկ բնույթ կրող ցավերին: Դրանց առկայության դեպքում բժշկին անհրաժեշտ է ստուգել մարմնի զգայուն կետերը, հաջորդիվ հիվանդին ուղորդել համապատասխան հետազոտությունների, որոնց միջոցով կհաստատվի ֆիբրոմիալգիայի ախտորոշումը:

Ֆիբրոմիալգիայի վաղաժամ ախտորոշումն ու վարումն կրում է բազմադիսցիպլինար բնույթ:

Այսպիսով, ներկայացված է հիվանդության բնութագիրն ու անհրաժեշտ գործիքային ուսումնասիրությունների ցանկը, որոնք թույլ կտան զգալիորեն բարելավել ֆիբրոմիալգիայի ախտորոշումն ու արդյունավետ վարումն ընտանեկան բժիշկների ամենօրյա աշխատանքային պրակտիկայում:

Aleksandra Armeni Karapetyan

**DIAGNOSTICS AND EFFECTIVE MANAGEMENT OF FIBROMYALGIA
IN FAMILY DOCTOR'S PRACTICE
SUMMARY**

Fibromyalgia is a Chronic Pain Syndrome characterized by wide spread generalized pain, which affects 2% - 4% of general population, and is more often diagnosed in women than in men, respectively 7:1. Basically, it affects 30-50 year aged women, and patients complain of constant chronic symmetric pain. They may also have tension type headaches, suffer of various types and degrees of depression, sleep disorders, chronic fatigue, digestive disorders, autonomic failure, etc. Multiple clinical manifestations are becoming of main obstacle to diagnose the Syndrome of Fibromyalgia, which worsens the condition of patients who are ineffectively treated only because of single symptom.

Thus makes Fibromyalgia not only medical but social problem too, because of long-term work disability, profoundly decreased quality of the life, and ineffective treatment. Taking in account the limited data about etiology of this disease, the lack of define and wide-accepted diagnostic criteria and trigger factors, the clinical investigation was done among patients with fibromyalgia.

The material of the study is based on 151 patients with verified diagnosis of FM; average age of the patients is 49.8 ± 13.3 years ($M \pm SD$): among 129 women, average age is 49.7 ± 13.7 years, and 22 men, average age is 50.1 ± 5 years; the ratio of women to men is about 6:1. The average duration of the disease in patients with FM, regardless of age and sex, was 4.5 ± 2.4 years ($M \pm SD$). FM patients with typical complains to persistent pain, poor sleep, chronic fatigue, general weakness, forgetfulness, and emotional instability were screened.

Inclusion criteria: The presence of pain at 11 tender points or more, negative blood serology and rheumatology, age over 10 up to 79 years. Exclusion criteria: Positive blood serology and rheumatology, the presence of co-morbidity with verified diagnosis of multiple sclerosis, diabetes, cancer, alcoholic neuropathy - diseases that are characterized by a poly-neuropathic pain; the age of patients - younger than 10 and older than 80 years due to allodynia, common in children and the elderly.

Type of study: From the perspective of evidence-based medicine, the study is observational, prospective, and noninvasive in nature. Due to study design no case-matching control group was selected and/or compared.

Pain intensity, quality of sleep, quality of life, depression severity were assessed by special quantitative questionnaires, and various hematological studies were performed to reveal thyroid gland functional status, quantitative determination of homocysteine, qualitative detection of EBV by PCR were made.

A clear connection between the disease and co-morbid conditions was revealed. Thyroid dysfunctions, especially autoimmune by nature, could be regarded as a reason for development of fibromyalgia and inoculation by EBV can significantly affect those relations. The increased homocysteine levels in the blood may contribute to promotion of disease exacerbation, and further progression of depression, as well as sleep and quality of life deterioration.

All detected changes in different age groups are mostly similar, which confirms the role of combined thyroid dysfunction in development of fibromyalgia. Unveiled gender-dependent differences prove the fact that women are more severely suffer of pain intensity in fibromyalgia, as well as of longer duration of disease.

As it is well known, the study of various aspects of FM, almost the same diagnostic criterion and the target of pharmacological intervention, is depression. Considering that depressive symptoms were detected in 86.8% of patients suffering from FM, special attention was paid to the study of major depression (according to DSM-IV “major depression”), which is found in patients in 45.1% of cases and occurs almost twice as likely to have women, which is comparable with those of a number of authors. Presented published data together with the results of this study convincingly show highly informative indicators of physical and mental components of quality of life, especially in the study of various aspects of FM and depression.

This approach was dictated by the fact that in many cases, major depressive signs, acting as dominant clinical manifestations of FM, are characterized by severe symptoms and high risk of suicides in this connection; the group of patients needs more specialized mental healthcare. Similar humoral and neuronal pathogenically identified mechanisms trigger the development of both FM and depression, and clinical investigations pronounced the correlation of depression with pain, proving the fact that after a diagnosis of FM, quantitative indicators of depression and pain, along with an assessment of indicators of physical and mental components of QoL, become reliable criterion for efficacy of treatment and follow-up monitoring of the disease.

It also must be considered that exacerbation of the chronic pain with depressive symptoms could lead to severe incapability and temporary disability, worsening the condition and chances to better outcomes. Those patients need more both medical and social attention, which finally increases the costs of treatment and burden to society. Current effective treatment of chronic pain must refer to the presence and severity of depression, and depression effective management must include pain control therapies as well.

So, the results of presented study serve as a tool and list of the necessary clinical investigations for an improvement of diagnostic efforts and effective management of Fibromyalgia in daily practice of Family Doctors.

A. Kas