

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Меликова Нажабат Алиевна

**Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома,
влияние на качество жизни**

3.1.24. Неврология

3.1.27. Ревматология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Филатова Елена Глебовна

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Лиля Александр Михайлович

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Определение фибромиалгии	15
1.2. Распространённость фибромиалгии.....	16
1.3. Клиническая картина фибромиалгии.....	17
1.4. Социально-экономическое бремя фибромиалгии.....	22
1.5. Диагностика фибромиалгии: эволюция критериев	23
1.6. Этиология и патогенез фибромиалгии.....	29
1.6.1. Центральная и периферическая сенситизация	29
1.6.2. Нейровоспаление.....	35
1.6.3. Аутоиммунный генез фибромиалгии.....	37
1.6.4. Генетические факторы.....	38
1.6.5. Микробиом кишечника.....	40
1.6.6. Эндокринные нарушения	42
1.6.7. Факторы окружающей среды.....	43
1.7. Фибромиалгия и ревматические заболевания	44
1.7.1. Распространенность фибромиалгии при ревматических заболеваниях.....	44
1.7.2. Влияние фибромиалгии на качество жизни пациентов с ревматическими заболеваниями	47
1.7.3. Влияние фибромиалгии на оценку активности ревматических заболеваний.....	49
1.7.4. Влияние коморбидной фибромиалгии на терапию ревматических заболеваний.....	51
1.8. Терапия фибромиалгии.....	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1. Материалы исследования	57
2.2. Методы исследования.....	59
2.2.1. Клинико-ревматологическое обследование	60

2.2.2. Клинико-неврологическое обследование	61
2.2.3. Оценка хронического болевого синдрома	63
2.2.4. Оценка коморбидных расстройств	66
2.2.5. Оценка качества жизни	67
2.3. Статистическая обработка данных	68
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	70
3.1. Сравнительная оценка показателей у пациентов с ревматоидным артритом при наличии фибромиалгии и без нее	70
3.1.1. Общие характеристики пациентов	70
3.1.2. Связь фибромиалгии с активностью ревматоидного артрита	72
3.1.3. Особенности болевого синдрома	73
3.1.4. Поражение соматосенсорной нервной системы	75
3.1.5. Коморбидные нарушения	78
3.1.6. Влияние фибромиалгии на качество жизни пациентов с ревматоидным артритом	84
3.2. Особенности фибромиалгии при ревматоидном артрите в сравнении с фибромиалгией без ревматического заболевания	88
3.2.1. Клинические и социально-демографические особенности пациентов	88
3.2.2. Особенности болевого синдрома	89
3.2.3. Коморбидные нарушения	91
3.2.4. Качество жизни	95
3.3. Социально-демографические и социально-психологические характеристики обследованных пациентов	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм ранней диагностики фибромиалгии	153

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Скрининговый опросник FiRST	154
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Опросник для диагностики фибромиалгии	155
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Опросник центральной сенситизации	157
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Опросник PainDETECT	158
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Опросник для диагностики нейропатической боли	160
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Анкета тяжести астении.....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ И. Госпитальная шкала тревоги и депрессии.....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ К. Питтсбургский опросник для определения качества сна	163
ПРИЛОЖЕНИЕ Л. Тест замены цифр символами	165
ПРИЛОЖЕНИЕ М. Пересмотренный опросник о влиянии фибромиалгии	166
ПРИЛОЖЕНИЕ Н. Пересмотренный опросник о влиянии симптомов	168
ПРИЛОЖЕНИЕ П. Опросник по здоровью (EQ-5D)	170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность фибромиалгии (ФМ) во всем мире составляет от 2% до 4%, однако результаты исследований в разных странах варьируют в довольно большом диапазоне: от 0,4% в Греции до - 13,4% в Саудовской Аравии [1–4]. ФМ является третьим по распространенности заболеванием опорно-двигательного аппарата после боли в пояснице и остеоартрита [5]. ФМ характеризуется наличием генерализованного хронического болевого синдрома (ХБС) в сочетании с утомляемостью, нарушениями сна, тревожно-депрессивными расстройствами, когнитивными нарушениями и множеством соматических симптомов [6]. Симптомы ФМ и ее высокая коморбидность с психическими и соматическими нарушениями приводят к снижению функционирования, производительности труда и качества жизни (КЖ) [7,8]. Примерно 35% людей с диагнозом фибромиалгия сообщают о трудностях в повседневной жизнедеятельности [9]. По данным австралийского исследования 24,3% пациентов с ФМ прекращают работать через 5 лет после возникновения заболевания [10]. Социально-экономическое бремя ФМ велико как для пациента, так и для общества в целом [11].

Распространенность ФМ у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) значительно выше, чем в общей популяции [12]. Сопутствующая ФМ наблюдается в среднем у 23% пациентов с РЗ, существенно снижая КЖ [12,13]. Лидером среди всех РЗ является РА: распространенность ФМ при ревматоидном артрите (РА) по данным разных исследований значительно варьирует от 4,9 до 53,9% [14]. Мета-анализ S.S. Zhao и соавт. (2019г.) продемонстрировал среднюю распространенность ФМ при РА равную 20% [15]. Отечественные исследования в отношении распространенности ФМ единичны. По результатам исследования А.С. Потаповой (2023г.) признаки ФМ по скрининговому опроснику FiRST были

выявлены у 38,4% пациентов с РА и симптомами ЦС и у 6,1% пациентов с РА без клинических проявлений ЦС [16].

ФМ может оказывать влияние на оценку активности воспалительного процесса при РЗ [14,15,17–21], однако её влияние различается по данным разных авторов. По результатам одних опубликованных научных исследований коморбидная ФМ ассоциировалась с более высокими показателями активности РА [19,22]. В других исследованиях было обнаружено, что более высокий общий балл по индексу активности РА - DAS28 обусловлен не повышением объективных показателей воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) или количество припухших суставов, а завышением субъективных (сообщаемых пациентом) параметров - количеством болезненных суставов и общей оценкой состояния пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [14,23]. Подобное завышение показателей активности РЗ, приводит к неверной трактовке состояния пациентов и, как следствие, неоправданному назначению более высоких доз и частой смене противовоспалительных препаратов, в том числе и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и неэффективному лечению [14]. Таким образом, сопутствующая ФМ может влиять не только на качество жизни и показатели активности РЗ, но и на результаты лечения и план ведения пациентов [14,24]. В исследованиях было показано, что наличие ФМ является одним из основных предикторов недостижения ремиссии у пациентов с РЗ [14,25].

Степень разработанности темы исследования

ФМ плохо диагностируется как врачами общей практики, так и специалистами в области хронической боли - неврологами и ревматологами, что связано как с часто изменяющимися критериями, так и с недостаточной информированностью докторов [26]. Длительное время ФМ считали диагнозом, исключающим наличие других заболеваний, вызывающих хронический болевой синдром, в том числе РЗ, что несомненно уменьшало её клиническое и социально-

экономическое значение. Ревматологами также обсуждается вопрос первичности или вторичности ФМ у пациентов с РЗ, от решения которого зависит мотивация к постановке диагноза ФМ и применению комбинированного мультидисциплинарного подхода, направленного на более эффективное лечение и улучшение КЖ [27].

В настоящее время проблема ФМ и ее коморбидности мало освещена в отечественной научной литературе, что определяет необходимость проведения оригинальных исследований в данной области. Клинические особенности ФМ (особенности болевого синдрома, частота и выраженность сопутствующих нарушений), взаимоотношения с РЗ и влияние на качество жизни требуют детального изучения и представляют собой крайне актуальные проблемы современной медицины, решение которых будет способствовать как более эффективному лечению пациентов, так и обобщению российского и мирового научно-теоретического и практического медицинского опыта.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оценить влияние фибромиалгии (ФМ) на характеристики болевого синдрома и качество жизни (КЖ) пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Определить частоту фибромиалгии ФМ в когорте пациентов с ревматоидным артритом и оценить связь фибромиалгии с активностью заболевания.
2. Изучить влияние фибромиалгии на интенсивность, распространённость и фенотип болевого синдрома при ревматоидном артрите.
3. Определить представленность коморбидных аффективных, астенических нарушений, нарушений сна и когнитивных функций, а также соматических расстройств у пациентов с РА в зависимости от наличия или отсутствия ФМ.

4. Оценить влияние фибромиалгии и коморбидных ей нарушений на качество жизни пациентов с РА.

5. Определить клинические, социально-демографические и социально-психологические особенности пациентов с фибромиалгией и РА по сравнению с ФМ без РЗ.

Научная новизна

Впервые в РФ на основании полноценных актуальных критериев диагностики был проведен анализ распространенности ФМ у пациентов с РА и оценено влияние ФМ на показатели активности воспалительного процесса при РА.

Проведен детальный анализ и сравнение характеристик болевого синдрома (БС) у пациентов с РА при наличии ФМ и без нее; изучено влияние ФМ на интенсивность, распространённость и фенотип БС. Были проанализированы выраженность признаков ЦС, представленность нейропатического компонента боли и частота поражений соматосенсорной нервной системы (СНС) у пациентов с РА, РА и сопутствующей ФМ и ФМ без РЗ, позволившие сформировать более четкие представления о клинических особенностях ФМ.

Впервые проведена сравнительная оценка показателей КЖ пациентов с сопутствующей ревматоидному артриту ФМ и без нее; изучена представленность и выраженность утомляемости, аффективных, когнитивных нарушений и нарушений сна, соматических расстройств, и оценено их влияние на показатели КЖ пациентов с РА и коморбидной ФМ. С помощью корреляционного анализа определены факторы, наиболее значимо влияющие на снижение КЖ пациентов.

Показано влияние социально-демографических и социально-психологических характеристик на динамику заболевания пациентов с ФМ, коморбидной РА, и ФМ без сопутствующего РЗ, в результате чего были получены новые данные о факторах, наиболее значимых для развития ФМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, позволяют оптимизировать клинические представления о фибромиалгии: показано сходство клинической картины ФМ у пациентов с РА и без сопутствующего ревматического заболевания, уточнено течение ФМ на фоне РА, что позволило определить взаимоотношения между заболеваниями как коморбидные.

По результатам исследования также выделены клинические особенности болевого синдрома, характерные сопутствующие соматические и психические нарушения, позволяющие заподозрить у пациента с РА наличие коморбидной ФМ и провести более раннюю и точную диагностику заболевания; определены социально-психологические характеристики пациентов с фибромиалгией, как при наличии сопутствующего РА, так и без сопутствующих РЗ, позволяющие продемонстрировать роль когнитивно-психологической сенситизации в патогенезе заболевания.

По итогам проведенной работы был предложен и внедрен для практического применения алгоритм ранней диагностики фибромиалгии с целью повышения эффективности лечения пациентов с РА и коморбидной фибромиалгией в ревматологическом отделении (Приложение А).

Методология и методы исследования

Методологическую основу представленной диссертационной работы составило наблюдательное поперечное когортное исследование в параллельных группах. В рамках исследования использованы клинические, лабораторные и психометрические методы, соответствующие поставленным в диссертационной работе задачам. Диссертационная работа проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилам клинической практики в Российской

Федерации», утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Исследование было одобрено на заседании ЛЭК ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 25.11.2020 года, выписка из протокола заседания №33-20, а также на заседании Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, выписка из протокола заседания №20 от 17.12.2020 года.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота ФМ у пациентов с активным РА составляет 53,9%. Наличие коморбидной ФМ не влияет на степень активности РА, определяемую по индексу DAS28.
2. Хронический болевой синдром у пациентов с РА и коморбидной ФМ, несмотря на сопоставимые клиничко-лабораторные показатели воспаления и степень активности РА, а также одинаковую представленность признаков поражения соматосенсорной нервной системы (СНС), характеризуется большей интенсивностью и распространенностью, наличием нейропатических феноменов в отличие от пациентов с РА без ФМ.
3. Более низкое КЖ у пациентов с РА и коморбидной ФМ по сравнению с РА без ФМ, при сопоставимых показателях воспалительного процесса и активности РА, определяет большую медико-социальную значимость ФМ и свидетельствует о важной роли невоспалительных факторов, оказывающих влияние на общее состояние пациентов.
4. Отсутствие различий в характеристиках БС и представленности коморбидных нарушений у пациентов с ФМ при наличии РА и без него, а также более ранний дебют БС по сравнению с объективными признаками воспаления в группе РА+ФМ позволяют исключить вторичный характер ФМ у пациентов с РА.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология в пунктах 15 (Неврология болевых синдромов. Этиология, диагностические и терапевтические подходы в лечении и профилактики болевых синдромов), 10 (Соматоневрология. Поражение нервной системы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, нейроэндокринной системы, соединительной ткани, патологии легких, опорно-двигательного аппарата) и 9 (Неврология вегетативных и невротических расстройств. Психогенные расстройства: тревожные, депрессивные, навязчивые состояния. Эпидемиология, диагностика, тактика ведения пациентов).

Результаты проведенного исследования также соответствуют паспорту научной специальности 3.1.27. Ревматология в пунктах 1 (Изучение распространенности, факторов риска, этиологии и патогенеза ревматических заболеваний) и 5 (Разработка персонализированной модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями и полиморбидностью).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается методологически обоснованным планированием, проведением исследования в соответствии с поставленными целями и задачами, точной регистрацией первичной документации в формате электронной базы клинических, лабораторных и анамнестических данных, использованием методов математической статистики. Выводы и научные положения проведенной исследовательской работы основаны на результатах обследования достаточного числа пациентов: в исследовании приняли участие 127 пациентов, которые составили 3 группы: 1) пациенты с РА без ФМ (47 человек) – группа РА, 2)

пациенты с РА и сопутствующей ФМ (55 человек) – группа РА+ФМ, 3) пациенты с ФМ без РЗ (25 человек) – группа ФМ.

Достоверность полученных в ходе исследования результатов подтверждена высокоточной статистической обработкой данных с использованием пакета профессиональных программ статистического анализа SPSS 19.0. Сравнительных анализ показателей в группах проводился последовательно: сначала между группами РА и РА+ФМ, после – между группами РА+ФМ и ФМ. Большинство оцениваемых переменных имели ненормальное распределение (по критерию Шапиро-Уилка), в связи с чем для сравнения количественных показателей использовался критерий Манна–Уитни для независимых переменных (данные представлены в таблицах в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]) и минимального и максимального (Min–Max) значений). Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона, а в случаях, когда анализ проводился по небольшому количеству переменных (<5), использовали точный тест Фишера. Качественные показатели представлены в виде процентного отношения (n (%)).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» (Москва, 23-25 сентября 2021 г.), XXVIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли - от понимания к действию 2022» (Санкт-Петербург, 26-28 мая 2022 г.), XII Всероссийской Школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой (г. Москва, 23-25 марта 2023 г.)

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования проведен анализ зарубежной и отечественной литературы, посвященной вопросам этиологии, патогенеза и клинических особенностей фибромиалгии, ее влияния на качество жизни и коморбидности с РЗ и РА. При непосредственном участии автора сформулированы

цели и задачи исследования, а также разработан дизайн исследования, согласно которому были набраны три группы пациентов: РА, РА+ФМ и ФМ.

Меликовой Н.А. самостоятельно проводился отбор пациентов в исследование на основании обширного клинического обследования, которое помимо подробного сбора анамнеза, оценки неврологического статуса (функции черепных нервов, диагностика двигательных (объем активных и пассивных движений, мышечная сила и тонус мышц, сухожильные рефлексy) и координаторных нарушений, оценка чувствительных расстройств: границы и степень выраженности нарушений болевой чувствительности, нарушений суставно-мышечного чувства в конечностях; наличие или отсутствие стимул-зависимых болевых феноменов: аллодинии, гипералгезии, гиперестезии), пальпаторной оценки количества болезненных точек (tender points) (для определения степени распространенности БС), включали также анкетное исследование с применением следующих шкал и опросников: опросник центральной сенситизации (Central Sensitisation Inventory, CSI), опросники нейропатической боли (PainDETECT и DN4), анкета для оценки тяжести астении (Fatigue Severity Scale, FSS), госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), питтсбургский опросник для определения качества сна (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI), тест замены цифр символами (Digit Symbol Substitution Test, DSST), обновленный опросник влияния ФМ (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQR/SIQR), опросник качества жизни (EuroQol-5D). Автор лично инструктировала пациентов и контролировала корректность и полноту заполнения опросников, а также интерпретировала и рассчитывала результаты.

Результаты неврологического осмотра, все вышеперечисленные данные, а также ревматологические клиничко-лабораторные данные из историй болезней (число болезненных и припухших суставов (ЧБС, ЧПС), активность РА по индексу DAS-28, уровень СРБ, СОЭ, РФ, АЦЦП), были внесены в индивидуальные карты пациентов, которые были разработаны автором лично. Болезненные точки и зоны чувствительных нарушений также отмечались на картинке в индивидуальных

картах пациентов. На основании собранных сведений Меликовой Н.А. лично проведена разработка и заполнение электронной базы данных, а также статистическая обработка полученного материала. Автором выполнены анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту. На всех этапах работы: от планирования до статистического анализа и публикации результатов исследования, автор принимала непосредственное участие.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 оригинальные научные статьи, из которых 3 - в журналах, включенных в Перечень научных изданий, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья - в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 1 иная публикация по теме диссертационного исследования и 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов, изложение собственных исследований и обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 215 источников литературы (из них 43 отечественных и 172 зарубежных), и 13 приложений. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 11 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение фибромиалгии

Фибромиалгия (ФМ) – это синдром, характеризующийся наличием хронической генерализованной мышечно-скелетной боли, повышенной утомляемостью, общей скованности, нарушений сна и когнитивных функций, а также тревоги, депрессии и множества соматических расстройств [28].

Длительное время для обозначения этого синдрома использовались термины, которые отражали представления о его воспалительном характере: «фиброзит», «фибромиозит», «тендомиопатия», «миофибриллез», «мышечный ревматизм». Основы современных представлений о ФМ в 1972 году заложил Н.А. Smythe [29]. Он был первым, кто описал фибромиалгический синдром (ФМС) исключительно как болевой синдром, сопровождающийся усталостью, плохим сном, утренней скованностью, усугубляющими и облегчающими факторами, эмоциональным расстройством и множественными болезненными точками. Им также были отмечены роль невосстанавливающего сна (со ссылкой на неопубликованную работу его коллеги, доктора Н. Moldofsky), травм и эмоциональных расстройств в возникновении симптомов и предложено новое название - «фибромиалгия».

В связи с тем, что основным проявлением ФМ является генерализованная мышечно-скелетная боль, данное заболевание, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), было отнесено к классу XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (код M79.7). Однако, исследования последних лет позволили лучше понять патогенез ФМ. ФМ входит в группу синдромов центральной сенситивности, которая также включает синдром хронической усталости (СХУ), синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональную диспепсию, дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), миофасциальную боль, интерстициальный цистит, посттравматическое стрессовое расстройство и синдром беспокойных ног [30]. ФМ может сосуществовать с этими расстройствами или любым другим региональным

скелетно-мышечным болевым синдромом [9]. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) ФМ включена в раздел «первичная хроническая боль» под кодом MG30.01 [31].

1.2. Распространённость фибромиалгии

Предполагаемая распространенность ФМ во всем мире составляет от 2% до 4%, однако результаты исследований в разных странах варьируют в довольно большом диапазоне [32]. Фибромиалгия является третьим по распространенности заболеванием опорно-двигательного аппарата после боли в пояснице и остеоартрита [5]. Заболевание встречается во всем мире во всех этнических и социально-экономических группах [6]. Общая распространенность ФМ в Северной и Южной Америке (1,1-6,4%) и Европе (1,4-3,7%) выше, чем в Азии (0,6-3,6%) [33]. Heidari F. (2017 г.) и соавт. в проведенном мета-анализе определили общую распространенность ФМ в 1,78% [33]. Из опубликованных на данный момент исследований известно, что наиболее низкая распространенность ФМ была выявлена в Греции - 0,4% [2], а наиболее высокая в Саудовской Аравии - 13,4% [4]. Такой разброс показателей, вероятно, связан как с культурно-географическими особенностями исследованных популяций [33], так и с применением различных критериев диагностики ФМ.

ФМ чаще встречается у женщин. Соотношение распространенности ФМ среди женщин и мужчин также сильно варьирует и в среднем составляет 3:1, но в некоторых странах соотношение достигает 39:1 [3,32,33].

По данным обзора L.P. Queiroz (2013 г.), часть исследований продемонстрировали более высокую распространенность ФМ в среднем возрасте (у пациентов от 30 до 50 лет), тогда как в ряде других исследований приводятся данные о более высокой распространенности заболевания после 50 лет [32]. В исследовании K.P. White и соавт. (2001г.) наиболее высокая распространенность ФМ у мужчин была выявлена в среднем возрасте, тогда как у женщин распространенность неуклонно росла с возрастом [34]. Результаты же

исследования А. Vincent и соавт. (2013г.), наоборот, свидетельствуют о более высоком показателе распространенности ФМ в молодом возрасте (от 21 до 39 лет) [35].

Также более высокий процент распространенности ФМ наблюдается в группах, подверженных определенным факторам риска. К таким группам относятся: люди с ожирением, пациенты с анамнезом тревожных расстройств или депрессии, пациенты с воспалительными ревматическими заболеваниями [36], лица с низким уровнем образования и социально-экономического положения и некоторыми другими социально-демографическими характеристиками [3,37,38].

Распространенность ФМ в конкретных популяциях была изучена в 37 исследованиях, в которых приняли участие в общей сложности 109054 человек. По данным метаанализа F. Heidari и соавт. (2017 г.) общая распространенность ФМ у пациентов, обращавшихся в терапевтические и ревматологические отделения, была равна 15,2%; распространенность ФМ среди пациентов, страдающих СРК, составила от 12,9% до 31,6%; распространенность ФМ среди пациентов, находящихся на гемодиализе, оценивалась в 3,9-12,2%, а общая распространенность ФМ у пациентов с сахарным диабетом достигала 14,8% [33]. Частота коморбидности ФМ и ожирения также очень высока: так, распространенность ФМ у людей с ожирением составляет около 30%, а распространенность ожирения при ФМ – 32-45% [39–41].

1.3. Клиническая картина фибромиалгии

Боль. Хроническая боль является ключевой проблемой для пациентов с ФМ и обычно носит генерализованный или мультифокальный характер. Пациенты часто описывают свое состояние такими фразами как «боль повсюду/ везде», «болит всё тело». Не смотря на разнообразие сообщаемых пациентами характеристик боли: ноющая, пульсирующая, жгучая, стягивающая, она почти всегда описывается как постоянная, монотонная и изнуряющая. Боль может усиливаться как при физической нагрузке и эмоциональном напряжении, так и при

длительном отдыхе и неподвижности [42]. Пациенты с фибромиалгией также часто сообщают о парестезиях, онемении, покалывании, жжении, ощущении ползания мурашек, особенно в руках и ногах [43]. У пациентов с ФМ снижены механические и термические болевые пороги, отмечаются высокие оценки боли при воздействии раздражителей (нажатие, уколы и др.) и может быть изменена временная суммация болевых раздражителей (wind-up) [44]. Частой жалобой пациентов с ФМ является повышенная чувствительность к шуму, яркому свету и другим неболевым раздражителям.

Утомляемость и скованность. Наряду с хронической болью, одной из основных жалоб пациентов с ФМ является чувство тяжелой усталости, которое испытывают около 80% пациентов. Усталость, как правило, ощущается сразу после пробуждения и может нарастать даже при минимальной активности [45]. Наряду с этим, пациенты могут сообщать об утренней скованности и субъективном ощущении припухлости суставов, тогда как объективно наличие синовитов не подтверждается [42]. У части пациентов может наблюдаться отчетливый суточный ритм, при котором боль, скованность и утомляемость являются самыми высокими утром и самыми низкими ближе к вечеру.

Сон. Хронический болевой синдром и нарушения сна часто выступают в качестве сочетанной патологии, приводя к существенному снижению КЖ пациентов [46]. Нарушения сна, которые проявляются задержкой засыпания, частыми пробуждениями ночью и поверхностным, неглубоким сном, не приносящим ощущения отдыха, отмечают около 90% пациентов с ФМ [9,42]. В связи с данными характеристиками сон при ФМ принято называть «невосстановительным».

В 1975 году Н. Moldofsky и соавт. было впервые проведено полисомнографическое исследование пациентов с ФМ. Авторы обнаружили наличие фрагментов колебаний в альфа-диапазоне в структуре медленноволновой активности, характерной для глубоких стадий сна [47]. Выраженность данных нарушений имела прямую зависимость от клинических проявлений, в том числе жалоб на поверхностный и невосстановительный сон, утреннюю скованность,

тревогу и депрессию [3,48]. Этот феномен получил название «альфа-дельта-сон» и стал рассматриваться как характерная особенность ФМ. Пациенты с ФМ сообщали о более низком качестве сна не только по сравнению со здоровыми контрольными испытуемыми, но и пациентами с ревматическими заболеваниями или другими болевыми расстройствами [3,49].

В настоящее время считается, что боль и нарушения сна взаимно влияют друг на друга: тяжесть нарушения сна коррелирует с тяжестью боли и наоборот [9]. Захаровым А.В. и соавт. (2014 г.) было проведено полисомнографическое исследование 15 пациентов с ФМ, результаты которого показали значительную хаотичность в структуре медленного и быстрого сна, сопровождавшуюся частыми переходами в поверхностные стадии сна; также была выявлена тесная корреляция между тяжестью симптомов ФМ (по опроснику влияния фибромиалгии – FIQ) и эффективностью сна [50].

О когнитивных нарушениях сообщают примерно 50-80% пациентов с ФМ [51]. Расстройства внимания и концентрации, трудности в подборе слов при разговоре, забывчивость и снижение умственной активности представляют собой основные варианты когнитивных нарушений при ФМ и объединяются под общим термином «фиброзный туман» (от англ. «fibro fog») [42,52]. Мета-анализ когнитивных нарушений при ФМ, проведенный Wu и соавт. (2018), показал, что когнитивные функции у пациентов с ФМ (обучение, память, внимание, психомоторные функции) были значительно снижены по сравнению со здоровыми испытуемыми [51]. Авторы не выявили связи между когнитивной дисфункцией при ФМ со степенью выраженности боли и уровнем образования обследованных пациентов. Однако, исследование показало, что различия в когнитивных функциях между пациентами с ФМ и здоровыми испытуемых усиливались с возрастом и положительно коррелировали с годами, прошедшим с момента постановки диагноза «фибромиалгии». Также была установлена прямая связь между выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с ФМ и наличием у них тревоги и депрессии, которые приводили к снижению преимущественно исполнительной функции памяти и внимания [51].

Депрессия и тревога. При ФМ активно выявляется сопутствующая психиатрическая патология [52]. Высокую степень коморбидности с ФМ имеют большое депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство [53], а также расстройства личности, среди которых у пациентов с ФМ наиболее часто диагностируются расстройства, имеющие тревожные и боязливые черты (избегающий, зависимый и обсессивно-компульсивный тип) [54,55].

Клинически значимые уровни тревоги или депрессии были выявлены примерно у трети пациентов [56]. Согласно данным литературы, у пациентов с ФМ чаще отмечаются атипичный и меланхолический варианты депрессии [57]. Клиническая манифестация депрессии у одной половины пациентов с ФМ характеризуется жалобами на сниженный фон настроения и ангедонию, а у другой – симптомами, характерными для «маскированной» депрессии, имеющими суточные и сезонные ритмы с типичными жалобами на нарушения сна и снижение аппетита [48].

Сулеймановой Г.П. и соавт. был проведен ряд исследований, в которых оценивались клинико-психологические особенности пациентов с ФМ [58–60]. Были обследованы 100 пациенток с диагнозом ФМ и получены следующие результаты: уровень депрессии и тревоги прямо коррелировал с возрастом больных, тревога была достоверно выше в группе больных с ФМ при длительности симптомов заболевания менее 5 лет, а показатели депрессии, астении и ипохондрии напрямую зависели от длительности ФМ и были достоверно выше в группе пациентов с длительностью заболевания более 10 лет. Помимо этого, получены данные, свидетельствующие о том, что больные с ФМ склонны принимать пассивные позиции в отношении борьбы со своим заболеванием и имеют низкую приверженность к лечебно-профилактическим мероприятиям [58].

Вариабельность симптомов. Симптомы ФМ проявляются с разной степенью тяжести у разных людей. Toussaint L. и соавт. (2014 г.) было проведено исследование для оценки вариабельности симптомов ФМ, в ходе которого

выявлены заметные внутрииндивидуальные изменения выраженности симптомов с течением времени. Однако, практически у всех пациентов средняя интенсивность нарушений сна, усталости и боли были заметно выше, чем выраженность других симптомов [11].

Усугубляющие факторы. Пациенты с ФМ указывают на стресс, эмоциональное расстройство, перемену погодных условий, холод, проблемы со сном и интенсивные физические нагрузки как наиболее усугубляющие факторы их симптомов в целом и боли в частности [52,61], в то время как отдых, расслабление и тепло оценивались как благоприятные факторы большинством пациентов [3].

Многочисленные **сопутствующие расстройства** ухудшают самочувствие пациентов и их физическое функционирование: 50% пациентов с ФМ жалуются на головные боли, в том числе на мигрень и головные боли напряжения, которые нередко сопровождаются дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава или болью в челюсти; ряд пациентов испытывают головокружения/вертиго, мышечные спазмы, шум в ушах (тиннитус), судороги и беспокойство в ногах в вечернее и ночное время, симптомы синдрома сухого глаза, болезни Рейно, боль в груди и внизу спины и др. [3,52,62,63].

Пациентов с ФМ часто беспокоят и другие соматические симптомы: боли в кишечнике и мочевом пузыре, а также тазовые боли, в связи с чем им нередко диагностируют интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника (СРК), женский уретральный синдром, вульводинию [55]. Симптомы ФМ в значительной степени совпадают с симптомами синдрома раздраженного кишечника (СРК), предменструального синдрома (ПМС) и синдрома хронической усталости (СХУ) [6]. Различные исследования показали, что от 30% до 70% пациентов с ФМ соответствуют критериям СХУ и СРК [52,55]. И наоборот, 16-37 % пациентов с диагнозом СХУ и от 26% до 65% пациентов с СРК также соответствуют критериям ФМ. Родионова О.Н. и соавт. (2011 г.) изучили сопряженность ФМ и функциональных заболеваний ЖКТ. По результатам данного исследования ФМ была выявлена у 28% пациентов с функциональной диспепсией и у 33% пациентов с СРК, что оказалось достоверно выше по сравнению с частотой

выявления ФМ у пациентов с язвенной болезнью желудка и неспецифическим язвенным колитом [64].

Наличие коморбидных расстройств не только затрудняет диагностику ФМ, но и существенно утяжеляет течение заболевания [48]. Таким образом, фибромиалгия (ФМ) – это сложная проблема общественного здравоохранения, имеющая высокую социально-экономическую значимость [11].

1.4. Социально-экономическое бремя фибромиалгии

Примерно 35% людей с диагнозом фибромиалгия сообщают о трудностях в повседневной жизнедеятельности [9]. Исследование 661 пациента с хронической болью показало, что ФМ ассоциировалась с большим количеством психосоциальных ограничений, по сравнению с другими хроническими болевыми синдромами, такими как головная боль/мигрень, боль в спине, шее, грудной клетке и боль в верхних/нижних конечностях [38].

Пациенты с ФМ сообщали о почти 24 посещениях врачей (врач общей практики, ревматолог, мануальный терапевт, реабилитолог, физиотерапевт) ежегодно, что значительно превышало количество обращений к врачам пациентов с генерализованным ХБС (без признаков ФМ) и пациентов без распространенных болей [7].

Есть признаки того, что распространенность ФМ остается серьезно недооцененной [55]. Так, по данным А.Т. Borchers и соавт. (2015 г.), только 12-28% пациентов, которым в ходе популяционных исследований (в соответствии с критериями ACR 1990 года) был выставлен диагноз «фибромиалгия», сообщали о том, что им когда-либо ранее было диагностировано данное заболевание [3]. Chou E. и соавт. (2010 г.) изучили путь пациента к постановке диагноза. Авторами был проведен анкетный опрос 800 пациентов с ФМ и 1622 врачей в 6 европейских странах, Мексике и Южной Корее [8]. Среднее время с момента появления симптомов ФМ до включения пациентов в исследование составило 6,5 лет. Вместе с тем, даже после постановки диагноза примерно две трети пациентов с ФМ не

получали адекватного лечения [8]. Данные литературы свидетельствуют о том, что примерно 70% пациентов занимаются самолечением анальгетиками, отпускаемыми без рецепта [38].

Экономическое бремя ФМ является существенным как для пациентов, так и для общества [65]. Зарубежные исследования показали, что расходы в сфере здравоохранения на пациентов с ФМ сопоставимы с расходами при других хронических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и остеоартрит, и значительно выше, чем расходы на пациентов без генерализованного ХБС и пациентов с генерализованным ХБС без диагноза ФМ [66,67]. Также было выявлено, что за счет увеличения количества принимаемых пациентами лекарств и частоты посещения врачей расходы на здравоохранение возрастают по мере нарастания тяжести ФМ [7].

Недавний систематический обзор исследований в отношении экономического бремени ФМ показал, что среднегодовые затраты только в сфере здравоохранения на одного пациента с ФМ в год варьировали от 1750 до 35920 долларов в США и от 1250 до 8504 долларов в Европе. В большинстве включенных исследований основной вклад в общие расходы вносили лекарства [36].

Не следует упускать из виду также негативные последствия для производительности труда и статуса занятости пациентов с ФМ. По результатам двух опросов, также проведенных в США, только 38-40% пациентов с ФМ сообщили, что они были официально трудоустроены. Среднегодовые косвенные затраты на одного пациента с ФМ, связанные с потерей производительности из-за инвалидности и невыходов на работу, составили 6431 доллар в США, 8718 долларов во Франции и 10 001 доллар в Германии, что составляет соответственно 47,6%, 94,8% и 80,5% от общих годовых расходов, связанных с ФМ [7,38].

1.5. Диагностика фибромиалгии: эволюция критериев

Критерии диагностики ФМ претерпели множество изменений, они совершенствовались и дополнялись по мере изменения представлений о ФМ.

Наиболее ранние описания характерных симптомов ФМ были опубликованы в 1977 году и принадлежат Н. Smythe и Н. Moldofsky [68]. Ключевыми признаками ФМ авторы определили непродолжительный сон и болезненные к надавливанию точки на теле пациентов (tender points, TP). Болезненные точки быстро стали центральным диагностическим признаком ФМ и в разных комбинациях с соматическими симптомами легли в основу многих других формальных наборов критериев ФМ. Однако, не было четкого соглашения о том, какие участки для оценки болевой чувствительности должны быть выбраны или как они должны быть проверены, а также о том, какого количества болезненных участков достаточно для постановки диагноза. Формат и содержание вопросов о соматических симптомах также были не определены.

В 1990 году консорциум центров, заинтересованных в изучении ФМ, инициировал многоцентровое исследование с целью определения критериев классификации ФМ, которые могли бы позволить отличить ее от других ревматологических и болевых расстройств [55]. Основным результатом и итогом этих работ стало создание Американской коллегией ревматологов (ACR) критериев диагностики ФМ, получивших название «критерии ACR 1990» [48].

Согласно критериям ACR 1990, для постановки диагноза «фибромиалгия» требовалось наличие: 1) анамнеза широко распространенной боли, присутствующей в течение не менее 3 месяцев (широко распространенная боль определялась как боль в левой и правой сторонах тела, боль выше и ниже талии и боль в осевом скелете (шейный отдел позвоночника, передняя часть грудной клетки, грудной отдел позвоночника или нижняя часть спины); 2) боли в 11 из 18 специфических участков при пальпации (выполняемой с усилием ≈ 4 кг/см² на 9 симметричных участках) (Рисунок 1) [3]. Принятые критерии облегчили взаимопонимание между врачами и активно применялись с научно-исследовательской целью, однако, проблема субъективности оценки болезненных точек продолжала обсуждаться.

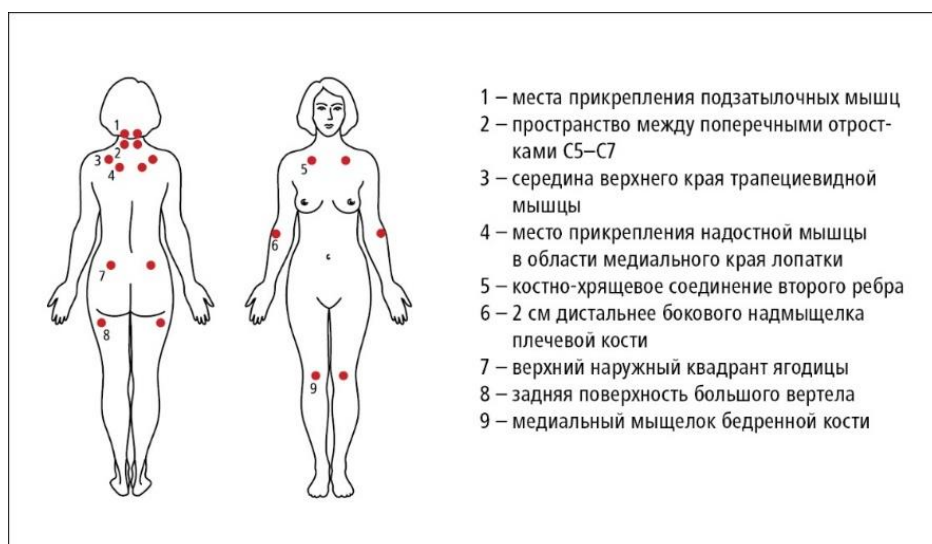


Рисунок 1 – участки пальпации болезненных точек

В 2010 году ACR были предложены новые предварительные диагностические критерии ФМ, которые исключали оценку болезненных точек, допускали менее выраженную боль и полагались на сообщаемые пациентом соматические симптомы и когнитивные трудности [69,70].

Данные критерии были ассоциированы с двумя параметрами: болевым индексом (БИ) - widespread pain index (WPI) и показателями по шкале тяжести симптомов (ШТС) - symptom severity scale (SSS) [71]. Согласно критериям ACR 2010 г., для диагностики ФМ у пациента должны определяться 3 следующих признака: 1) набор определенного количества баллов по шкалам БИ (WPI) и ШТС (SSS): БИ ≥ 7 и общий счет по ШТС ≥ 5 или БИ 3–6 и ШТС ≥ 9 ; 2) симптомы должны быть представлены на аналогичном уровне, по крайней мере в течение 3 месяцев; 3) у пациента не должно быть другого расстройства, способного объяснить боль.

Для расчета БИ (WPI) предлагалось указать, в каких конкретно из 19 областей тела (шея, грудная клетка, верхняя и нижняя часть спины, живот, плечевой пояс справа и слева, верхняя и нижняя части рук справа и слева, область таза справа и слева, верхняя и нижняя части ног справа и слева, челюсть справа и слева) пациент испытывал боль в течение последней недели. Для каждой области присваивается 1 балл, общий счет БИ может колебаться от 0 до 19.

В свою очередь, ШТС (SSS) состоит из двух частей. Первая часть содержит 3 симптома (утомляемость, нарушение сна, когнитивные нарушения), каждый из которых оценивается баллами от 0 (отсутствие симптома) до 3 (тяжелые, постоянные, длительные, жизнеугрожающие нарушения). Суммарно этот раздел ШТС может быть оценен от 0 до 9 баллов. Во второй части оценивается наличие следующих соматических симптомов (41 симптом): мышечной боли (миалгии), синдрома раздраженной кишки, утомления/усталости, расстройства мышления или памяти, мышечной слабости, головной боли, боли/спазмов внизу живота, онемения/покалывания, головокружения, нарушения сна/бессонницы, депрессии, запора, боли в верхней части живота, тошноты, нервозности, боли в грудной клетке, нечеткости зрения, лихорадки, поноса, сухости во рту, зуда, визинга (шумного дыхания), феномена Рейно, крапивницы, звона в ушах, рвоты, изжоги, язв в ротовой полости, снижения/изменения вкуса, судорожных приступов, сухости в глазах, одышки, потери аппетита, сыпи, фоточувствительности, нарушения слуха, легкого образования гематом (синяков), выпадения волос, учащенного мочеиспускания, болезненного мочеиспускания, спазмов мочевого пузыря. Для оценки общей выраженности соматических симптомов использовалась следующая градация: 0 симптомов - 0 баллов, 1-10 симптомов - 1 балл, 11-24 симптома - 2 балла, 25 или более симптомов - 3 балла. Таким образом, суммарная оценка по ШТС (SSS) колеблется от 0 до 12 баллов.

Сумму БИ (WPI) и баллов по ШТС (SSS) стали называть шкалой фибромиалгии (FS) или полисимптомной шкалой дистресса (PSD), которая может быть применена как мера интенсивности физических и психических симптомов (дистресса) у пациентов [71].

Согласно представленным данным, в новых критериях значительное внимание было уделено не выявлению болезненных точек, а неболевым феноменам и сопутствующим нарушениям. Вместе с тем, в 2011 году критерии диагностики ACR 2010 были модифицированы. Изменениям подверглась вторая часть ШТС (SSS), которая была сокращена до выявления наличия у пациента в течение последних 6 месяцев 3 (вместо 41) соматических симптомов (головная боль, боль

и спазмы в нижней части живота, депрессия), каждому из которых (при наличии) присваивался 1 балл, при этом суммарный балл по ШТС не изменился. В результате модификации критериев 2010 года также был разработан опросник диагностики фибромиалгии (Fibromyalgia Survey Questionnaire, FSQ), который дает пациентам возможность самостоятельно указывать локализацию болевых ощущений и степень выраженности соматических симптомов, что способствовало его эффективному применению в рамках научных исследований [68].

Однако, модифицированные критерии ACR 2010/2011 имели и свои недостатки: в отличие от критериев ACR 1990 года, согласно критериям 2010/2011 годов диагностика ФМ не требовала наличия генерализованной/широко распространенной боли. Отсутствие данного параметра при диагностике ФМ стало вызывать определенное «беспокойство» среди исследователей [72]. С учетом этого факта, в 2016 году ACR были предложены новые критерии диагностики ФМ, которые сохраняют актуальность и на сегодняшний день [72]. Согласно критериям ACR 2016 г., ФМ диагностируется при выполнении следующих условий:

- 1) генерализованная боль – боль, определяемая по крайней мере в 4 из 5 областей. Указанные 5 областей включают: плечевой пояс и верхнюю конечность справа и слева, тазовый пояс и нижнюю конечность справа и слева, осевой скелет (шейный, грудной и поясничные отделы позвоночника);
- 2) симптомы присутствуют на аналогичном уровне в течение по крайней мере 3-х месяцев;
- 3) БИ (WPI) ≥ 7 и ШТС (SSS) ≥ 5 или БИ (WPI) 4-6 и ШТС (SSS) оценка ≥ 9 ;
- 4) диагноз фибромиалгии является достоверным независимо от других диагнозов. Диагноз фибромиалгии не исключает наличия других клинически значимых заболеваний.

В критерии диагностики ФМ ACR 2016 г. вернулось требование наличия у пациента генерализованной/широко распространенной боли, но основное различие между критериями 2010/2011 и 2016 гг. заключалось в том, что последние

позволили диагностировать ФМ независимо от других диагнозов, в том числе воспалительных ревматических заболеваний [14].

Одними из наиболее часто встречающихся в научной литературе альтернативных критериев диагностики ФМ являются критерии AAPS (The ACTION-APS Pain Taxonomy), создание которых было инициировано управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Американским обществом по борьбе с болью (APS) [44].

Диагностические критерии AAPT для ФМ включают:

1. количество болевых участков (multisite pain, MSP) - 6 или более из 9 возможных областей тела (голова, правая рука, левая руки, грудь, живот, верхняя часть спины и позвоночник, нижняя часть спины (включая ягодицы) и позвоночник, правая нога и левая нога);

2. проблемы со сном ИЛИ усталость, выраженность которых должна быть оценена врачом как нарушение умеренной - тяжелой степени;

3. описанные боли и усталость/проблемы со сном должны наблюдаться не менее 3 месяцев.

Примечание: Наличие другого болевого расстройства или связанных с ним симптомов не исключает диагноз ФМ. Однако, рекомендуется провести клиническое обследование для выявления любого состояния, которое могло бы полностью объяснить симптомы пациента или способствовать их тяжести [44].

Существует также большое количество опросников и шкал, специально разработанных для пациентов с ФМ и демонстрирующих хорошие психометрические характеристики [73]. Особый интерес представляют скрининговые опросники. Наиболее известным среди них является скрининговый опросник FiRST (Fibromialgia Rapid Screening Tool – Приложение Б), состоящий из 6 вопросов, на которые пациент отвечает «Да» или «Нет» [74]. За каждый ответ «Да» присваивается 1 балл. При наборе 5 и более баллов можно с большой долей вероятности предположить наличие у пациента ФМ. Опросник обладает высокими чувствительностью (90,5%) и специфичностью (85,7%). В 2022 году была проведена лингвистическая адаптация его русскоязычной версии [75].

1.6. Этиология и патогенез фибромиалгии

1.6.1. Центральная и периферическая сенситизация

Патофизиология ФМ является объектом многих исследований, авторы которых пришли к заключению о том, что это заболевание связано с нарушением обработки боли в ЦНС, в результате чего пациенты становятся гиперчувствительными к болевым и неболевым раздражителям, т.е. развивается центральная сенситизация. Постоянно повышенное внимание к боли также может быть связано с психологическими проблемами [76].

Центральная сенситизация (ЦС), характеризуется дисбалансом в работе ноцицептивных и антиноцицептивных систем, вследствие чего возникает стойкое повышение болевой чувствительности и изменение болевого восприятия [77]. Типичные проявления ЦС включают аллодинию, гипералгезию и временную суммацию (прогрессирующее увеличение реакции на повторяющиеся вредные раздражители). Гиперчувствительность пациентов с ФМ не ограничивается раздражителями давления, а распространяется также на булавочный укол, тепло и холод. Кроме того, субъекты с ФМ демонстрируют сниженные пороги или толерантность к электрической стимуляции и слуховым стимулам. Таким образом, пациенты с ФМ проявляют много признаков, согласующихся с центральной сенситизацией [3]. Тип боли, в основе которой лежит ЦС, носит название ноципластический. Ноципластическая боль – термин, введенный в 2016 году Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) [78] и определяемый, как боль, возникающая в результате измененной ноцицепции, на фоне отсутствия четких доказательств фактического или угрожающего повреждения тканей, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, или свидетельств поражения соматосенсорной нервной системы (СНС), вызывающего боль [79].

Важные доказательства наличия объективных нарушений в ЦНС, в частности в обработке боли, у пациентов с ФМ предоставили нейровизуализационные исследования. Первые нейровизуализационные исследования использовали

позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и продемонстрировали снижение базального регионарного мозгового кровотока в таламусе и хвостатом ядре. Давление или тепловые стимулы, вызывающие сходные уровни воспринимаемой боли у пациентов с ФМ и здоровых контрольных групп, последовательно приводят к увеличению активности в большинстве областей, известных как «матрица боли», а именно контралатеральной соматосенсорной коре, нижней теменной доле, островке, передней поясной и ипсилатеральной соматосенсорной коре и мозжечке. Однако, интенсивность стимула, необходимая для того, чтобы вызвать определенный уровень воспринимаемой боли, значительно ниже у пациентов с ФМ по сравнению со здоровыми испытуемыми [3].

Клинические исследования, проведенные с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), подтвердили, что на фоне одинакового количества стимулов давления у пациентов с ФМ наблюдалась более выраженная активация нейронов в областях мозга, которые отвечают за обработку боли, чем у контрольных испытуемых. У лиц с диффузной гипералгезией или аллодинией, основными областями мозга, в которых наблюдается повышенная нейрональная активность, являются задний островок и вторичная соматосенсорная кора. С помощью исследования ф-МРТ в покое была выявлена значимая связь между так называемой “сетью пассивного режима работы мозга” (СПРРМ) (англ. “default mode network”), активной, когда мозг находится в состоянии покоя, и островком (проноцицептивной областью) у пациентов с ФМ. Выраженность нейронных связей между этими регионами прямо коррелировала с интенсивностью спонтанной и непрерывной боли. Также было выявлено, что некоторые области мозга у пациентов с ФМ, по сравнению со здоровыми испытуемыми, связаны слабо. Например, после болевого раздражителя у пациентов с ФМ наблюдается снижение связности между антиноцицептивными областями в стволе головного мозга. Это говорит о том, что при этом состоянии имеется дефект в нисходящих тормозных системах [76,80].

При использовании протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) было выявлено увеличение глутамата в основных областях обработки боли, таких как островок. Еще одним результатом исследований, выполненных с помощью МРС у пациентов с ФМ, было снижение содержания N-ацетиласпартата (НАА) в гиппокампе пациентов с ФМ по сравнению с контрольными испытуемыми. Поскольку считается, что уровни НАА отражают степень региональной активации, их снижение в гиппокампе пациентов с ФМ свидетельствует о дисфункции гиппокампа. Гиппокамп участвует в восприятии боли, регуляции сна, модуляции стрессовой реакции, а также в памяти и познании. Таким образом, дисфункция гиппокампа может лежать в основе многих симптомов, о которых обычно сообщают пациенты с ФМ. По сравнению с контрольной группой у пациентов с ФМ также наблюдается снижение связи между гиппокампом и другими частями болевой тормозной сети во время стимулов давления, воспринимаемых как одинаково болезненные [3,81,82].

Shi Н. и соавт. (2016 г.) провели мета-анализ исследований, в которых использовалась воксельная морфометрия [83]. По результатам мета-анализа у пациентов с ФМ по сравнению со здоровыми контрольными группами было обнаружено региональное снижение объема серого вещества в передней поясной извилине/параингулярной коре/медиальной префронтальной коре с двух сторон, задней поясной извилине/параингулярной коре с двух сторон, левой парагиппокампальной извилине/веретенообразной коре и правой парагиппокампальной извилине/гиппокампе. Региональное увеличение объема серого вещества наблюдалось в левом полушарии мозжечка. Остается неясным, предшествуют ли эти изменения переживанию ХБС и гиперчувствительности или являются его следствием [77,83].

Таким образом, ключевым звеном в патогенезе ФМ считается вовлечение центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к развитию центральной сенситизации (ЦС). Однако факторы приводящие к развитию ЦС требуют уточнения. Предполагают значение периферических ноцицептивных стимулов, а также нейроэндокринных факторов, генетической предрасположенности,

нейровоспаления, а также экологических, психических и психосоциальных факторов [76]. Серьезной проблемой является выяснение того, какие из многих описанных изменений являются патогенетическими, а какие просто представляют собой эпифеномены. Эти механизмы могут взаимодействовать друг с другом в развитии хронической боли, что, вероятно, и имеет место при ФМ [69].

Периферическая сенситизация. Исследования на экспериментальных животных и людях показали, что интенсивное или длительное болевое раздражение может привести к длительному повышению возбудимости нейронов дорсального рога. Болевые раздражители, поступающие с периферии, могут инициировать или усиливать ЦС, и тот факт, что некоторые из этих периферических источников боли могут исходить из суставов, может объяснить более высокую распространенность фибромиалгии среди пациентов с ревматическими заболеваниями [3,77].

Нейропатия мелких волокон (НМВ). В дополнение к периферическим источникам боли (таким как воспаление суставов) также имеются данные исследований, показавших, что функция и структура мелких волокон нарушены у пациентов с длительной фибромиалгией по сравнению со здоровыми контрольными испытуемыми, и что количество немиелинизированных волокон уменьшено в коже пациентов с ФМ [84]. Снижение количества и диаметра нервных волокон у пациентов с ФМ также выявляются с помощью конфокальной микроскопии роговицы [85]. В научной литературе активно обсуждается вопрос большого количества совпадений в клинической картине ФМ и НМВ. Ряд авторов предполагают, что лица с НМВ составляют определенную подгруппу пациентов с ФМ [86].

Стрессоры. Многие пациенты с фибромиалгией связывают стрессоры с началом и обострениями своего состояния [33], и в многочисленных исследованиях сообщалось о связи между фибромиалгией и психическими травмами или жестоким обращением. Пациенты с фибромиалгией могут иметь сниженный уровень жизнестойкости и эффективных стратегий преодоления стресса [30]. Снижение уровня жизнестойкости отражается в низкой вариабельности сердечного

ритма (BCR) у этих пациентов: BCR является мощным показателем симпатической и парасимпатической активации вегетативной нервной системы в ответ на изменения окружающей среды. Интересная гипотеза заключается в том, что симпатическая вегетативная нервная система может быть как гиперактивна, так и гипореактивна при ФМ. Измененная активация вегетативной нервной системы (дисавтономия) может быть причиной многих симптомов ФМ, таких как нарушения равновесия и эпизоды низкого артериального давления. Кроме того, установлено, что низкий уровень жизнестойкости повышает риск развития посттравматического стрессового расстройства, тревоги или расстройств настроения, которые часто диагностируются у пациентов с ФМ [77].

Когнитивные факторы. Боль – это не только сенсорное переживание, но и психическое состояние, которое обязательно включает образовательные, социальные и когнитивные факторы [134]. Неадаптивные стили преодоления при столкновении с неблагоприятными ситуациями (например, низкий уровень самооффективности, повышенное внимание к болевым стимулам, избегание и катастрофизация) могут изменять восприятие боли, влиять на интенсивность субъективных переживаний боли и самочувствия, а также активировать области мозга, связанные с болью. Этот механизм в научной литературе получил название когнитивно–эмоциональной сенситизации. Дополнительным осложнением является то, что у пациентов с ФМ часто наблюдаются психологические изменения, которые могут перерасти в полномасштабные психические расстройства [77].

Депрессия широко распространена у пациентов с ФМ, но также является общим знаменателем других хронических болезненных состояний. Связь между болью и депрессией, по-видимому, двунаправленная: депрессия может вызывать центральную сенситизацию и, таким образом, снижать ноцицептивный порог, а хроническая боль может быть связана с изменениями настроения, которые могут привести к депрессивному состоянию. Более того, среди различных симптомов депрессии (аффективных, когнитивных и соматических симптомов) соматические симптомы часто пересекаются с симптомами ФМ (головная боль, боль внизу спины и висцеральная боль) [77,87].

Существует вероятность того, что большое депрессивное расстройство (БДР) и ФМ являются частью одного и того же спектра расстройств и имеют общую этиологию, в частности, БДР и ФМ имеют общую генетику. Некоторые из генов, определяющих активность нейромедиаторов (дофамина и серотонина), связаны с риском развития ФМ и также вовлечены в патогенез БДР. ФМ и БДР имеют общие патофизиологические особенности, такие как нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и вегетативной нервной системе, а также изменение количества и активности различных нейромедиаторов [3]. Важную роль в патогенезе как депрессии, так и ФМ играет нейровоспаление, которое будет более подробно рассмотрено ниже.

Нарушения сна классически описываются как один из распространенных симптомов ФМ. Однако, в ряде недавно опубликованных статей авторами высказывается гипотеза о том, что такие нарушения могут быть включены в число причинных факторов этой патологии. Бессонница, как правило, даже предшествует появлению боли и может иметь прогностическую ценность в отношении её возникновения и постоянства. Исследования, проведенные на здоровых людях, также, по-видимому, показывают, что полное, частичное и зависящее от стадии недосыпание приводит к гипералгезии, увеличению частоты развития спонтанных болей, тревоги и депрессии. Биохимические анализы показывают, что недостаточно продолжительный сон также может играть роль в усилении ноцицепции за счет повышения концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови. Согласно результатам клинических исследований, улучшение качества сна с помощью медикаментозных или немедикаментозных методов позволяет снизить выраженность боли и утомляемости у пациентов с ФМ [77].

Структурный анализ сна, полученный с помощью ЭЭГ-исследований, подтверждает гипотезу о том, что нарушения сна являются одной из причин ФМ. В частности, в работе Н. Moldofsky и соавт. (1975 г.) представленный анализ результатов ЭЭГ пациентов с ФМ выявил присутствие ритмического компонента, типичного для бодрствования, в паттерне быстрого сна, особенно в периоды медленного дельта-ритма (альфа-дельта-сон), а депривация сна у здоровых

испытуемых сопровождалась набором скелетно-мышечных и психологических симптомов, сходных с теми, о которых сообщали пациенты с ФМ. Более поздние исследования описали механизмы, лежащие в основе альфа-дельта-сна, подчеркнув роль таламуса, который, в свою очередь, модулируется ГАМК-ергическими и холинергическими афферентами. В связи с этими данными и в свете важной функции таламуса в путях передачи сенсорных сигналов была также выдвинута гипотеза о том, что, как нарушения сна, так и гипералгезия/аллодиния являются результатом изменения функций таламуса и представляют собой независимые проявления одного и того же патологического процесса. Однако следует отметить, что альфа-дельта-сон не является исключительной особенностью ФМ: он также наблюдается и при ряде других хронических болевых синдромов, депрессии, а также у некоторых здоровых людей [76].

1.6.2. Нейровоспаление

Исследования подтверждают, что воспаление вовлечено в патогенез ФМ [88]. Было показано, что у пациентов с ФМ повышается уровень циркулирующих воспалительных цитокинов, высвобождаемых циркулирующими иммунными клетками [89]. Некоторые исследования показали повышение сывороточных концентраций интерлейкинов - ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у лиц с ФМ, хотя четкой корреляции с тяжестью симптомов выявлено не было, за исключением, возможно, ИЛ-6. Также было выявлено, что уровень ИЛ-10 отрицательно коррелировал с усталостью, а в некоторых исследованиях положительно коррелировал с показателями опросника влияния ФМ (FIQ) [3,90].

Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α могут активировать и сенсibilизировать ноцицепторы, вызывая боль у людей и гипералгезию у животных. Другим потенциальным источником этих цитокинов является жировая ткань. Многие исследования показывают, что диффузная или мультифокальная боль чаще встречается у людей с ожирением, и животные с ожирением демонстрируют более интенсивные ноцицептивные реакции.

Следовательно, провоспалительные цитокины могут играть определенную роль в возникновении хронической мышечной боли и ФМ [76].

В свою очередь, провоспалительные цитокины, в частности ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α являются важными модуляторами цикла сон-бодрствование, как правило, оказывая сомногенное действие. Кроме того, провоспалительные цитокины являются частью сети медиаторов, способных сенсibilизировать периферические ноцицепторы, в том числе мышечные ноцицепторы. Они также способствуют центральной сенситизации, в целом усиливая болевые реакции и способствуя поддержанию боли [3].

Kadetoff D. и соавт. (2012 г.) описали повышенную концентрацию ИЛ-8 в спинномозговой жидкости (ЦСЖ) у пациентов с ФМ по сравнению со здоровыми испытуемыми [91]. Было высказано предположение, что активация глиальных клеток является решающим компонентом в индукции хронических патологических болевых состояний. Вследствие активации глиальных клеток в областях спинного мозга, отвечающих за модуляцию боли, происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, которое способствует повышению возбудимости нейронов дорсального рога (развитию центральной сенситизации) и, в конечном итоге, приводит к гипералгезии.

Субстанция Р, глутамат, фактор роста нервов (NGF) и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) относятся к числу факторов, способных активировать глиальные клетки и индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Содержание этих веществ в ликворе пациентов с ФМ также повышено [3,92].

Вещество Р и другие нейропептиды широко распространены в головном мозге, и высокие уровни этих нейропептидов обнаруживаются в областях, которые специфичны для регуляции эмоций (гипоталамус, миндалевидное тело и околотоводопроводное серое вещество). Психологические факторы, такие как стресс, вероятно, инициируют каскад событий, приводящих к повышению уровня вещества Р. Вещество Р является фундаментальным для эволюционно сохраняемой реакции всего организма на стресс. Исследование ветеранов боевых действий с

посттравматическим стрессовым расстройством показало, что их базальный уровень вещества Р в ликворе был повышен, и что последующее высвобождение вещества Р увеличивалось на фоне психологического стресса. Психологические факторы, такие как стресс, являются вероятными причинами инициации нейрогенного воспаления при ФМ: повышенной выработки различных нейропептидов в дорсальном роге спинного мозга, ликворе, а также в нервах и тканях. Повышенные уровни нейропептидов в тканях впоследствии способствуют многим характерным клиническим признакам фибромиалгии, а их повышенные уровни в ЦНС способствуют центральной сенситизации [76,92].

1.6.3. Аутоиммунный генез фибромиалгии

Выявляемые при ФМ нейровоспалительные изменения, высокая степень ассоциации ФМ с ревматическими заболеваниями, а также более высокая распространенность ФМ среди женщин стали основанием для обсуждения еще одной теории патогенеза ФМ – аутоиммунной [93–95]. Опираясь на возможный иммуноопосредованный характер ФМ, ряд ученых провели исследования в отношении применения противовоспалительных препаратов для лечения ФМ. В исследовании М. Cordaro и соавт. (2022г.) положительные результаты в виде уменьшения болевой гиперчувствительности были получены при исследовании инфликсимаба (ингибитор ФНО- α) в экспериментальной модели ФМ на крысах [96]. Подкожное введение тоцилизумаба (моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6) 6 пациентам с ФМ в исследовании К. Tang и соавт. (2023 г.) продемонстрировало уменьшение болевого синдрома на 30% через 4 и 12 недель лечения [97]. Представленные исследования имеют значительные ограничения, и эффективность генно-инженерных биологических препаратов в отношении симптомов ФМ требует дальнейшего изучения.

Goebel A. и соавт. (2021 г.) в своем исследовании продемонстрировали, что введение мышам иммуноглобулина G (IgG) от пациентов с ФМ вызывало у них сенсорную гиперчувствительность (снижение порогов к механической и холодовой

стимуляции), тогда как введение IgG от здоровых лиц контрольной группы не имело подобного эффекта. У мышей, получавших IgG от пациентов с ФМ, также наблюдалась сниженная двигательная активность, снижение силы захвата лап и снижение внутриэпидермальной иннервации [98]. Было также показано, что IgG при ФМ связывается с сателлитными глиальными клетками (SGCs), расположенными в ганглиях дорзальных корешков. Эти данные позволили предположить, что аутоантитела могут лежать в основе патогенеза ФМ.

Krock E. и соавт. (2023 г.) количественно оценили уровни антител к сателлитным глиальным клеткам (анти-SGC IgG) в сыворотке/плазме крови 2 когорт пациентов с ФМ из Швеции и Канады с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа [99]. По результатам исследования уровни анти-SGC IgG были выше у пациентов с ФМ по сравнению с контрольными группами. Высокие показатели анти-SGC IgG у исследованных пациентов также были ассоциированы с большей интенсивностью боли. Однако, описанные изменения наблюдались только в некоторых подгруппах пациентов с ФМ, они не могут объяснить всех ее симптомов и, также, встречаются при других клинически схожих с ФМ синдромах (таких как синдром хронической усталости и др.), в связи с чем определение их роли при ФМ нуждается в дальнейшем уточнении.

1.6.4. Генетические факторы

Активно изучаются генетические изменения при ФМ [100]. Современные исследования убедительно подтверждают генетическую предрасположенность к развитию ФМ, как и при большинстве других хронических болевых состояний. Родственники пациентов с ФМ первой степени родства демонстрируют восьмикратный риск развития заболевания, а члены семьи пациентов с ФМ подвержены повышенному риску возникновения других функциональных расстройств, таких как СРК, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, головная боль и другие регионарные болевые синдромы [101]. Генетическая основа этих функциональных расстройств была подчеркнута двойными исследованиями,

которые показали, что различные функциональные соматические синдромы сочетаются друг с другом, а генетические факторы способствуют повышению риска их развития. Несколько полиморфизмов были идентифицированы как специфические маркеры этого генетического риска. Многие из этих специфических маркеров связаны с метаболизмом и разрушением нейромедиаторов, которые участвуют в модуляции боли [69].

В настоящее время считается, что около 100 генов, регулирующих боль, имеют отношение к болевой чувствительности или обезболиванию [102]. Специфические гены, которые повышают риск развития ФМ, включают полиморфизмы, связанные с хромосомой 17p11.2-q11.2, областью рецептора серотонина 2A хромосомы 13, регуляторной областью гена транспортера серотонина и областью HLA хромосомы 6. Полиморфизм гена катехоламинметилтрансферазы (COMT) связан со снижением болевого порога, наблюдаемого как при депрессии, так и при ФМ [103]. Имеются также данные о полиморфизме генов дофамин-D-3 рецепторов и адренергических рецепторов, связанных с ФМ. Наличие последних свидетельствует о роли симпатической нервной системы в развитии заболевания и о том, что многие пациенты проявляют симпатическую гиперактивность [9].

Ген переносчика серотонина (SLC6A4) и ген транзитного рецептора 2 потенциального ваниллоидного канала (TRPV2) также связывают с повышением чувствительности к боли при ФМ. SLC6A4 ассоциирован с хроническими болевыми состояниями (например, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава), а также депрессией и психологическими расстройствами, связанными с изменением обратного захвата серотонина. Ген TRPV2 экспрессируется в механо- и термочувствительных нейронах в спинномозговых корешках и ганглиях тройничного нерва и, по-видимому, отвечает за снижение болевого порога у пациентов с ФМ.

Исследование ассоциаций в масштабах всего генома и количества вариантов копий у 952 пациентов с ФМ и 644 контрольных испытуемых выявило существование двух переменных, связанных с ФМ. Одной переменной является

однонуклеотидный полиморфизм rs11127292 в гене, подобном фактору транскрипции миелина 1 (MYT1L), который отвечает за дифференцировку нейронов и участвует в когнитивных изменениях. Второй – переменная числа копий интрона в гене нейрексина 3 (NRXN3), который обычно функционирует как рецептор и молекула клеточной адгезии в нервной системе, и вариации в этом гене вовлечены в расстройства аутистического спектра [102].

Таким образом, механизм обработки боли в ЦНС определяется большим количеством отдельных генетических маркеров, многие из которых взаимодействуют с событиями жизни, поведением, а также психическими расстройствами [69].

1.6.5. Микробиом кишечника

Микробиом кишечника человека представляет собой разнообразное и динамичное сообщество микроорганизмов, населяющих пищеварительный тракт. К ним относятся бактерии, археи, грибы, вирусы, простейшие и гельминты - все они образуют богатую и сложную экосистему. Состав кишечного микробиома динамичен и зависит как от хозяина, так и от факторов окружающей среды. В то время как состав микробиома формируется хозяином и окружающей средой, микробиом, в свою очередь, оказывает влияние на физиологические, метаболические и иммунные функции организма хозяина [104].

Одним из наиболее интригующих аспектов взаимодействия кишечного микробиома с хозяином является воздействие на ЦНС. Эта так называемая "ось кишечник-мозг", которая представляет собой сложную двунаправленную коммуникационную ось между кишечником и мозгом, позволяющую членам сообщества кишечных бактерий влиять на функцию ЦНС.

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что кишечные бактерии могут играть роль в возникновении хронической боли и ФМ. Состав бактериального сообщества кишечника изменен у лиц с ФМ. Некоторые из видов бактерий, либо с повышенной, либо с пониженной численностью у пациентов,

демонстрируют метаболическую активность, которая может иметь отношения к развитию симптомов ФМ. Предполагаемые механизмы, которые могли бы позволить этим видам бактерий влиять на боль, усталость, настроение и другие симптомы, включают попадание короткоцепочечных жирных кислот, желчных кислот, нейромедиаторов и бактериальных антигенов в кровотоки хозяина [105].

В двух недавних независимых исследованиях использовалась комбинация секвенирования ДНК и метаболомного анализа для характеристики состава и функций микробиома кишечника при ФМ. Clos-García M. и соавт. (2019 г.) была исследована когорта из 105 пациентов с ФМ и 54 здоровых лиц контрольной группы. Было обнаружено снижение разнообразия бактерий, а также снижение численности бактерий родов *Bifidobacterium* и *Eubacterium* (бактерий, участвующих в метаболизме нейромедиаторов в организме хозяина) у пациентов с ФМ [106]. В другом исследовании наблюдались значительные различия в относительном содержании определенных короткоцепочечных жирных кислот. Продуцирующие их бактерии, такие как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides uniformis*, были обнаружены в меньшем относительном количестве у пациентов с ФМ, в то время как наблюдалось относительно более высокое количество других кишечных бактерий: *butyriciproducens*, *Flavonifractor plautii*, *Butyricoccus desmolans*, *Eisenbergiella tayi* и *Eisenbergiella massiliensis*. Несколько представителей родов *Bacteroides* и *Clostridium*, известных своей установленной ролью в метаболизме желчных кислот, были обнаружены в различном количестве при ФМ. Среди них *Clostridium scindens*, обнаруживаемый в большем количестве у пациентов с ФМ, является одним из немногих видов, способных к 7 α -дегидроксилированию - метаболическому процессу, который преобразует первичные желчные кислоты во вторичные. Считается, что вторичные желчные кислоты, полученные из микробиома, обладают сенсibiliзирующей активностью к ноцицепторам [105].

1.6.6. Эндокринные нарушения

Роль стресса в обострении симптомов ФМ была широко описана. На основе этих данных была исследована гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковая система (ГГНС), играющая центральную роль в реакции на стресс. Обнаружено нарушение циркадного ритма кортизола. Описано снижение его секреции в ответ на аденокортикотропный гормон (АКТГ) [76]. У пациентов с ФМ изучались уровни кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в ЦСЖ и связь данных показателей с некоторыми симптомами (усталость и депрессия). Результаты показали, что уровни КРФ были связаны с сенсорными и аффективными симптомами ФМ и не ассоциированы с усталостью [107]. Однако, не у всех пациентов с ФМ наблюдается повышение уровней КРФ в ликворе. Это указывает на то, что могут существовать подгруппы пациентов с ФМ с различными нейробиологическими характеристиками.

В другом исследовании связь между уровнем кортизола в слюне и болевыми симптомами у пациентов с ФМ оценивалась в разное время суток. Результаты, полученные в этом исследовании, выявили сильную взаимосвязь между уровнем кортизола в слюне и болевыми симптомами только во время пробуждения и в течение одного часа после него у женщин с ФМ [108]. Кроме того, не наблюдалось никакой взаимосвязи между уровнем кортизола, усталостью и стрессом. Эти данные свидетельствуют о том, что болевые симптомы в начале дня могут быть связаны с изменениями функции ГГНС у женщин с ФМ. Однако, на сегодняшний день результаты, касающиеся участия ГГНС в патофизиологии ФМ, противоречивы, и требуют дополнительного изучения.

Также была исследована возможная патогенетическая роль гормона роста (ГР)/инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). В нескольких исследованиях было обнаружено, что примерно у трети лиц с ФМ уровни IGF-1 ниже, чем в контрольной группе. Последовательные измерения через 12-24 часа также показали снижение секреции ГР у пациентов с ФМ, особенно ночью. Поскольку секреция ГР происходит в основном во время 3-й фазы сна и у 80% пациентов

наблюдаются нарушения сна, остается выяснить, является ли природа этого изменения первичной или вторичной [76].

Учитывая более высокую распространенность ФМ в женской популяции, роль эстрогенов в этой патологии также была исследована. Однако, единственным значимым результатом является обнаружение повышенной концентрации в сыворотке крови рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER) у пациентов с ФМ по сравнению со здоровыми испытуемыми. Хотя сильная корреляция с заболеванием, возможно, позволила бы использовать этот рецептор в качестве потенциального диагностического биомаркера, точный механизм, с помощью которого он вписывается в патофизиологию ФМ, остается неясным [76].

1.6.7. Факторы окружающей среды

ФМ ассоциируется с различными психологическими стрессорами, включая детскую травму и жестокое обращение, физическое и сексуальное насилие в детском и подростковом возрасте, повседневные жизненные неурядицы, воздействие вооруженных конфликтов, катастрофических событий и др. [69]. Сообщалось, что физическая травма, особенно затрагивающая позвоночник, также может приводить к развитию симптомов ФМ [77]. Несмотря на выявляемую связь различных факторов окружающей среды с развитием и обострением симптомов ФМ, у многих пациентов с ФМ невозможно определить конкретный триггер или важность конкретных физических травм в этиологии ФМ.

Существуют и другие обсуждаемые гипотезы развития ФМ (окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, дефицит витаминов и др.), которые, наряду со всеми описанными ранее, требуют дальнейшего изучения для уточнения патогенеза ФМ.

1.7. Фибромиалгия и ревматические заболевания

1.7.1. Распространенность фибромиалгии при ревматических заболеваниях

Фибромиалгия (ФМ) – одно из наиболее распространенных состояний, с которым сталкиваются ревматологи [12,14,81]. По данным литературы, распространенность ФМ при ревматоидном артрите (РА) значительно варьирует и составляет от 4,9 до 53,9%. Мета-анализ S.S. Zhao и соавт. (2019 г.) продемонстрировал общую распространенность ФМ при РА, равную 20% [14,15].

Сообщаемая распространенность сопутствующей ФМ при псориатическом артрите (ПсА) колеблется от 10 до 27% [19]. В соответствующем мета-анализе общая средняя распространенность ФМ при ПсА составила 18% [21].

Распространенность ФМ при аксиальных спондилоартритах (аксСпА) варьировала от 11,1 до 38,4%, при общей средней распространенности 16%. Распространенность сопутствующей ФМ при анкилозирующем спондилите (АС) варьировала от 4 до 25% (в среднем - 14%). Наблюдаются большие различия между исследованиями: в более крупных исследованиях, как правило, сообщалось о более низкой распространенности. В исследовании когорт с нерентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА) распространенность ФМ составляла от 10 до 18%, при средней оценке в 15% [14,15].

Спондилоартрит – заболевание, преимущественно развивающееся у мужчин; при исследовании 103 пациентов со спондилоартритом доля женщин в группе с коморбидной ФМ была значительно выше, чем в группе без ФМ (66,7 и 29,4% соответственно). У женщин также чаще встречались периферические поражения по сравнению с аксиальными (27,3 и 14,8% соответственно) [12].

В метаанализе G.T. Jones и соавт. (2020 г.) распространенность ФМ среди 5214 пациентов с аксиальными спондилоартритами составила 16,4%. Распространенность варьировалась в зависимости от подгруппы аксСпА: АС - 13,8%; нр-аксСпА - 20,3%; «клиническое» заболевание – 11,1% [20]. Исследование

А. Fan и соавт. (2017 г.) также выявило особенно высокую частоту ФМ при нр-аскСпА (23,9% по критериям ACR 1990 г. и 37,3% на основании клинической оценки) [17].

В исследовании S.J. Duffield и соавт. (2018 г.) было обнаружено, что общая распространенность ФМ составила 21% при РА, 13% при АС и 18% при ПсА. Исследователи пришли к выводу, что различия между распространенностью ФМ, вероятно, отражают различные гендерные пропорции, обнаруживаемые естественным образом при каждом заболевании. РА поражает больше женщин, ПсА встречается у мужчин и женщин почти в равной степени, а АС встречается преимущественно у мужчин [21].

Исследований по распространенности ФМ среди других ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССК), болезнь Бехчета (ББ), болезнь Шегрена (БШ) и др. несколько меньше. Оценки распространенности ФМ при системной красной волчанке (СКВ) варьировали от 13,4% до 24%, при синдроме Шегрена – от 12% до 66,7%, при системной склеродермии (ССК) – от 6,7% до 57,1%, при остеоартрите (ОА) - от 2,9% до 35,5%, при болезни Бехчета (ББ) – от 3,3% до 80% [12,22,33,110].

Оценки распространенности следует интерпретировать с осторожностью, поскольку критерии для ФМ не были подтверждены для применения у пациентов с воспалительными артритами. Также исследователи сообщают о выраженной гетерогенности выборок в исследованиях, включенных в мета-анализы [15].

Российские данные в отношении распространенности ФМ при РЗ крайне ограничены. Петровым А.В. и соавт. (2021 г.) было проведено исследование, направленное на оценку распространенности ФМ при спондилоартритах. В исследование были включены 87 пациентов с аксСпА и 64 пациента с ПсА, имевших низкую активность заболевания или ремиссию в течение не менее 6 месяцев. Пациентам проводилось скрининговое анкетирование по опроснику FiRST, диагноз ФМ устанавливался согласно критериям ACR 1990 года. По результатам заполнения опросника FiRST признаки ФМ были выявлены у 20 пациентов с аксСпА (23%) и 17 пациентов с ПсА (26,5%). Диагноз ФМ по

критериям ACR 1990 г. был установлен у 15 пациентов с аксСпА (17,2%) и у 14 пациентов с ПсА (21,9%). Среди обследованных пациентов с аксСпА ФМ чаще наблюдалась у испытуемых с нерентгенологической формой болезни (25%) по сравнению с пациентами с анкилозирующим спондилитом (13,6%). Было также установлено, что ФМ чаще сопутствует клиническим проявлениям и ультразвукографическим признакам сохраняющейся активности энтезита [111]. Согласно исследованию М.А. Громовой и соавт. (2016 г.), ФМ по результатам клинического обследования была выявлена у 2% пациенток с ранним ревматоидным артритом высокой активности [112]. По результатам исследования А.С. Потаповой (2023 г.), признаки ФМ согласно опроснику FiRST были выявлены у 38,4% пациентов с РА и симптомами ЦС и у 6,1% пациентов с РА без клинических проявлений ЦС [16].

Множество исследований, проведенных российскими учеными, подтвердили смешанный характер болевого синдрома у пациентов с РЗ и значимую роль нервной системы в его патогенезе [113]. Результаты исследований позволяют утверждать, что в структуре болевого синдрома пациентов с РЗ, помимо ноцицептивных, имеют место нейропатические и дисфункциональные характеристики, обусловленные как возможным поражением соматосенсорной нервной системы (туннельные синдромы, полиневропатии и др.), так и центральной сенситизацией (ЦС) [114,115]. В исследовании Е.Ф. Туровской (2014 г.) был оценен характер хронического болевого синдрома у 80 пациентов с остеоартритом коленного сустава (ОАк) [116]. По результатам исследования, нейропатический компонент боли согласно опроснику DN4 был выявлен у 25 (30%) пациентов, а у 55 (70%) пациентов он отсутствовал. При этом поражений соматосенсорной нервной системы (СНС) у пациентов выявлено не было, а при исследовании чувствительной сферы в 60% случаев была обнаружена гипералгезия (повышенная чувствительность к болевому раздражителю), вероятно, вызванная ЦС.

В крупном исследовании, выполненном Е.С. Филатовой и соавт. (2021 г.) и включавшем 208 пациентов с РА, 160 с пациентов с ОАк и 150 пациентов с АС,

был изучен вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли [117]. По результатам исследования, у 49,5% пациентов с РА, 37,5% пациентов с ОАк и 12,7% пациентов с АС был выявлен нейропатический характер болевого синдрома (БС) по опроснику DN4. При этом в группе пациентов с РА только у 48% испытуемых, отметивших нейропатический характер боли, были выявлены поражения СНС. В группе с ОАк поражения СНС не были выявлены, однако пациенты данной группы отмечали вторичную гипералгезию, обусловленную ЦС. Пациенты с нейропатическим характером БС также указывали на более высокую интенсивность боли, чаще сообщали о признаках тревоги и депрессии и имели более низкое качество жизни. Комплексная терапия, включавшая применение НПВП и препарата центрального действия, способствовала значительному улучшению состояния пациентов, в виде снижения интенсивности боли и повышения функциональных возможностей. Полученные данные косвенно свидетельствуют о возможном наличии коморбидной ФМ у данных пациентов.

1.7.2. Влияние фибромиалгии на качество жизни пациентов с ревматическими заболеваниями

Зарубежные исследования сообщают о выраженном снижении качества жизни (КЖ) у пациентов с РЗ при наличии сопутствующей ФМ [118–120]. Так, Н. Kim и соавт. (2017 г.) в проспективном исследовании установили влияние ФМ на 2-х летние изменения функционального статуса пациентов с РА, обнаружив, что как наличие ФМ, так и увеличение числа симптомов ФМ предсказывали ухудшение функционального статуса у пациентов с РА. Среди пациентов с РА и ФМ величина разницы в изменениях по многомерному опроснику для оценки состояния здоровья (MDHAQ) была в 4-7 раз выше, чем среди пациентов с РА без ФМ [121].

В исследовании А. Kılıçarslan и соавт. (2018 г.) проводилась сравнительная оценка характеристик пациентов в 4-х группах: 1) РА с ФМ, 2) РА без ФМ, 3) ФМ

без сопутствующего РЗ, 4) группа контроля (без ФМ, без РЗ). По результатам исследования в группах пациентов с ФМ (1 и 3 группы) были выявлены более высокая интенсивность болевого синдрома (БС), более высокие показатели активности РА и более низкое КЖ [18].

Турецкая группа ученых, изучавшая проблему ФМ при РЗ, выявила более высокую распространенность соматических жалоб и симптомов, таких как боли в животе, судороги, желудочно-кишечные нарушения, язвы в полости рта, светочувствительность и синдром Рейно, среди пациентов с коморбидной ФМ [110]. Пациенты с ФМ и синдромом Рейно демонстрировали более высокие показатели тревоги, депрессии, соматических симптомов и невропатической боли. Их средние показатели по визуальной аналоговой шкале боли, усталости и функциональным нарушениям были почти в два раза выше, чем у пациентов, не имевших признаков ФМ.

Согласно данным ряда исследований, клинически выраженная утомляемость выявляется у 40-80% пациентов с РЗ и является предиктором общего плохого самочувствия пациентов и их инвалидизации [122,123]. В исследовании, оценивавшем влияние усталости на качество жизни пациентов с РА с ФМ и без нее, было показано, что, хотя тяжесть усталости была одинаковой в обеих группах, она оказывала более значимое влияние на когнитивные функции у пациентов с ФМ. Пациенты с РА и сопутствующей ФМ также предъявляли жалобы на более высокую интенсивность боли и имели более высокий уровень депрессии, несмотря на аналогичные с группой контроля (РА без ФМ) объективные изменения в суставах [12,87,124,125].

В ряде исследований при изучении КЖ, связанного со здоровьем (HRQoL), у пациентов с СКВ было обнаружено, что КЖ не столько связано с активностью заболевания или повреждением тканей, сколько с наличием сопутствующей ФМ [13].

1.7.3. Влияние фибромиалгии на оценку активности ревматических заболеваний

Авторы большинства исследований, оценивавших влияние ФМ на показатели активности РЗ, сообщают о более высоких показателях активности при сопутствующей ФМ, по сравнению с пациентами без ФМ [19,22,25,126]. В исследовании M.S. El-Rabbat и соавт. (2018 г.) было отмечено, что индекс DAS28 у пациентов с РА и ФМ был значимо выше, чем в группе пациентов без ФМ, а также достоверно коррелировал с болевым индексом (БИ, WPI) и шкалой тяжести симптомов (ШТС, SSS). У пациентов с СКВ показатели БИ (WPI) и ШТС (SSS) достоверно коррелировали с наличием тромбоза. При болезни Бехчета также была выявлена корреляция болевого индекса (WPI) с индексом активности заболевания (BDCAF) [22].

В метаанализе G.T. Jones и соавт. (2020 г.) было показано, что сопутствующая фибромиалгия при аксиальном спондилоартрите влияет на показатели активности заболевания, функциональный статус и качество жизни (КЖ) пациентов [20].

В исследовании С. Mülkoğlu и соавт. (2020 г.) более высокие показатели интенсивности боли по ВАШ и активности заболевания по DAS28 были выявлены у пациентов с ПсА и РА с сопутствующей ФМ, по сравнению с соответствующими контрольными группами без ФМ. При ПсА наличие сопутствующей ФМ также было связано со более высокой активностью заболевания [19,23].

Были выявлены значимые корреляции между показателями активности заболевания и баллами опросника влияния фибромиалгии (FSQ) при большинстве РЗ (РА, АС, ОА и ББ). Показатели активности РЗ (ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартрита и болезни Бехчета) были значительно выше у всех пациентов с ФМ, по сравнению с пациентами без ФМ [110].

Исследования влияния ФМ на активность и КЖ пациентов с РА, согласно данным Gao С. (2022 г.), выявило более высокую активность заболевания, худший функциональный и психологический статус, а также более низкий уровень качества жизни в группе пациентов с ФМ [127].

Наряду с исследованиями, демонстрирующими более высокую активность РЗ при наличии ФМ, многие авторы утверждают об искусственном завышении данных показателей. Это становится возможным, так как критерии оценки включают субъективные компоненты, о которых сообщают сами пациенты. Например, во всех исследованиях РА было обнаружено, что более высокий общий балл по индексу активности DAS28 в значительной степени был обусловлен количеством болезненных суставов и общей оценкой состояния пациентом по ВАШ, а не повышением объективных показателей, таких как маркеры воспаления (СОЭ, СРБ) или количество припухших суставов. Аналогично, в популяциях с анкилозирующим спондилитом (АС) исследователи пришли к выводу, что не было никакой корреляции между индексами активности АС (BASDAI) и тяжестью объективных проявлений воспаления, подразумевая, что сопутствующая ФМ, вероятно, была ответственна за повышенные результаты [14,23].

Компоненты диагностических критериев ФМ могут совпадать с элементами показателей активности воспалительных ревматических заболеваний. Например, индекс BASDAI – это показатель, который включает в себя пункты, оценивающие усталость, боль в позвоночнике, боль/припухлость в периферических суставах, энтезит и утреннюю скованность. Почти все эти пункты имеют место в диагностических/классификационных критериях ФМ. В связи с этим симптомы, связанные с сопутствующей ФМ, могут привести к чрезмерно завышенным показателям активности заболевания у пациентов с воспалительными РЗ и изменить план лечения пациентов. Таким образом, у пациентов с воспалительными РЗ и сопутствующей ФМ оценка активности заболевания, а также любое изменение в терапии препаратами, модифицирующими болезнь, должно основываться на более объективных методах оценки, таких как ультразвуковое исследование суставов, МРТ и др., а не полагаться только на индексы и жалобы пациента [14].

1.7.4. Влияние коморбидной фибромиалгии на терапию ревматических заболеваний

Lage-Hansen P.R. и соавт. (2015 г.) изучили использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с РА и сопутствующей ФМ и без нее. Было выявлено, что 64% пациентов с РА с сопутствующей ФМ получали ГИБП по сравнению с 32% пациентов с РА без сопутствующей ФМ. При этом в группе пациентов с РА и ФМ более высокие показатели активности по DAS28 были связаны с завышением сообщаемых пациентами компонентов индекса – количества болезненных суставов и общей оценки активности заболевания пациентом по ВАШ, тогда как эрозивные изменения в суставах были более частыми в группе пациентов без ФМ [128]. Полученные данные подняли вопрос о том, оправдано ли более частое применение ГИБП у этих пациентов высокой активностью воспалительного процесса или же вызвано постоянной болью и другими центрально опосредованными симптомами. Авторы пришли к выводу, что пациенты с РА с сопутствующей ФМ часто подвергаются риску дальнейшего интенсивного лечения РА, несмотря на отсутствие объективных признаков активного воспаления, таких как большое количество припухших суставов или повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) [128].

Сопутствующая фибромиалгия влияет не только на качество жизни, показатели активности РЗ, но и на результаты лечения и план ведения пациентов [14]. ФМ может оказывать существенное влияние на определение активности заболевания у пациентов с воспалительными РЗ, а также на эффективность терапии. Имеются данные, что ФМ может быть причиной сниженного ответа на лечение ГИБП, а также одним из основных предикторов недостижения ремиссии у пациентов с воспалительными РЗ.

Salaffi F. и соавт. (2017 г.) в своем проспективном исследовании оценили реакцию на лекарственные препараты (базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и ГИБП) и потенциально связанные с ними параметры в группе

пациентов с РА. По истечении 6 месяцев ни один из пациентов с сопутствующей ФМ не достиг ремиссии. Дальнейший логистический регрессионный анализ с использованием упрощенной модели заболевания и индекса активности (SDAI) в качестве зависимой переменной показал, что ФМ была одним из самых сильных предикторов недостижения ремиссии по SDAI [25]. По данным регистра Великобритании, включающего 1757 пациентов с АС, было показано, что через 3 месяца лечения анти-ФНО-α у пациентов с сопутствующей ФМ улучшение по шкале BASDAI было на 0,58 меньше по сравнению с пациентами с АС. Ретроспективный анализ пациентов с псориатическим артритом выявил, что отсутствие ФМ в этой группе пациентов является предиктором ремиссии после терапии ГИБП [14].

Очень важно учитывать сопутствующую ФМ у пациентов с РА, не достигающих ремиссии [129,130]. Например, А. Molto и соавт. (2017 г.) в своем проспективном исследовании оценили динамику лабораторных показателей среди пациентов с аксиальным спондилоартритом и не обнаружили различий в реакции снижения уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с сопутствующей ФМ и без нее. Однако у пациентов с ФМ наблюдалось менее значимое улучшение после 12 недель лечения по большинству других показателей [131]. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что влияние сопутствующей ФМ на результаты терапии в основном связано с показателями, о которых сообщают пациенты, а не с различным терапевтическим эффектом ГИБП в этой подгруппе. Чтобы избежать чрезмерного лечения пациентов с воспалительными РЗ, следует обязательно учитывать возможность развития ФМ у таких пациентов.

Частота переключения на ингибиторы ФНО-α у пациентов с воспалительными РЗ также зависит от наличия сопутствующей ФМ. Bello N. и соавт. (2016 г.) обнаружили, что частота переключения была значительно выше у пациентов со спондилоартритом (СпА) и сопутствующей ФМ по сравнению с пациентами без ФМ (15,2% против 4,0% соответственно). Кроме того, средняя продолжительность первого курса лечения ингибиторами ФНО-α была короче у пациентов со СпА и ФМ, чем у пациентов только со СпА (1,7 года против 3,5 лет

соответственно). Частота сохранения анти-ФНО- α режима лечения через 2 года также была ниже у пациентов с сопутствующей ФМ. Дальнейший многофакторный регрессионный анализ показал, что наличие ФМ и периферического поражения были независимыми предикторами прекращения приема первого ингибитора ФНО- α [132].

Поскольку сопутствующая ФМ является важным фактором, влияющим на активность заболевания и эффективность терапии при воспалительных ревматических состояниях, ее следует оценивать с особым вниманием. В случае сопутствующей ФМ не ожидается, что полное облегчение симптомов может быть достигнуто путем лечения исключительно самого воспалительного заболевания. Тщательная диагностика ФМ при РЗ не только обеспечит оптимальное ведение, но и позволит избежать чрезмерного назначения ГИБП в этой группе пациентов [14].

1.8. Терапия фибромиалгии

В 2016 году были опубликованы рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению пациентов с ФМ. Опираясь на результаты мета-аналитических обзоров научной литературы, эксперты EULAR оценили эффективность существующих методов и разработали принципы терапии пациентов с ФМ. В соответствии с рекомендациями EULAR, оптимальное лечение ФМ требует сочетания нефармакологических и лекарственных методов [55,133–135].

При ведении пациентов с ФМ рекомендуется применять поэтапный подход, начинающийся с обучения пациентов и немедикаментозных методов лечения. При этом этап обучения пациента должен быть направлен на формирование у него правильных представлений о природе ФМ, ее возможных причинах и существующих эффективных и безопасных методах ее терапии [45].

Факторами, сильно влияющими на восприятие боли, являются стили совладания, в частности катастрофизация и наличие внешнего локуса контроля, которые положительно коррелируют с болью и другими симптомами [3]. С

данными проблемами помогает справиться когнитивно-поведенческая терапия, которая в ряде исследований доказала эффективность в отношении снижения боли и предупреждения инвалидизации пациентов и, помимо этого, способствовала длительному сохранению результатов лечения по сравнению с различными контрольными группами [136–138].

Наибольшую эффективность в терапии ФМ продемонстрировали физические упражнения. Множество обзоров, оценивавших эффективность аэробных и укрепляющих упражнений (в т.ч. тренировок с отягощениями), продемонстрировали значимое стойкое уменьшение боли и увеличение функциональных возможностей пациентов, притом существенных различий в эффективности различных методов тренировок обнаружено не было [45,55].

Применение гидротерапии в исследованиях также способствовало выраженному уменьшению боли у пациентов с ФМ с сохранением эффекта в среднем в течение 14 недель. По результатам высококачественного обзора, в который вошли девять исследований с участием 395 испытуемых, иглоукалывание, добавленное к стандартной терапии ФМ, способствовало уменьшению боли на 30% [139]. Занятия тай-цзи, йогой, цигун или телесно-ориентированной терапией у пациентов с ФМ, по сравнению с различными контрольными группами (получавшими стандартное лечение и активными контрольными группами с занятиями аэробикой, лечебной физкультурой и растяжкой), также имели ряд позитивных эффектов: приводили к улучшению качества сна и уменьшению степени утомляемости.

В случае отсутствия положительного эффекта на фоне применения немедикаментозных воздействий последующие методы лечения (все они на основании проведенных экспертами EULAR мета-анализов были оценены как "слабо эффективные") должны быть направлены на коррекцию конкретных симптомов и жалоб пациента [135]. Так, применение фармакотерапии оправдано при сильной боли, нарушениях сна и сопутствующих психических расстройствах, требующих медикаментозной коррекции [140,141]. Ниже приводятся

лекарственные препараты, одобренные экспертами EULAR к применению у пациентов с ФМ.

- Амитриптилин в низких дозировках у пациентов с ФМ приводит к снижению интенсивности боли, степени утомляемости и улучшению качества сна. В исследованиях эффекты амитриптилина достигались за 6-8 недель терапии при использовании в дозировке 25 мг/сут [135].

- Противосудорожные препараты (прегабалин и габапентин). В исследованиях по эффективности прегабалина у пациентов с ФМ были получены следующие результаты: уменьшение боли на 30% по сравнению с плацебо, незначительный положительный эффект в отношении утомляемости и сна, а также отсутствие влияния на функциональную активность и инвалидизацию. Эффективная дозировка прегабалина составляет 300-600 мг/сут [9]. Изучение эффективности габапентина у 150 испытуемых показало выраженный эффект в отношении уменьшения боли (на 30%), слабый эффект в отношении коррекции нарушений сна и значительное влияние на функциональную активность пациентов с ФМ. Эффективность габапентина при ФМ требует уточнения, эксперты EULAR рекомендуют его применение при ФМ только в научно-исследовательских целях.

- Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и милнаципран) были широко изучены в отношении эффективности у пациентов с ФМ. По результатам крупнейшего обзора, включавшего данные по 2249 испытуемым, применение дулоксетина у пациентов с ФМ эффективнее, чем плацебо, снижало боль, при этом также получено, что при приеме 20-30 мг/сут существенного эффекта не наблюдалось и не было разницы между дозами 60 и 120 мг/сут. Сообщалось о незначительном влиянии дулоксетина на сон и функциональный статус и отсутствии влияния на усталость. В более позднем обзоре эффективности милнаципрана при ФМ у взрослых было отмечено, что препарат оказывал эффект примерно у 40% больных и обеспечивал умеренное (30%) обезболивание. Эффективные дозы составляли 100-200 мг. В настоящее время на территории РФ препарат не зарегистрирован.

- Трамадол - слабый опиоид с умеренной активностью ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. В ходе 13-недельного многоцентрового РКИ применение трамадола/парацетамола в дозах 37,5 мг/325 мг приводило к купированию боли при ФМ более эффективно (уменьшение на 30%), чем плацебо [45].

На данном этапе также может быть эффективной разработка мультимодальной программы реабилитации, в том числе для лиц с тяжелой инвалидизацией. В ряде исследований была отмечена эффективность многокомпонентной терапии (включающей как образовательную, психологическую, медикаментозную терапию, так и физические упражнения) в уменьшении боли и усталости сразу после лечения по сравнению с обычным лечением и обучением, однако эффекты были кратковременными [135].

Таким образом, фибромиалгия является довольно распространенным тяжелым заболеванием, имеющим большую медико-социальную значимость. Диагностика ФМ на сегодняшний день остается неудовлетворительной, особенно у пациентов с РЗ, о чём свидетельствует большой разброс показателей ее распространенности. Сложная клиническая картина и множество сопутствующих нарушений определяют значимое отрицательное влияние ФМ на КЖ. Сопутствуя РЗ, ФМ не только снижает КЖ, но также может оказывать влияние на показатели активности и эффективность терапии РЗ. Несмотря на высокую распространенность ФМ при РЗ, взаимоотношения между ФМ и РЗ остаются неясными: возникает ли ФМ как следствие РЗ, или развивается независимо от него? На примере одного из наиболее распространенных РЗ – ревматоидного артрита (РА), мы провели оценку влияния сопутствующей ФМ на показатели активности и КЖ пациентов с РА, а также установили особенности болевого синдрома при обоих заболеваниях и их сочетании.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

В исследовании приняли участие 127 пациентов. Они составили 3 группы: 1) пациенты с РА без ФМ (47 человек) – группа РА, 2) пациенты с РА и сопутствующей ФМ (55 человек) – группа РА+ФМ, 3) пациенты с ФМ без РЗ (25 человек) – группа ФМ. Набор пациентов осуществлялся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» из числа клинически сложных (имевших нетипичный характер болевого синдрома) пациентов, направленных ревматологом после предварительной оценки состояния на консультацию к неврологу, в период с февраля 2021 г. по октябрь 2023 г. в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения в исследование: 1) установленный диагноз *Ревматоидный артрит* в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 и/или *Фибромиалгия* согласно критериям ACR 2016; 2) возраст: 18-65 лет; 3) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Постановка диагноза РА по критериям ACR/EULAR 2010 требует соблюдения следующих условий:

- 1) наличия по меньшей мере одного припухшего сустава;
- 2) исключения других заболеваний, которые могут сопровождаться воспалительными изменениями суставов;
- 3) набора не менее 6 баллов из 10 возможных по 4 критериям, описывающим особенности картины болезни у данного пациента (Таблица 1) [142].

Таблица 1 - Критерии диагностики ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010

Критерии		Баллы
А	Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0—5 баллов)	
	1 крупный сустав	0
	2—10 крупных суставов	1
	1—3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2

Продолжение Таблицы 1

	4—10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
	>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В	Тесты на РФ и АЦЦП (0—3 балла, требуется как минимум 1 тест)	
	Отрицательны	0
	Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
	Высоко позитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С	Острофазовые показатели (0—1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
	Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
	Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
D	Длительность синовита (0—1 балл)	
	< 6 нед.	0
	≥ 6 нед.	1

Диагностические критерии фибромиалгии ACR 2016 включают в себя следующие условия:

- 1) генерализованная боль – боль, определяемая по крайней мере в 4 из 5 областей тела: осевой скелет (шейный отдел позвоночника, грудной отдел позвоночника или нижняя часть спины), плечевой пояс с верхней конечностью справа и слева, тазовый пояс с нижней конечностью справа и слева;
- 2) симптомы присутствуют на аналогичном уровне в течение по крайней мере 3 месяцев;
- 3) болевой индекс (БИ, WPI) ≥ 7 и балл по шкале тяжести симптомов (ШТС, SSS) ≥ 5 или WPI 4-6 и SSS ≥ 9 ;
- 4) диагноз фибромиалгии является достоверным независимо от других диагнозов. Диагноз фибромиалгии не исключает наличия других клинически значимых заболеваний [72].

Критерии невключения в исследование: 1) наличие воспалительного артрита другой этиологии (не РА); 2) наличие тяжелых соматических заболеваний (онкологических, заболеваний почек, печени и др.), хронических заболеваний в стадии декомпенсации (сахарный диабет и др.); 3) наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, не связанным с заболеванием суставов (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная

полинейропатия и др.); 4) наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников; 5) беременность, кормление грудью; 6) отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) на заседании от 25.11.2020 г., выписка из протокола заседания №33-20, а также комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, выписка из протокола заседания №20 от 17 декабря 2020 г. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Общие характеристики участников исследования представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Общие характеристики участников исследования

Параметры	Всего (n=127 чел.)	Пациенты с РА (n=102)		ФМ (n=25 чел.)
		РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	
Пол				
- мужчины	9 (7%)	3 (6,4%)	2 (3,6%)	4 (16%)
- женщины	118 (93%)	44 (93,6%)	53 (96,4%)	21 (84%)
Возраст (годы)				
Me [25; 75	47 [38; 56]	47 [38; 55]	50 [42,5; 59]	42 [34; 50]
перцентиль]	(19-65)	(19-65)	(20-65)	(19-63)
(min-max)				

2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование включало детальный сбор анамнеза жизни и заболевания пациентов. Обязательными к сбору сведениями анамнеза жизни были: семейное положение, наличие детей, уровень образования, занятость, наличие группы инвалидности, наличие вредных привычек, наличие в анамнезе физических и психологических травмирующих событий, наличие хронического болевого синдрома и ревматических заболеваний у родственников, наличие сопутствующих

заболеваний и расстройств. Анамнез заболевания включал в себя следующие обязательные пункты: время и обстоятельства дебюта болевого синдрома (БС) (дебют БС после физической или психологической травмы, дебют БС в детском возрасте и др.), клинические проявления БС (характер, интенсивность, длительность, течение и распространенность БС, факторы усиливающие и уменьшающие выраженность БС).

2.2.1. Клинико-ревматологическое обследование

Общеклиническое обследование пациентов проводилось врачами-ревматологами ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при их поступлении на стационарное лечение. Для анализа в рамках исследования были проанализированы истории болезней пациентов, содержащие информацию о результатах ревматологического осмотра, показателях активности РА у пациентов на момент текущей госпитализации и лабораторных показателях воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) (РФ и АЦЦП оценивались только в группах пациентов с РА).

Оценка активности заболевания у пациентов с РА осуществлялась согласно индексу DAS28, для расчета которого помимо лабораторного показателя (СОЭ в мм/ч) необходимы сведения о количестве болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28 (включая проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, плечевые, локтевые, коленные - Рисунок 2), а также оценка пациентом общего состояния своего здоровья (ОСЗ) по шкале от 0 до 100, где 100 соответствует наивысшей активности: $DAS28 = 0,56 * \sqrt{ЧБС} + 0,28 * \sqrt{ЧПС} + 0,70 * \ln COЭ + 0,014 * ОСЗ$ [142].

Показатели активности РА по индексу DAS28 интерпретировались следующим образом: высокая активность – DAS28 выше 5,1; умеренная активность – DAS28 в диапазоне от 3,2 до 5,1 (включительно); низкая активность – DAS28 в диапазоне от 2,6 до 3,2 (включительно); ремиссия – DAS28 ниже 2,6.

Клиническая картина, включающая нарушения чувствительности на ладонной стороне первого, второго, третьего и половины четвертого пальцев руки, сопровождающиеся жалобами на онемение, покалывания и боль в данной области, а также периодической слабостью флексии кисти, в совокупности с положительными тестами Тинеля (ощущение боли и «прохождения электрического тока» при постукивании в области проекции карпального канала) и Фовиля (болезненность при пассивном сгибании кисти пациента), расценивалась как проявление невропатии срединного нерва, вызванной его сдавлением в области запястного канала (синдром запястного канала).

Нарушения чувствительности, такие как парестезии, гипестезия, в мизинце и медиальной поверхности безымянного пальца руки с развитием слабости при отведении и приведении мизинца, усиливающиеся и сопровождающиеся болью при постукивании молоточком в области под медиальным надмыщелком плечевой кости и при форсированном пассивном сгибании руки в локтевом суставе определялись как признаки туннельной невропатии локтевого нерва в области кубитального канала. Наличие же чувствительных нарушений только в ладонной поверхности четвертого и пятого пальцев, в совокупности с гипотрофией мышц возвышения мизинца и межкостных мышц, приводящих к деформации кисти («когтистая лапа»), которые усиливаются и сопровождаются болью при давлении на гороховидную кость, расценивались как сдавление глубокой ветви локтевого нерва в канале Гийона.

Обнаружение нарушений чувствительности на тыльной стороне предплечья и кисти, а также в области первого и второго пальцев, в сочетании со слабостью или полным отсутствием разгибания кисти и пальцев (симптом «висячей кисти») расценивалось как признак туннельной невропатии лучевого нерва в подлоктевой области (синдром супинатора).

Клиническая картина, включающая нарушения чувствительности на наружной поверхности нижней части голени, тыльной поверхности стопы и пальцев (с первого по четвертый), в сочетании со слабостью разгибателей стопы и

пальцев ноги, указывала на компрессию малоберцового нерва в области головки малоберцовой кости, известную как синдром фибулярного канала.

Сенсорные нарушения (онемение, парестезии) и боль в подошвенной поверхности стопы и пальцах ноги, усугубляющиеся при ходьбе и других нагрузках, а также при давлении позади медиальной лодыжки, указывали на возможную компрессию большеберцового нерва (туннельный синдром канала Рише).

Обнаружение симметричных сенсорных нарушений (гипестезия по типу «носков» и «перчаток», дизестезии и др.), нарушений суставно-мышечного чувства и слабости мышц в дистальных отделах конечностей свидетельствует о проявлениях полиневропатии.

2.2.3. Оценка хронического болевого синдрома

ФМ диагностировалась согласно критериям ACR 2016 года, которые были подробно описаны ранее. Неотъемлемой частью упомянутых критериев диагностики ФМ является оценка степени распространенности боли и тяжести соматических симптомов с помощью подсчета болевого индекса (БИ, WPI) и шкалы тяжести симптомов (ШТС, SSS) соответственно. Вместе эти шкалы составляют разработанный Американской коллегией ревматологов (ACR) в 2011 году опросник диагностики ФМ (Fibromyalgia Survey Questionnaire, FSQ - Приложение В) [71].

Для расчета БИ (WPI) пациентам предлагалось указать, в каких конкретно из 19 областей тела (Рисунок 3) они испытывали боль в течение последней недели. Для каждой отмеченной области присваивался 1 балл, общий счет БИ может колебаться от 0 до 19.

В свою очередь, ШТС (SSS) состоит из 2 разделов. В первом разделе оценивались три симптома (утомляемость, нарушение сна, когнитивные нарушения), выраженность каждого из которых определялась пациентами за последнюю неделю баллами от 0 (отсутствие симптома) до 3 (тяжелые,

постоянные, длительные, жизнеугрожающие нарушения). Суммарно этот раздел ШТС может быть оценен от 0 до 9 баллов. Второй раздел оценивает наличие трех соматических симптомов за последние 6 месяцев: головная боль, боль и спазмы в нижней части живота, депрессия. За каждый из этих симптомов (при наличии) присваивался 1 балл. Таким образом, суммарная оценка по ШТС (SSS) колеблется от 0 до 12 баллов.

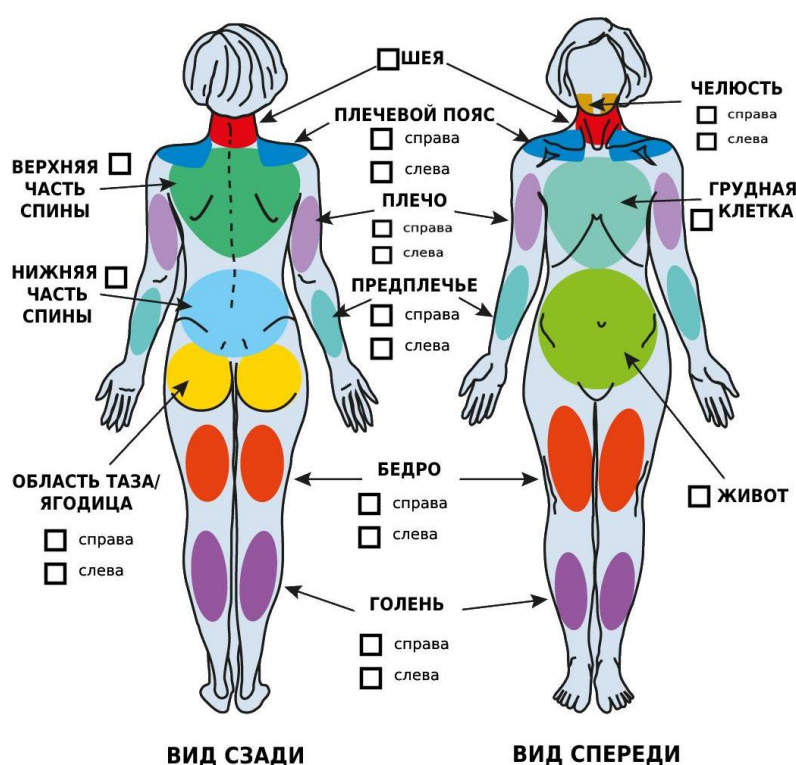


Рисунок 3 – Оценка распространенности болевого синдрома (болевого индекса – БИ, WPI)

Интенсивность болевого синдрома (БС) оценивалась по 10 см визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое.

Наличие симптомов центральной сенситизации (ЦС) определялось с помощью опросника центральной сенситизации (Central Sensitization Inventory, CSI – Приложение Г). Пороговым значением, указывающим на наличие симптомов ЦС, являлось 40 баллов. Общий балл по опроснику отражает степень выраженности ЦС: субклиническая (0-29 баллов), легкая (30-39 баллов), умеренная (40-49 баллов), тяжелая (50-59 баллов), экстремально тяжелая (60-100 баллов) [143]. Кроме того,

опросник CSI позволяет выявить наличие коморбидных расстройств, связанных с феноменом ЦС. Например, ответ на вопрос 4 указывает на наличие ночного и/или дневного бруксизма; вопросы 13 и 23 выявляют субъективные нарушения памяти и внимания, вопросы 11 и 21 - урологические симптомы (учащенное/болезненное мочеиспускание), а вопрос 22 - синдром беспокойных ног. Данные нарушения считались присутствующими при ответах «часто» или «всегда» на соответствующие вопросы. Русскоязычная версия опросника валидизирована в 2020 году [144].

Характер БС оценивался с помощью опросников нейропатической боли (НБ) - Pain DETECT и DN4.

- Опросник Pain DETECT (Приложение Д) включает шкалу ВАШ боли; 2 вопроса, позволяющих с помощью изображений оценить иррадиацию болевых ощущений и индивидуальные характеристики болевого синдрома; и 7 вопросов, оценивающих интенсивность сенсорных ощущений в диапазоне от «совсем нет» до «очень сильно» [145]. Выраженность каждого симптома оценивается в баллах, после чего вычисляется общий балл. Если общий балл составил от 0 до 12 баллов, вероятность наличия нейропатического компонента боли невысока (<15%); результат от 13 до 18 баллов считался неопределенным, однако, наличие нейропатического компонента боли возможно; значения от 19 до 38 баллов указывало на высокую вероятность наличия нейропатического компонента боли (>90%).

- Опросник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions - Приложение Е) буквально переводится как «4 вопроса о НБ». Опросник содержит 10 позиций, из которых: 1-7 оцениваются пациентом и связаны с качественными характеристиками боли (жжение, ощущение холода, покалывания и др.), 8-10 позиции требуют клинической оценки состояния пациента врачом и направлены на выявление гипестезии, гиперестезии и аллодинии. Для подтверждения нейропатического характера боли, необходимо получить 4 и более положительных ответа из 10 [146].

2.2.4. Оценка коморбидных расстройств

Наличие и выраженность наиболее частых коморбидных ФМ нарушений, таких как повышенная утомляемость, тревога, депрессия, нарушения сна и когнитивных функций, также оценивались с помощью анкетного исследования.

- Шкала степени утомляемости (Fatigue Severity Scale, FSS - Приложение Ж) была разработана для оценки инвалидизирующей усталости при рассеянном склерозе (РС) и системной красной волчанке (СКВ) и опубликована в 1989 году [147]. FSS оценивает физические, социальные или когнитивные последствия усталости [148]. Анкета представляет из себя самоопросник, состоящий из 9 вопросов, каждый из которых оценивается баллами от 1 до 7. Минимально возможный балл - 9, а самый высокий - 63. Чем выше балл, тем сильнее утомляемость и тем сильнее она влияет на деятельность человека. Точка отсечения в 27 баллов определяет наличие клинически выраженной утомляемости.

- Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS - Приложение И) предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии [149]. Шкала состоит из 14 утверждений, разделенных на две подшкалы (Т - «тревога» и Д – «депрессия»). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающих степень выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Общий балл по каждой подшкале может достигать 21. Результаты по шкале HADS интерпретировались следующим образом: 0-7 баллов указывали на отсутствие тревоги/депрессии, 8-10 баллов – на субклиническую тревогу/депрессию, а 11 баллов и выше – на клинически выраженную тревогу/депрессию. Шкала валидизирована в ходе многих исследований [150].

- Питтсбургский опросник для определения качества сна (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI - Приложение К) – это самостоятельный отчет-опросник, в котором оценивается качество сна за интервал времени в 1 месяц [151]. Опросник состоит из 19 отдельных элементов, отражающих разные аспекты сна. Эти 19

пунктов составляют 7 компонентов, каждый из которых оценивается в диапазоне 0-3, где 0 - нет трудностей, 3 - серьезные трудности. Оценка по всем 7 компонентам складывается для подсчета общего балла (от 0 до 21). Чем ниже общий балл, тем лучше качество сна, а если общий балл выше 5, это указывает на наличие проблем со сном. Надежность и валидность опросника продемонстрированы во многих исследованиях [152].

- Тест замены цифр символами (Digit Symbol Substitution Test, DSST - Приложение Л) позволяет оценить когнитивные функции - скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительную функцию и рабочую память и был апробирован при различных заболеваниях [153]. Тест включает в себя легенду, состоящую из 9 пар «цифра-символ». Испытуемым предлагалось вписать символы, соответствующие цифрам, в предложенную последовательность на листе бумаги в течение 90 секунд. Оценивалось общее количество правильно заполненных пар [154]. Средняя популяционная норма по данному тесту составляет $67,0 \pm 9,6$ верно заполненных пар символов.

2.2.5. Оценка качества жизни

Качество жизни пациентов было оценено с помощью опросника влияния фибромиалгии (FIQR), опросника влияния симптомов (SIQR) и опросника EuroQol-5D.

- Опросник влияния фибромиалгии (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQR - Приложение М) состоит из 21 вопроса, которые сгруппированы в 3 раздела (домена) [155]. Каждый вопрос требует числовой ранговой оценки (от 0 до 10) степени тяжести того или иного действия или симптома. Подсчет баллов происходит в несколько шагов: Шаг 1. Суммирование баллов по каждой из трех областей (доменов: функция, общая оценка и симптомы). Шаг 2. Разделение общего балла по домену 1 на три, разделение общего балла по домену 2 на один (то есть, он не меняется) и разделение общего балла по домену 3 на два. Шаг 3. Сложение трех результирующих по доменам,

чтобы получить общий балл по опроснику. Минимально возможное количество баллов по опроснику – 0, максимальное – 100. Опросник также позволяет оценить степень тяжести ФМ. С этой целью используются следующие градации результатов: <30 баллов – ремиссия, 30-45 баллов – низкая тяжесть ФМ, 46-65 баллов – средняя степень тяжести ФМ, >65 баллов – тяжелая ФМ [43]. В 2023 году валидизирована русскоязычная версия опросника [156].

- В группе пациентов без ФМ применялась специально разработанная для исследовательских целей модифицированная версия вышеупомянутого опросника – SIQR (Revised Symptom Impact Questionnaire, опросник влияния симптомов - Приложение Н), в которой слово «фибромиалгия» не упоминается и заменено терминами «заболевание»/ «состояние» [157]. Структура опросника и подсчет баллов идентичны FIQR.

- EuroQol-5D (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D - Приложение П) является одним из наиболее распространенных опросников для определения качества жизни [158]. Анкета включает в себя пять вопросов о субъективном восприятии пациентом своего физического и психического здоровья. Результаты анкетирования могут быть представлены в виде: (а) профиля здоровья (комбинация цифр), описываемого тремя уровнями выраженности проблем в пяти областях (подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия); (б) балльной оценки, полученной с помощью визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS; (в) индекса EQ-5D [159]. Русскоязычная версия опросника валидизирована в 2007 году [160].

2.3. Статистическая обработка данных

Для проверки нормальности распределения переменных использовался критерий Шапиро-Уилка. Количественные показатели, соответствующие нормальному распределению, сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных показателей при ненормальном распределении использовался критерий Манна-Уитни для независимых переменных (данные

представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) и минимального и максимального (Min–Max) значений). Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона, а в случаях, когда анализ проводился по небольшому количеству переменных (<5), использовали точный тест Фишера. Качественные показатели представлены в виде процентного отношения (n (%)). Корреляционный анализ проводился с применением методов корреляции Спирмена и Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы SPSS19.0.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнительная оценка показателей у пациентов с ревматоидным артритом при наличии фибромиалгии и без нее

3.1.1. Общие характеристики пациентов

В исследование были включены 102 пациента с РА (97 женщин и 5 мужчин), поступивших в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой для коррекции терапии. Набор пациентов осуществлялся из числа клинически сложных (в т.ч. имевших нетипичный характер болевого синдрома) пациентов, направленных после предварительной оценки состояния ревматологом на консультацию к неврологу. После неврологического осмотра и диагностики ФМ по критериям ACR 2016 года участники исследования были разделены на 2 группы: РА без ФМ (группа РА) – 47 человек и РА с сопутствующей ФМ (группа РА+ФМ) - 55 человек. Таким образом, частота ФМ при РА в когорте пациентов с высокой активностью заболевания по результатам настоящего исследования составила 53,9% (Рисунок 4).

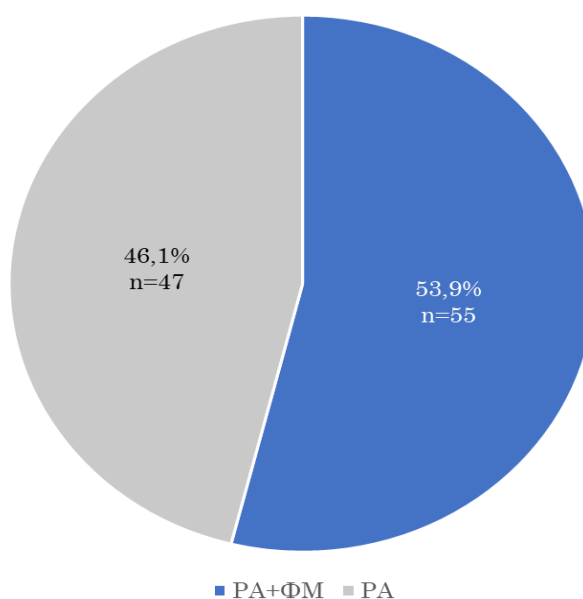


Рисунок 4 – Распространенность ФМ у пациентов с РА

Проводилась сравнительная оценка показателей в группах РА и РА+ФМ. Общие характеристики пациентов в группах РА и РА+ФМ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Общие характеристики групп

Параметры	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
Пол - мужчины - женщины	3 (6,4%) 44 (93,6%)	2 (3,6%) 53 (96,4%)	0,66
Возраст (годы) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	47 [38; 55] (19-65)	50 [42,5; 59] (20-65)	0,183
ИМТ Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	24,9 [21,9; 27,2] (16,9-35,3)	25,3 [23,3; 29,4] (16,5-40,4)	0,141
Длительность БС (годы) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	10 [5; 14,5] (1-37)	8 [5; 13] (1-49)	0,973
Терапия РА: - НПВП - БПВП - ГИВП	3 (6,4%) 22 (46,8%) 22 (46,8%)	2 (3,6%) 34 (61,8%) 19 (34,5%)	0,295

В группу РА (n=47) вошли 3 (6,4%) мужчин и 44 (93,6%) женщины; в группу РА+ФМ (n=55) – 2 (3,6%) мужчин и 53 (96,4%) женщины. Различий по соотношению мужчин и женщин в группах выявлено не было (p=0,66). Средний возраст пациентов в группе РА составил 47 [38; 55] лет, в группе РА+ФМ - 50 [42,5; 59] лет (p=0,183). Средний показатель ИМТ в группе РА был равным 24,9 [21,9; 27,2], а в группе РА+ФМ - 25,3 [23,3; 29,4] (p=0,141). Длительность болевого синдрома в группах также была сопоставима (10 [5; 14,5] и 8 [5; 13] лет соответственно, p=0,973).

По характеру получаемой патогенетической терапии РА пациенты в группах распределились следующим образом: 3 (6,4%) пациента из группы РА и 2 (3,6%) пациента из группы РА+ФМ не получали базисной терапии и принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные

противовоспалительные препараты (БПВП) принимали 22 (46,8%) пациента из группы РА и 34 (61,8%) пациента из группы РА+ФМ, а терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) получали 22 (46,8%) пациента из группы РА и 19 (34,5%) пациентов из группы РА+ФМ. Группы были сопоставимы по характеру получаемой терапии ($p=0,295$).

3.1.2. Связь фибромиалгии с активностью ревматоидного артрита

Клинико-лабораторные характеристики пациентов в группах РА и РА+ФМ представлены в Таблице 4. Были оценены следующие показатели: число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), СОЭ, СРБ, уровень ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП). При сравнительном анализе в группах не было выявлено достоверных различий ни по одному из перечисленных показателей.

Таблица 4 - Клинико-лабораторные характеристики пациентов

Параметры	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
СОЭ Ме [25; 75 перцентиль] (min-max)	17,5 [10,3; 40,3] (2-111)	17 [11; 27] (4-104)	0,956
СРБ Ме [25; 75 перцентиль] (min-max)	5,95 [1,63; 14,7] (0,2-82,6)	5,1 [1,8; 12,8] (0,2-80)	0,889
ЧБС Ме [25; 75 перцентиль] (min-max)	7,5 [4; 12,8] (1-24)	8 [6; 14] (2-28)	0,186
ЧПС Ме [25; 75 перцентиль] (min-max)	4 [2; 7,75] (0-13)	3 [1; 7,5] (0-19)	0,107
АЦЦП Ме [25; 75 перцентиль] (min-max)	182 [24,3; 786] (0,1-1000)	75,2 [5,9; 279] (0,1-1200)	0,191
РФ Ме [25; 75 перцентиль] (min-max)	72,1 [11,2; 342] (8,4-1110)	22,2 [10,6; 89,6] (8,4-2080)	0,065

Степень активности РА у пациентов рассчитывалась по индексу DAS28 (Таблица 5). Средний показатель активности в группе пациентов с РА составил 4,98 [4,07; 5,89] баллов, в группе РА+ФМ - 4,84 [4,01; 5,51] баллов, $p=0,451$. В группе РА у одного пациента (2,1%) была низкая активность РА, у 26 (54,7%) – умеренная

и у 20 (43,2%) – высокая. В группе РА+ФМ 4 человека (7,5%) имели низкую активность РА, 32 (58,5%) – умеренную и 19 (34%) – высокую. Минимальное значение индекса DAS28 среди всех пациентов было равным 2,84, и, следовательно, все участники исследования находились в активной фазе заболевания. Распределение пациентов в группах по степени активности РА значимо не различалось ($p=0,405$), что отражает отсутствие связи признаков ФМ с активностью воспалительного процесса у пациентов с РА в активной фазе заболевания.

Таблица 5 - Степень активности РА по индексу DAS28

Параметры	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
DAS28 Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	4,98 [4,07; 5,89] (3,2-7,31)	4,84 [4,01; 5,51] (2,84-7,38)	0,451
Низкая активность РА (n, %)	1 (2,1%)	4 (7,5%)	0,405
Умеренная активность РА (n, %)	26 (54,7%)	32 (58,5%)	
Высокая активность РА (n, %)	20 (43,2%)	19 (34%)	

3.1.3. Особенности болевого синдрома

Анализ особенностей болевого синдрома (БС) включал в себя оценку интенсивности и распространенности БС, а также выявление нейропатических дескрипторов боли (Таблица 6).

Интенсивность болевого синдрома у пациентов в обеих группах оценивалась по 10 см ВАШ в покое. Средние значения этого параметра в группах РА и РА+ФМ составили 4 [3; 6] см и 7 [5; 8] см соответственно ($p<0,001$). При этом клинически значимую боль (ВАШ >4 см) отмечали 22 (46,8%) пациента в группе РА и 44 (80%) пациента в группе РА+ФМ. Пациенты с ФМ достоверно чаще сообщали о клинически значимом болевом синдроме ($p<0,001$).

Таблица 6 - Особенности болевого синдрома

Параметры	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
Интенсивность БС по ВАШ Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	4 [3; 6] (1-10)	7 [5; 8] (2-10)	<0,001
ВАШ ≤4 (n, %)	25 (53,2%)	11 (20%)	<0,001
ВАШ >4 (n, %)	22 (46,8%)	44 (80%)	
БИ (WPI) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	4 [3;6] (0-15)	11 [9; 14] (7-19)	<0,001
ШТС (SSS) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	5 [4;7] (0-10)	8 [6; 9] (5-12)	<0,001
ТР Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	6 [2; 8] (0-12)	12 [8,5; 15] (3-18)	<0,001
CSI Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	39 [31; 46,5] (5-67)	50,5 [41; 60,5] (27-86)	<0,001
CSI <40 (n, %)	26 (55,3%)	19 (34,5%)	0,032
CSI ≥40 (n, %)	21 (44,7%)	36 (65,5%)	
PD Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	11 [7; 14] (1-23)	17 [10,3; 23] (1-30)	<0,001
Нет НБ (n, %)	28 (59,6%)	19 (34,5%)	<0,001
Возможная НБ (n, %)	15 (31,9%)	13 (23,6%)	
Высоковероятная НБ (n, %)	4 (8,5%)	23 (41,8%)	
DN4 Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	2 [1; 3] (0-7)	4 [2; 6] (0-9)	0,001

Средние значения по болевому индексу (БИ, WPI) и шкале тяжести симптомов (ШТС, SSS), которые являются основной частью действующих критериев диагностики ФМ (критерии ACR 2016 г.), достоверно различались в группах РА и РА+ФМ. Так, болевой индекс (БИ, WPI), позволяющий оценить распространенность боли, составил 4 [3;6] балла в группе РА и 11 [9; 14] баллов в группе РА+ФМ, ($p<0,001$). Для оценки распространенности БС также проводилось тестирование болезненных точек (tender points, ТР), которые ранее являлись основным критерием диагностики ФМ (критерии ACR 1990). Из 18 тестируемых

зон в группе РА пациенты отмечали болезненность в среднем в 6 [2; 8] точках, а в группе РА+ФМ - в 12 [8,5; 15] точках, $p<0,001$.

Болевой синдром при ФМ сопровождается множеством неболевых феноменов, представление о наличии и выраженности которых могут дать шкала тяжести симптомов (ШТС, SSS) и опросник центральной сенситизации (CSI). По ШТС (SSS) пациенты группы РА набрали 5 [4;7] баллов, а пациенты группы РА+ФМ - 8 [6; 9] баллов ($p<0,001$). По опроснику CSI пациентами было набрано в среднем 39 [31; 46,5] и 50,5 [41; 60,5] баллов в группах РА и РА+ФМ соответственно, $p<0,001$. Наличие симптомов центральной сенситизации (40 и более баллов по опроснику CSI) выявлено у 21 (44,7%) пациента с РА без ФМ и у 36 (65,5%) пациентов с РА и ФМ. Частота выявления симптомов ЦС в группе РА+ФМ была достоверно выше ($p=0,032$).

Характер боли у обследованных пациентов оценивался по опросникам DN4 и PainDetect (PD). Средняя оценка по опроснику DN4 составила 2 [1; 3] и 4 [2; 6] балла ($p=0,001$), а по опроснику PD - 11 [7; 14] и 17 [10,3; 23] баллов ($p<0,001$) в группах РА и РА+ФМ соответственно. Анализ результатов по опроснику PD показал следующее: 28 (59,6%) пациентов из группы РА и 19 (34,5%) пациентов из группы РА+ФМ не имели признаков нейропатической боли (НБ), 15 (31,9%) пациентов из группы РА и 13 (23,6%) пациентов из группы РА+ФМ - возможно имели НБ, а 4 (8,5%) пациентов из группы РА и 23 (41,8%) пациентов из группы РА+ФМ имела высоковаероятная НБ. Пациенты из группы РА+ФМ чаще сообщали о нейропатическом характере БС ($p<0,001$).

3.1.4. Поражение соматосенсорной нервной системы

По результатам клинического неврологического осмотра у пациентов были выявлены следующие поражения соматосенсорной нервной системы (СНС): полиневропатии (ПНП), туннельные синдромы (ТС) и их сочетание. Не имели поражений соматосенсорной нервной системы 26 (55,3%) пациентов из группы РА и 25 (45,5%) пациентов из группы РА+ФМ, туннельные синдромы были

диагностированы у 7 (14,9%) и 11 (20%) пациентов соответственно, полиневропатии – у 12 (25,5%) и 12 (21,8%) пациентов соответственно, а сочетание туннельных синдромов и полиневропатии было выявлено у 2 (4,3%) и 7 (12,7%) пациентов соответственно (Таблица 7). Поражение соматосенсорной нервной системы было одинаково представлено в обеих группах ($p=0,380$).

Таблица 7 - Варианты поражений СНС в группах РА и РА+ФМ

Поражение СНС	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
Нет нарушений	26 (55,3%)	25 (45,5%)	0,380
Туннельный синдром (ТС)	7 (14,9%)	11 (20%)	
Полинейропатия (ПНП)	12 (25,5%)	12 (21,8%)	
ТС+ПНП	2 (4,3%)	7 (12,7%)	

Клинико-неврологические проявления полиневропатии (ПНП) в группе РА были выявлены у 14 пациентов (29,7%) и были представлены в виде сенсорной ПНП верхних конечностей (2 случая - 4,25%), сенсорной ПНП нижних конечностей (4 случая - 8,5%), сенсорной ПНП верхних и нижних конечностей (3 случая – 6,4%), сенсомоторной ПНП верхних конечностей (2 случая - 4,25%), сенсомоторной ПНП нижних конечностей (1 случай – 2,1%), сенсомоторной ПНП верхних и нижних конечностей (2 случая - 4,25%). У двоих пациентов ПНП сочеталась с туннельными синдромами: метатарзальной невропатией (неврома Мортонa) и синдромом карпального канала (4,3%). Вместе с тем, в данной группе синдром карпального канала был диагностирован в 5 случаях (10,6%), синдром фибулярного канала – в 3 случаях (6,4%), синдром кубитального канала – в 1 случае (2,1%), синдром тарзального канала – в 1 случае (2,1%). У двоих пациентов синдром карпального

канала сочетался с синдромом фибулярного канала (4,25%). Частота выявления тех или иных поражений СНС представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Поражения СНС

Тип поражения СНС		Всего (n=102 чел.) n (%)	РА (n=47 чел.) n (%)	РА+ФМ (n=55 чел.) n (%)
ПНП	сенсорная ПНП верхних конечностей	3 (2,9%)	2 (4,25%)	1 (1,8%)
	сенсорная ПНП нижних конечностей	6 (5,9%)	4 (8,5%)	2 (3,6%)
	сенсорная ПНП верхних и нижних конечностей	8 (7,8%)	3 (6,4%)	5 (9%)
	сенсомоторная ПНП верхних конечностей	6 (5,9%)	3 (6,4%)	3 (5,5%)
	сенсомоторная ПНП нижних конечностей	1 (0,98%)	1 (2,1%)	-
	сенсомоторная ПНП верхних и нижних конечностей	4 (3,9%)	2 (4,25%)	2 (3,6%)
ТС	синдром карпального канала	19 (18,6%)	5 (10,6%)	14 (25,5%)
	синдром фибулярного канала	8 (7,8%)	3 (6,4%)	5 (9%)
	синдром кубитального канала	5 (4,9%)	1 (2,1%)	4 (7,3%)
	синдром тарзального канала	2 (1,96%)	1 (2,1%)	1 (1,8%)
	метатарзальная невропатия (неврома Мортона)	1 (0,98%)	1 (2,1%)	-

В группе РА+ФМ полиневропатии выявлены у 19 пациентов (34,5%). Из них сенсорная ПНП верхних конечностей у 1 пациента (1,8%), сенсорная ПНП нижних конечностей у 2 пациентов (3,6%), сенсорная ПНП верхних и нижних конечностей у 4 пациентов (7,3%), сенсомоторная ПНП верхних конечностей у 2 пациентов (3,6%), сенсомоторная ПНП верхних и нижних конечностей у 2 пациентов (3,6%), сенсомоторная ПНП верхних конечностей в сочетании с сенсорной ПНП нижних

конечностей у 1 пациента (1,8%). У 7 пациентов ПНП сочеталась с одним или двумя туннельными синдромами: синдромом запястного канала (5 случаев - 9%), синдромом кубитального канала (3 случая – 5,4%), синдромом тарзального канала (1 случай – 1,8%). Синдром запястного канала вне сочетаний с другими туннельными синдромами и ПНП был выявлен у 4 пациентов (7,2%), и также был выявлен в сочетании с синдромом тарзального канала у 2 пациентов (3,6%) и в сочетании с синдромом фибулярного канала у 3 пациента (5,4%). Помимо названных сочетаний синдром фибулярного канала был диагностирован 2 пациентам (3,6%), в том числе (у одного из них) в сочетании с синдромом кубитального канала (1,8%).

3.1.5. Коморбидные нарушения

Анализ коморбидных нарушений в группах проводился с учетом детальной оценки результатов по шкале тяжести симптомов (ШТС) и опроснику ЦС (CSI).

ШТС позволяет оценить частоту и выраженность усталости, проблем с мышлением, сном, а также наличие у пациентов болей/спазмов внизу живота, головной боли и симптомов депрессии. Сравнительный анализ частоты встречаемости вышеуказанных нарушений по ШТС в группах РА и РА+ФМ представлен в Таблице 9.

Таблица 9 – Коморбидные нарушения по ШТС в группах РА и РА+ФМ

Симптомы по ШТС	Варианты ответов	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55чел.)	p
Усталость	Нет проблем	7 (14,9%)	1 (1,8%)	<0,001
	Легкая	13 (27,7%)	6 (10,9%)	
	Умеренная	23 (48,9%)	27 (49,1%)	
	Серьезная	4 (8,5%)	21 (38,2%)	
Проблемы с мышлением и запоминанием	Нет проблем	21 (44,7%)	12 (21,8%)	0,026
	Легкие	16 (34%)	17 (30,9%)	
	Умеренные	6 (12,8%)	18 (32,7%)	
	Серьезные	4 (8,5%)	8 (14,5%)	

Продолжение Таблицы 9

Непродуктивный сон	Нет проблем	11 (23,4%)	2 (3,6%)	<0,001
	Легкие нарушения сна	17 (36,2%)	11 (20%)	
	Умеренные	14 (29,8%)	27 (49,1%)	
	Серьезные	5 (10,6%)	15 (27,3%)	
Боли /спазмы внизу живота	Нет/ не было	28 (59,6%)	18 (32,7%)	0,007
	Есть/ были	19 (40,4%)	37 (67,3%)	
Депрессия	Нет/ не было	29 (61,7%)	26 (47,3%)	0,145
	Есть/ была	18 (38,3%)	29 (52,7%)	
Головная боль	Нет/ не было	11 (23,4%)	6 (10,9%)	0,091
	Есть/ была	36 (76,6%)	49 (89,1%)	
Примечание: Степень выраженности усталости, нарушений памяти и сна оценивалась пациентами за последние 7 дней, наличие болей в животе, депрессии и головных болей – за последние 6 месяцев.				

Наглядно распределение пациентов в группах по наличию и выраженности коморбидных нарушений на основании результатов ШТС представлено на Рисунке 5.

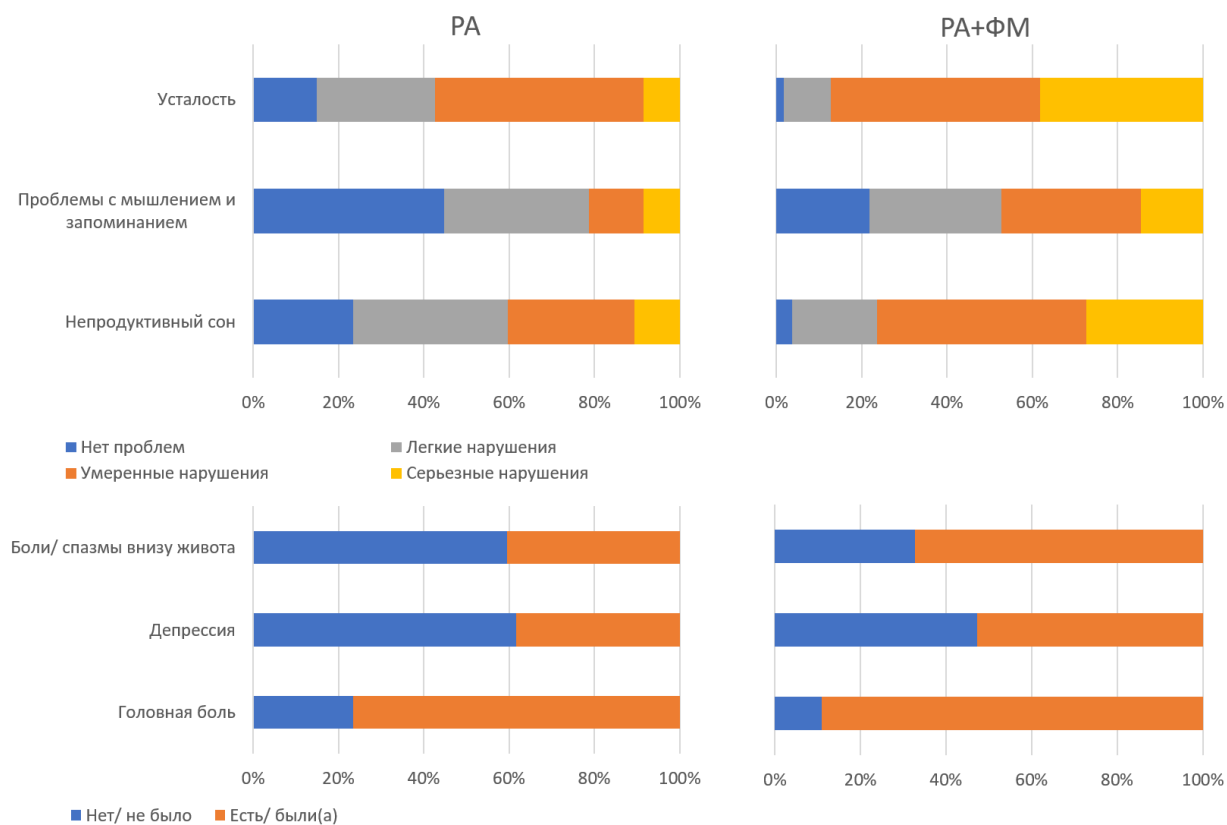


Рисунок 5 - Коморбидные нарушения по ШТС в группах РА и РА+ФМ

Пациенты группы ФМ чаще сообщали о более выраженной усталости ($p<0,001$), проблемах с мышлением и запоминанием ($p=0,026$), наличии умеренных и серьезных проблем со сном ($p<0,001$) и болей/спазмов внизу живота ($p=0,007$).

Сравнительный анализ частоты встречаемости симптомов ЦС по опроснику CSI в группах РА и РА+ФМ представлен в Таблице 10.

Таблица 10 – Коморбидные нарушения по опроснику CSI в группах РА и РА+ФМ

Пункты опросника CSI	Наличие симптомов ЦС	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
1 Я испытываю усталость и отсутствие чувства отдыха при пробуждении	нет	32 (68,1%)	24 (43,6%)	0,017
	есть	15 (31,9%)	31 (56,4%)	
2 Мои мышцы напряжены и болят	нет	34 (72,3%)	14 (25,5%)	<0,001
	есть	13 (27,7%)	41 (74,5%)	
3 У меня бывают приступы тревоги	нет	40 (85,1%)	38 (69,1%)	0,073
	есть	7 (14,9%)	17 (30,9%)	
4 Я стискиваю зубы или скрежещу ими	нет	45 (95,7%)	49 (89,1%)	0,267
	есть	2 (4,3%)	6 (10,9%)	
5 У меня регулярно бывает диарея и/или запор	нет	45 (95,7%)	45 (81,8%)	0,050
	есть	2 (4,3%)	10 (18,2%)	
6 Мне нужна помощь при выполнении ежедневных дел	нет	37 (78,7%)	33 (60%)	0,061
	есть	10 (21,3%)	22 (40%)	
7 Меня раздражает яркий свет	нет	40 (85,1%)	44 (80%)	0,551
	есть	7 (14,9%)	11 (20%)	
8 Во время физической активности я очень быстро устаю	нет	24 (51,1%)	14 (25,5%)	0,013
	есть	23 (48,9%)	41 (74,5%)	
9 У меня болит все тело	нет	40 (85,1%)	21 (38,2%)	<0,001
	есть	7 (14,9%)	34 (61,8%)	
10 У меня бывает головная боль	нет	34 (72,3%)	23 (41,8%)	0,003
	есть	13 (27,7%)	32 (58,2%)	
11 У меня чувство дискомфорта в области мочевого пузыря и/или жжение при мочеиспускании	нет	45 (95,7%)	45 (81,8%)	0,050
	есть	2 (4,3%)	10 (18,2%)	
12 Я плохо сплю	нет	31 (66%)	25 (45,5%)	0,049
	есть	16 (34%)	30 (54,5%)	
13 Мне сложно концентрировать внимание	нет	41 (87,2%)	44 (80%)	0,373
	есть	6 (12,8%)	11 (20%)	
14 У меня проблемы с кожей: сухость, зуд или сыпь	нет	34 (72,3%)	30 (54,5%)	0,072
	есть	13 (27,7%)	25 (45,5%)	
15 Во время стресса мое физическое самочувствие ухудшается	нет	21 (44,7%)	16 (29,1%)	0,100
	есть	26 (55,3%)	39 (70,9%)	
16 Я ощущаю грусть и депрессию	нет	38 (80,9%)	37 (67,3%)	0,138
	есть	9 (19,1%)	18 (32,7%)	
17 У меня мало энергии	нет	23 (48,9%)	25 (45,5%)	0,751
	есть	24 (51,1%)	30 (54,5%)	

Продолжение Таблицы 10

18 У меня напряжены мышцы на шее и в плечах	нет	24 (51,1%)	12 (21,8%)	0,003
	есть	23 (48,9%)	43 (78,2%)	
19 Я испытываю боль в области челюсти	нет	43 (91,5%)	48 (87,3%)	0,523
	есть	4 (8,5%)	7 (12,7%)	
20 Некоторые запахи, например, запах духов, вызывают у меня тошноту и головокружение	нет	36 (76,6%)	42 (76,4%)	0,954
	есть	11 (23,4%)	13 (23,6%)	
21 У меня частые позывы к мочеиспусканию	нет	40 (85,1%)	39 (70,9%)	0,117
	есть	7 (14,9%)	16 (29,1%)	
22 Я испытываю дискомфорт и беспокойство в ногах, когда я вечером ложусь спать	нет	24 (51,1%)	13 (23,6%)	0,007
	есть	23 (48,9%)	42 (76,4%)	
23 Мне сложно запоминать многие вещи	нет	38 (80,9%)	37 (67,3%)	0,138
	есть	9 (19,1%)	18 (32,7%)	
24 В детстве я переносил травмы	нет	46 (97,9%)	48 (87,3%)	0,059
	есть	1 (2,1%)	7 (12,7%)	
25 Я испытываю боль в области таза	нет	36 (76,6%)	24 (43,6%)	0,001
	есть	11 (23,4%)	31 (56,4%)	
Примечание: Отсутствие симптома определялось при ответах «никогда», «редко», «иногда». Наличие симптома - при ответах «часто» и «всегда».				

Графики, демонстрирующие частоту выявления симптомов ЦС по пунктам опросника CSI у пациентов в группах РА и РА+ФМ, представлены на Рисунке 6.



Рисунок 6 - Наличие симптомов ЦС у пациентов в группах РА и РА+ФМ

По сравнению с группой РА, пациенты из группы РА+ФМ сообщали о более выраженных проблемах со сном (пункты 1 ($p=0,017$) и 12 ($p=0,049$), повышенной утомляемости (пункт 8 - $p=0,013$), болях и напряжении в мышцах и теле (пункты 2 ($p<0,001$), 9 ($p<0,001$) и 18 ($p=0,003$), наличии тазовых нарушений (пункты 11 ($p=0,05$) и 25 ($p=0,001$), симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК) (пункт 5 – $p=0,05$), частых головных болях (пункт 10 – $p=0,003$), а также симптомах синдрома беспокойных ног (пункт 22 – $p=0,007$).

Сравнительная оценка результатов анкетирования в группах на предмет представленности и выраженности коморбидных аффективных, астенических, когнитивных нарушений и расстройств сна по целевым опросникам представлена в Таблице 11.

Таблица 11 - Коморбидные нарушения в группах РА и РА+ФМ

Параметры	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
FSS Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	43 [30,5; 52,5] (4-63)	48,5 [40,3; 57,8] (17-63)	0,011
FSS <27 (n, %)	8 (17%)	2 (3,6%)	0,091
FSS ≥27 (n, %)	39 (83%)	53 (96,4%)	
HADS-T Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	7 [3,5; 10] (0-18)	10 [8; 12] (0-20)	0,001
Нет признаков тревоги (n, %)	27 (57,5%)	10 (18,2%)	<0,001
Субклиническая тревога (n, %)	9 (19,1%)	20 (36,4%)	
Клинически выраженная тревога (n, %)	11 (23,4%)	25 (45,4%)	
HADS-D Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	6 [4; 9] (0-14)	9 [6; 11] (1-19)	0,008
Нет признаков депрессии (n, %)	26 (55,3%)	25 (45,4%)	0,180
Субклиническая депрессия (n, %)	15 (31,9%)	15 (27,3%)	
Клинически выраженная депрессия (n, %)	6 (12,8%)	15 (27,3%)	
PSQI Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	7 [4; 11] (1-16)	11,5 [8; 15] (2-19)	<0,001
PSQI <5 (n, %)	16 (34%)	6 (10,9%)	0,002
PSQI ≥5 (n, %)	31 (66%)	49 (89,1%)	

Продолжение Таблицы 11

DSST Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	33,5 [28; 42,5] (20-62)	30 [25,3; 36,5] (19-49)	0,058
--	----------------------------	----------------------------	-------

Оценка степени утомляемости пациентов по опроснику FSS выявила значимые различия средних показателей. По данному параметру в группах РА и РА+ФМ было набрано 43 [30,5; 52,5] и 48,5 [40,3; 57,8] баллов соответственно, $p=0,011$. Не имели признаков астении (набрали менее 27 баллов по опроснику FSS) 8 пациентов (17%) из группы РА и 2 пациента (3,6%) из группы РА+ФМ, тогда как оценку в 27 и более баллов по опроснику FSS набрали 39 пациентов (83%) с РА и 53 пациента (96,4%) с РА и ФМ ($p=0,091$). Утомляемость была широко представлена в обеих группах, и, вероятно, была ассоциирована как с наличием аутоиммунного воспаления при РА, так и дисфункциональными изменениями при ФМ.

Наличие признаков тревоги и депрессии оценивалось по шкале HADS. Средние показатели по подшкале «тревоги» составили 7 [3,5; 10] и 10 [8; 12] баллов в группах с РА и РА+ФМ, соответственно ($p=0,001$). При этом, не имели признаков тревоги ($HADS < 8$) 27 (57,5%) пациентов в группе РА и 10 (18,2%) пациентов в группе РА+ФМ, субклиническая тревога ($HADS 8-10$) выявлялась у 9 (19,1%) пациентов в группе РА и 20 (36,4%) пациентов в группе РА+ФМ, а признаки клинически выраженной тревоги ($HADS > 10$) – у 11 (23,4%) пациентов в группе РА и 25 (45,4%) пациентов в группе РА+ФМ ($p < 0,001$). Таким образом, пациенты с коморбидной ФМ чаще сообщали о симптомах тревоги.

Средние показатели по подшкале «депрессии» были равны 6 [4; 9] и 9 [6; 11] баллам в группах РА и РА+ФМ и также значимо различались ($p=0,008$). Однако, по представленности признаков депрессии различий в сравниваемых группах выявлено не было: не имели признаков депрессии ($HADS < 8$) 26 (55,3%) пациентов из группы РА и 25 (45,4%) пациентов из группы РА+ФМ, субклиническая депрессия ($HADS 8-10$) выявлялась у 15 (31,9%) пациентов из группы РА и 15 (27,3%) пациентов из группы РА+ФМ, а клинически выраженная депрессия

(HADS>10) – у 6 (12,8%) пациентов из группы РА и 15 (27,3%) пациентов из группы РА+ФМ ($p=0,180$).

Средний показатель качества сна, согласно Питтсбургскому опроснику (PSQI), составил 7 [4; 11] в группе РА и 11,5 [8; 15] в группе РА+ФМ, $p<0,001$. Нарушения сна достоверно чаще выявлялись у пациентов с коморбидной ФМ: снижение качества сна (более 5 баллов по PSQI) диагностировано у 31 пациент (66%) из группы РА и 49 пациентов (89%) из группы РА+ФМ ($p=0,002$).

По результатам теста замены цифр символами (DSST) пациентами в группе РА было набрано 33,5 [28; 42,5] баллов, а в группе РА+ФМ - 30 [25,3; 36,5] баллов ($p=0,058$). Несмотря на отсутствие значимых статистических различий по данному параметру, следует заметить, что показатели теста DSST в обеих группах были в 2 раза ниже в сравнении с популяционной нормой ($67,0\pm9,6$ баллов), а при наличии ФМ у пациентов с РА они оказались ещё более низкими.

3.1.6. Влияние фибромиалгии на качество жизни пациентов с ревматоидным артритом

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивалось по опроснику здоровья (EQ-5D) и пересмотренному опроснику влияния фибромиалгии (FIQR, пациентами без ФМ заполнялась его модифицированная версия – SIQR – опросник влияния симптомов) (Таблица 12).

Таблица 12 - Качество жизни пациентов в группах РА и РА+ФМ

Параметры	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
EQ-5D Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	0,59 [0,52; 0,69] (-0,02-1)	0,52 [0,19; 0,59] (-0,07-0,73)	0,018
EQ-5D-VAS Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	62,5 [50; 70] (10-90)	40 [35; 50] (20-80)	<0,001
FIQR/SIQR Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	37,5 [16,9; 47,3] (1-87,7)	55 [40,5; 69,5] (8,5-96)	<0,001

Анализ данных показал достоверно более низкие показатели КЖ у пациентов с РА и коморбидной ФМ по сравнению с пациентами с РА без ФМ. Индекс EQ-5D в группе РА был равным 0,59 [0,52; 0,69], а в группе РА+ФМ - 0,52 [0,19; 0,59] ($p=0,018$); средний показатель по EQ-5D (VAS) составил 62,5 [50; 70] и 40 [35; 50] мм соответственно ($p<0,001$). По опроснику FIQR/SIQR были получены следующие результаты: 37,5 [16,9; 47,3] баллов в группе РА и 55 [40,5; 69,5] баллов в группе РА+ФМ ($p<0,001$).

Более 65 баллов по опроснику FIQR/SIQR определяют как выраженное влияние симптомов на состояние пациентов, определяющее тяжелое снижение их КЖ. Проанализировав эти данные, мы установили отношение шансов тяжелого нарушения КЖ в исследованных группах (Таблица 13).

Таблица 13 – Отношение шансов тяжелого нарушения КЖ в группах РА и РА+ФМ

Параметры	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	Отношение шансов (OR)
FIQR/SIQR ≤ 65 баллов	43 (91,5%)	38 (69,1%)	4,81
FIQR/SIQR > 65 баллов	4 (8,5%)	17 (30,9%)	

В группе РА по опроснику FIQR/SIQR больше 65 баллов набрали 4 пациента (8,5%), а в группе РА+ФМ – 17 пациентов (30,9%). Статистический анализ определил отношение шансов (OR) тяжелого нарушения КЖ при сравнении этих групп в 4,81, то есть риск тяжелого нарушения качества жизни в группе РА+ФМ был почти в 5 раз выше, чем в группе РА.

Детальный анализ ответов пациентов на вопросы опросника EQ-5D (Таблица 14) продемонстрировал достоверные различия в группах РА и РА+ФМ по наличию проблем с самообслуживанием и степени выраженности болевого синдрома ($p=0,01$ и $p=0,05$ соответственно). Пациенты с коморбидной ФМ испытывали сложности при уходе за собой и сообщали о более интенсивном болевом синдроме.

Таблица 14 - Пункты опросника EQ-5D в группах РА и РА+ФМ

Пункт опросника EQ-5D	Варианты ответов	РА (n=47 чел.)	РА+ФМ (n=55 чел.)	p
1 Подвижность	1 – нет трудностей при ходьбе	7 (14,9%)	6 (10,9%)	0,521
	2 – некоторые трудности	39 (83%)	49 (89,1%)	
	3 – прикован к постели	1 (2,1%)	-	
2 Уход за собой	1 – нет трудностей	26 (55,3%)	16 (29,1%)	0,010
	2 – некоторые трудности	21 (44,7%)	39 (70,9%)	
3 Повседневная деятельность	1 – нет трудностей	12 (25,5%)	5 (9,1%)	0,069
	2 – некоторые трудности	34 (72,3%)	46 (83,6%)	
	3 – не в состоянии заниматься привычной деятельностью	1 (2,1%)	4 (7,3%)	
4 Боль/ дискомфорт	1 – нет боли или дискомфорта	3 (6,4%)	-	0,050
	2 – умеренные	40 (85,1%)	43 (78,2%)	
	3 – крайне сильные	4 (8,5%)	12 (21,8%)	
5 Тревога/ депрессия	1 – не испытываю тревоги/депрессии	20 (42,6%)	15 (27,3%)	0,163
	2 – умеренные	24 (51,1%)	39 (70,9%)	
	3 – крайне сильные	3 (6,4%)	1 (1,8%)	

Корреляционный анализ. Мы оценили корреляции характеристик болевого синдрома и выраженности коморбидных нарушений с оценкой КЖ. Корреляционный анализ выявил достоверные связи индекса EQ-5D с интенсивностью БС по ВАШ (-0,316, $p=0,031$ и -0,584, $p<0,001$), представленностью симптомов ЦС (опросник CSI) (-0,321, $p=0,028$ и -0,392, $p=0,008$), нейропатическими дескрипторами боли (опросник PainDetect) (-0,306, $p=0,036$ и -0,528, $p<0,001$) и утомляемостью (опросник FSS) (-0,341, $p=0,019$ и -0,365, $p=0,014$) в группах пациентов с РА и РА+ФМ соответственно. В группе РА+ФМ также выявлена связь КЖ с числом болезненных суставов (ЧБС) (-0,448, $p=0,003$) и показателями по опроснику DN4 (опросник нейропатической боли) (-0,581, $p=0,003$). Следует заметить, что, как в группе с РА и коморбидной ФМ, так и в группе РА без ФМ не было получено значимых корреляций показателей КЖ с

активностью заболевания по индексу DAS28. Графики значимых корреляций параметров с показателями КЖ по индексу EQ-5D в группах РА и РА+ФМ (диаграммы рассеяния) представлены в Рисунках 7 и 8 соответственно.

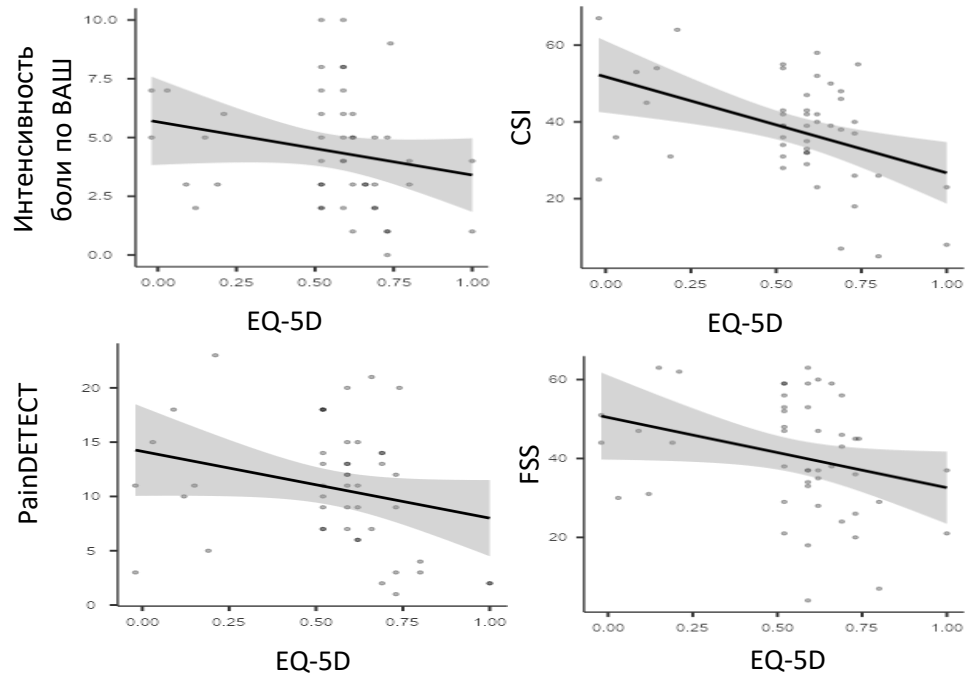


Рисунок 7 – Значимые корреляции индекса EQ-5D в группе РА

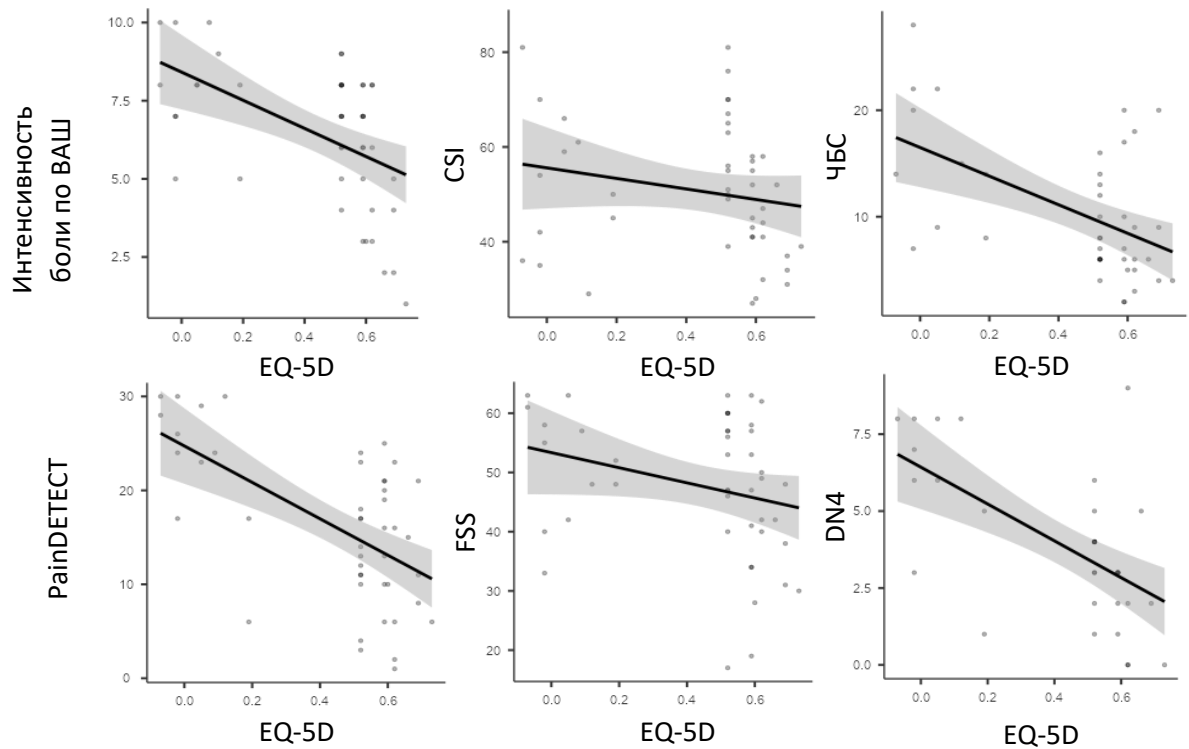


Рисунок 8 – Значимые корреляции индекса EQ-5D в группе РА+ФМ

3.2. Особенности фибромиалгии при ревматоидном артрите в сравнении с фибромиалгией без ревматического заболевания

3.2.1. Клинические и социально-демографические особенности пациентов

Для оценки клинических и социально-демографических особенностей ФМ у пациентов с РА в исследование были набраны пациенты с ФМ без ревматического заболевания (РЗ), составившие группу из 25 человек (группа ФМ).

При сравнительной оценке общих характеристик групп (Таблица 15) не выявлено значимых различий по соотношению мужчин и женщин (в группу ФМ вошли 25 человек - 4 (16%) мужчин и 21 (84%) женщина): в обеих группах преобладали женщины ($p=0,073$). Группы также были сопоставимы по параметрам ИМТ (при среднем показателе ИМТ в группе ФМ равном 25,9 [22; 30,7], $p=0,762$) и длительности БС (при средней длительности БС в группе ФМ 11 [7; 17] лет, $p=0,311$). Однако, средний возраст пациентов в группе ФМ оказался достоверно меньше по сравнению с группой РА+ФМ (42 [34; 50] и 50 [42,5; 59] лет соответственно, $p=0,014$).

Таблица 15 - Общие и клинико-лабораторные характеристики групп РА+ФМ и ФМ

Параметры	РА+ФМ (n=55 чел.)	ФМ (n=25 чел.)	p
Пол			
- мужчины	2 (3,6%)	4 (16%)	0,073
- женщины	53 (96,4%)	21 (84%)	
Возраст (годы) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	50 [42,5; 59] (20-65)	42 [34; 50] (19-63)	0,014
ИМТ Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	25,3 [23,3; 29,4] (16,5-40,4)	25,9 [22; 30,7] (19-37,2)	0,762
Длительность БС (годы) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	8 [5; 13] (1-49)	11 [7; 17] (1-43)	0,311
СОЭ Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	17 [11; 27] (4-104)	10 [5; 19] (2-34)	0,013

Продолжение Таблицы 15

СРБ Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	5,1 [1,8; 12,8] (0,2-80)	0,89 [0,5; 1,82] (0,03-10,3)	<0,001
ЧБС Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	8 [6; 14] (2-28)	6,5 [4; 10,3] (1-28)	0,222
ЧПС Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	3 [1; 7,5] (0-19)	0 (0-1)	<0,001

Как и следовало ожидать, в группе ФМ без РЗ, в отличие от группы РА+ФМ, выявлены более низкие показатели СОЭ (10 [5; 19] и 17 [11; 27] мм/час соответственно, $p=0,013$), СРБ (0,89 [0,5; 1,82] и 5,1 [1,8; 12,8] мг/мл соответственно, $p<0,001$) и числа припухших суставов (ЧПС) (0 vs. 3 [1; 7,5] соответственно, $p<0,001$) (Таблица 15). Однако, несмотря на отсутствие объективных признаков воспаления и повреждения тканей, у пациентов группы ФМ число болезненных суставов (ЧБС) оказалось сопоставимым с таковым показателем у пациентов с РА и коморбидной ФМ (6,5 [4; 10,3] и 8 [6; 14] соответственно, $p=0,222$).

3.2.2. Особенности болевого синдрома

В отличие от данных, полученных при сравнении групп РА и РА+ФМ (Таблица 6), при оценке особенностей болевого синдрома в группах РА+ФМ и ФМ значимых различий по интенсивности БС (7 [5; 8] и 7 [6; 10] см по ВАШ соответственно, $p=0,322$), наличию и степени выраженности клинических симптомов центральной сенситизации (50,5 [41; 60,5] и 56,5 [50,8; 64,3] соответственно, $p=0,314$) и представленности нейропатических характеристик боли (17 [10,3; 23] и 15 [9; 20,5] соответственно, $p=0,775$ – по опроснику PainDetect; 4 [2; 6] и 4 [3; 6] соответственно, $p=0,498$ – по опроснику DN4) выявлено не было (Таблица 16). Также не выявлено статистически значимых различий по наличию и характеру поражений соматосенсорной нервной системы (СНС) в исследованных группах ($p=0,211$).

Таблица 16 - Особенности болевого синдрома в группах РА+ФМ и ФМ

Параметры	РА+ФМ (n=55 чел.)	ФМ (n=25 чел.)	p
Интенсивность БС по ВАШ Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	7 [5; 8] (2-10)	7 [6; 10] (4-10)	0,322
ВАШ ≤4 (n, %)	11 (20%)	4 (16%)	0,671
ВАШ >4 (n, %)	44 (80%)	21 (84%)	
БИ (WPI) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	11 [9; 14] (7-19)	11 [8; 13] (7-18)	0,230
ШТС (SSS) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	8 [6; 9] (5-12)	9 [7; 10] (5-12)	0,108
ТР Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	12 [8,5; 15] (3-18)	14 [9; 15] (4-17)	0,284
CSI Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	50,5 [41; 60,5] (27-86)	56,5 [50,8; 64,3] (26-81)	0,314
CSI <40 (n, %)	19 (34,5%)	4 (16%)	0,100
CSI ≥40 (n, %)	36 (65,5%)	21 (84%)	
PD Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	17 [10,3; 23] (1-30)	15 [9; 20,5] (6-28)	0,775
Нет НБ (n, %)	19 (34,5%)	11 (44%)	0,842
Возможная НБ (n, %)	13 (23,6%)	5 (20%)	
Высоковероятная НБ (n, %)	23 (41,8%)	9 (36%)	
DN4 Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	4 [2; 6] (0-9)	4 [3; 6] (1-8)	0,498
Поражения СНС, n (%)			0,211
- Нет нарушений	25 (45,5%)	18 (72%)	
- ТС	11 (20%)	2 (8%)	
- ПНП	12 (21,8%)	3 (12%)	
- ТС+ПНП	7 (12,7%)	2 (8%)	

В группе ФМ поражения СНС были представлены в виде сенсорной ПНП нижних конечностей (2 случая – 8%), сенсорной ПНП верхних и нижних конечностей (1 случай - 4 %), синдрома карпального канала (2 случая – 8%), в том числе - в одном из случаев - в сочетании с синдромом кубитального канала на контралатеральной конечности (4%), а также сенсорной ПНП нижних конечностей в сочетании с синдромом карпального канала (1 случай – 4%) и в сочетании с синдромом фибулярного канала (1 случай - 4%).

3.2.3. Коморбидные нарушения

Сравнительный анализ коморбидных ФМ нарушений в группах РА+ФМ и ФМ, выявляемых по ШТС (Таблица 17), не продемонстрировал достоверных различий. Наличие и представленность усталости, нарушений памяти и сна, а также головных болей, симптомов депрессии и болей/спазмов внизу живота по данной шкале были сопоставимы в исследованных группах.

Таблица 17 – Коморбидные нарушения по ШТС в группах РА+ФМ и ФМ

Симптомы по ШТС	Варианты ответов	РА+ФМ (n=55 чел.)	ФМ (n=25 чел.)	p
Усталость	Нет проблем	1 (1,8%)	0	0,847
	Легкая	6 (10,9%)	2 (8%)	
	Умеренная	27 (49,1%)	11 (44%)	
	Серьезная	21 (38,2%)	12 (48%)	
Проблемы с мышлением и запоминанием	Нет проблем	12 (21,8%)	3 (12%)	0,445
	Легкие	17 (30,9%)	8 (32%)	
	Умеренные	18 (32,7%)	7 (28%)	
	Серьезные	8 (14,5%)	7 (28%)	
Непродуктивный сон	Нет проблем	2 (3,6%)	1 (4%)	0,209
	Легкие нарушения сна	11 (20%)	5 (20%)	
	Умеренные	27 (49,1%)	7 (28%)	
	Серьезные	15 (27,3%)	12 (48%)	
Боли /спазмы внизу живота	Нет/ не было	18 (32,7%)	8 (32%)	0,949
	Есть/ были	37 (67,3%)	17 (68%)	
Депрессия	Нет/ не было	26 (47,3%)	8 (32%)	0,200
	Есть/ была	29 (52,7%)	17 (68%)	
Головная боль	Нет/ не было	6 (10,9%)	1 (4%)	0,425
	Есть/ была	49 (89,1%)	24 (96%)	
Примечание: Степень выраженности усталости, нарушений памяти и сна оценивалась пациентами за последние 7 дней, наличие болей в животе, депрессии и головных болей – за последние 6 месяцев.				

Распределение пациентов в группах РА+ФМ и ФМ по наличию и выраженности коморбидных нарушений на основании результатов ШТС наглядно представлено на Рисунке 9.

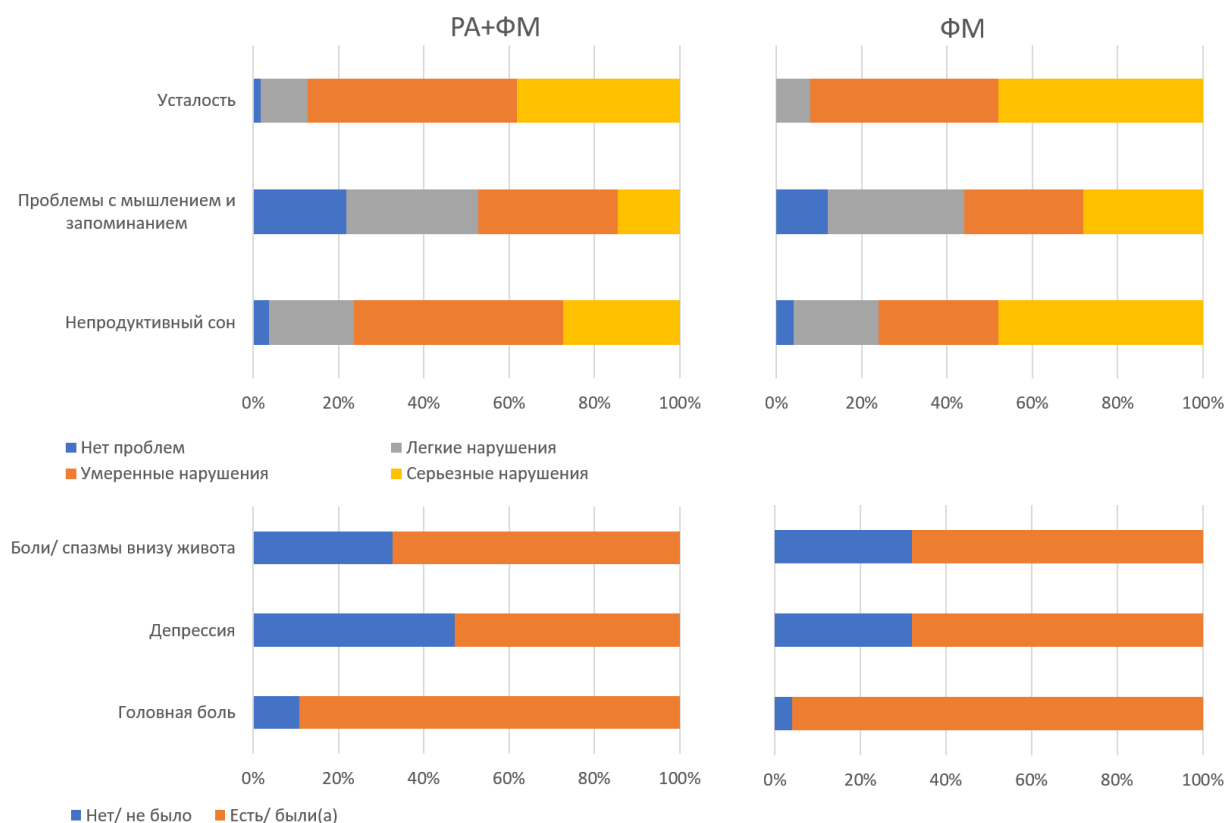


Рисунок 9 - Коморбидные нарушения по ШТС в группах РА+ФМ и ФМ

Согласно данным опросника CSI, пациенты в группе ФМ чаще, чем в группе РА+ФМ, сообщали о симптомах СРК (пункт 5 – $p=0,027$), болях в области таза (пункт 25 – $p=0,015$) и сложностях с концентрацией внимания (пункт 13 – $p=0,048$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Коморбидные нарушения по опроснику CSI в группах РА+ФМ и ФМ

Пункты опросника CSI	Наличие симптомов ЦС	РА+ФМ (n=55 чел.)	ФМ (n=25 чел.)	p
1 Я испытываю усталость и отсутствие чувства отдыха при пробуждении	нет	24 (43,6%)	10 (40%)	0,630
	есть	31 (56,4%)	15 (60%)	
2 Мои мышцы напряжены и болят	нет	14 (25,5%)	5 (20%)	0,527
	есть	41 (74,5%)	20 (80%)	
3 У меня бывают приступы тревоги	нет	38 (69,1%)	17 (68%)	0,804
	есть	17 (30,9%)	8 (32%)	
4 Я стискиваю зубы или скрежещу ими	нет	49 (89,1%)	20 (80%)	0,258
	есть	6 (10,9%)	5 (20%)	
5 У меня регулярно бывает диарея и/или запор	нет	45 (81,8%)	14 (56%)	0,027
	есть	10 (18,2%)	11 (44%)	

Продолжение Таблицы 18

6 Мне нужна помощь при выполнении ежедневных дел	нет	33 (60%)	17 (68%)	0,409
	есть	22 (40%)	8 (32%)	
7 Меня раздражает яркий свет	нет	44 (80%)	14 (56%)	0,048
	есть	11 (20%)	11 (44%)	
8 Во время физической активности я очень быстро устаю	нет	14 (25,5%)	7 (28%)	0,783
	есть	41 (74,5%)	18 (72%)	
9 У меня болит все тело	нет	21 (38,2%)	8 (32%)	0,409
	есть	34 (61,8%)	17 (68%)	
10 У меня бывает головная боль	нет	23 (41,8%)	11 (44%)	0,716
	есть	32 (58,2%)	14 (56%)	
11 У меня чувство дискомфорта в области мочевого пузыря и/или жжение при мочеиспускании	нет	45 (81,8%)	20 (80%)	0,725
	есть	10 (18,2%)	5 (20%)	
12 Я плохо сплю	нет	25 (45,5%)	10 (40%)	0,513
	есть	30 (54,5%)	15 (60%)	
13 Мне сложно концентрировать внимание	нет	44 (80%)	14 (56%)	0,048
	есть	11 (20%)	11 (44%)	
14 У меня проблемы с кожей: сухость, зуд или сыпь	нет	30 (54,5%)	11 (44%)	0,499
	есть	25 (45,5%)	14 (56%)	
15 Во время стресса мое физическое самочувствие ухудшается	нет	16 (29,1%)	8 (32%)	0,660
	есть	39 (70,9%)	17 (68%)	
16 Я ощущаю грусть и депрессию	нет	37 (67,3%)	14 (56%)	0,453
	есть	18 (32,7%)	11 (44%)	
17 У меня мало энергии	нет	25 (45,5%)	7 (28%)	0,092
	есть	30 (54,5%)	18 (72%)	
18 У меня напряжены мышцы на шее и в плечах	нет	12 (21,8%)	5 (20%)	0,930
	есть	43 (78,2%)	20 (80%)	
19 Я испытываю боль в области челюсти	нет	48 (87,3%)	21 (84%)	0,727
	есть	7 (12,7%)	4 (16%)	
20 Некоторые запахи, например, запах духов, вызывают у меня тошноту и головокружение	нет	42 (76,4%)	20 (80%)	0,771
	есть	13 (23,6%)	5 (20%)	
21 У меня частые позывы к мочеиспусканию	нет	39 (70,9%)	18 (72%)	0,937
	есть	16 (29,1%)	7 (28%)	

Продолжение Таблицы 18

22 Я испытываю дискомфорт и беспокойство в ногах, когда я вечером ложусь спать	нет	13 (23,6%)	7 (28%)	0,920
	есть	42 (76,4%)	18 (72%)	
23 Мне сложно запоминать многие вещи	нет	37 (67,3%)	17 (68%)	0,951
	есть	18 (32,7%)	8 (32%)	
24 В детстве я переносил травмы	нет	48 (87,3%)	22 (88%)	1,000
	есть	7 (12,7%)	3 (12%)	
25 Я испытываю боль в области таза	нет	24 (43,6%)	3 (12%)	0,015
	есть	31 (56,4%)	22 (88%)	

Примечание: Отсутствие симптома определялось при ответах «никогда», «редко», «иногда». Наличие симптома - при ответах «часто» и «всегда».

Графики, демонстрирующие частоту выявления симптомов ЦС по пунктам опросника CSI у пациентов в группах РА+ФМ и ФМ, представлены на Рисунке 10.



Рисунок 10 - Наличие симптомов ЦС у пациентов в группах РА+ФМ и ФМ

Сравнительная оценка коморбидных нарушений в группах РА+ФМ и ФМ по целевым опросникам дала следующие результаты: средний показатель степени утомляемости (по опроснику FSS) был равен 48,5 [40,3; 57,8] и 51,5 [43,3; 59] баллам соответственно ($p=0,573$), средний показатель по «подшкале» тревоги (HADS-T) составил 10 [8; 12] и 8 [7; 11] баллов соответственно ($p=0,069$), а по «подшкале» депрессии - 9 [6; 11] и 7 [5; 8,5] баллов соответственно ($p=0,108$), индекс качества сна был равен 11,5 [8; 15] и 11 [8; 14] соответственно ($p=0,513$), а по тесту замены цифр символами (DSST) пациентами было набрано 30 [25,3; 36,5] и 35 [28,5; 37] баллов соответственно ($p=0,132$) (Таблица 19).

По результатам заполнения вышеупомянутых опросников в обеих группах были выявлены отклонения параметров по сравнению с нормативными показателями, однако статистически значимых различий между группами РА+ФМ

и ФМ по представленности и выраженности коморбидных аффективных, астенических, когнитивных нарушений и нарушений сна выявлено не было.

Таблица 19 - Коморбидные нарушения в группах РА+ФМ и ФМ

Параметры	РА+ФМ (n=55 чел.)	ФМ (n=25 чел.)	p
FSS Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	48,5 [40,3; 57,8] (17-63)	51,5 [43,3; 59] (15-63)	0,573
FSS <27 (n, %)	2 (3,6%)	1 (4%)	0,972
FSS ≥27 (n, %)	53 (96,4%)	24 (96%)	
HADS-T Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	10 [8; 12] (0-20)	8 [7; 11] (2-18)	0,069
Нет признаков тревоги (n, %)	10 (18,2%)	10 (40%)	0,135
Субклиническая тревога (n, %)	20 (36,4%)	8 (32%)	
Клинически выраженная тревога (n, %)	25 (45,4%)	7 (28%)	
HADS-D Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	9 [6; 11] (1-19)	7 [5; 8,5] (0-12)	0,108
Нет признаков депрессии (n, %)	25 (45,4%)	14 (56%)	0,824
Субклиническая депрессия (n, %)	15 (27,3%)	6 (24%)	
Клинически выраженная депрессия (n, %)	15 (27,3%)	5 (20%)	
PSQI Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	11,5 [8; 15] (2-19)	11 [8; 14] (4-20)	0,513
PSQI <5 (n, %)	6 (10,9%)	4 (16%)	0,453
PSQI ≥5 (n, %)	49 (89,1%)	21 (84%)	
DSST Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	30 [25,3; 36,5] (19-49)	35 [28,5; 37] (22-51)	0,132

3.2.4. Качество жизни

Сравнительная оценка показателей КЖ пациентов с РА и коморбидной ФМ и ФМ без РЗ по опросникам EQ-5D и FIQR, а также распределение пациентов в группах по степени тяжести ФМ представлены в Таблице 20. Ремиссия/отсутствие симптомов ФМ была обнаружена у 4 пациентов (7,3%) группы РА+ФМ и 2 пациентов (8%) группы ФМ, низкая тяжесть ФМ - у 15 пациентов (27,3%) группы РА+ФМ и 10 пациентов (40%) группы ФМ, средняя – у 19 (34,5%) и 7 (28%) пациентов, в то время как тяжелое течение наблюдалось у 17 (30,9%) и 6 (24%)

пациентов соответственно. Достоверных различий по распределению степеней тяжести ФМ в группах не выявлено ($p=0,674$).

Таблица 20 - Качество жизни и степени тяжести ФМ

Параметры	РА+ФМ (n=55 чел.)	ФМ (n=25 чел.)	p
EQ-5D Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	0,52 [0,19; 0,59] (-0,07-0,73)	0,355 [0,01; 0,52] (-0,24-0,73)	0,032
EQ-5D-VAS Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	40 [35; 50] (20-80)	43 [32,5; 50] (18-70)	0,550
FIQR Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	55 [40,5; 69,5] (8,5-96)	48,5 [39,5; 61,8] (19,5-92)	0,403
Степени тяжести ФМ			
Ремиссия/нет симптомов - FIQR <30, (n, %)	4 (7,3%)	2 (8%)	0,674
Легкая - FIQR 30-45, (n, %)	15 (27,3%)	10 (40%)	
Средняя - FIQR 46-65, (n, %)	19 (34,5%)	7 (28%)	
Тяжелая - FIQR >65, (n, %)	17 (30,9%)	6 (24%)	

Полученные результаты показали, что пациенты с ФМ без РЗ отметили более низкое качество жизни по индексу EQ-5D даже по сравнению с группой РА+ФМ (0,355 [0,01; 0,52] и 0,52 [0,19; 0,59] соответственно, $p=0,032$), несмотря на описанные ранее сопоставимые характеристики болевого синдрома, представленность коморбидных нарушений и степень тяжести ФМ.

Детальная оценка результатов по опроснику EQ-5D (Таблица 21) выявила, что пациенты группы ФМ чаще, чем в группе РА+ФМ, сообщали о «крайне сильной» боли ($p=0,026$) и чаще испытывали симптомы тревоги/депрессии ($p=0,025$).

Таблица 21 - Пункты опросника EQ-5D в группах РА+ФМ и ФМ

Пункт опросника EQ-5D	Варианты ответов	РА+ФМ (n=55 чел.)	ФМ (n=25 чел.)	p
1 Подвижность	1 – нет трудностей при ходьбе	6 (10,9%)	2 (8%)	1,000
	2 – некоторые трудности	49 (89,1%)	23 (92%)	

Продолжение Таблицы 21

2 Уход за собой	1 – нет трудностей	16 (29,1%)	10 (40%)	0,343
	2 – некоторые трудности	39 (70,9%)	15 (60%)	
3 Повседневная деятельность	1 – нет трудностей	5 (9,1%)	2 (8%)	0,456
	2 – некоторые трудности	46 (83,6%)	19 (76%)	
	3 – не в состоянии заниматься привычной деятельностью	4 (7,3%)	4 (16%)	
4 Боль/ дискомфорт	1 – нет боли или дискомфорта	-	-	0,026
	2 – умеренные	43 (78,2%)	13 (52%)	
	3 – крайне сильные	12 (21,8%)	12 (48%)	
5 Тревога/ депрессия	1 – не испытываю тревоги/депрессии	15 (27,3%)	3 (12%)	0,025
	2 – умеренные	39 (70,9%)	17 (68%)	
	3 – крайне сильные	1 (1,8%)	5 (20%)	

Корреляционный анализ. Как упоминалось ранее, корреляционный анализ параметров в группе РА+ФМ выявил достоверные связи индекса EQ-5D с интенсивностью БС по ВАШ (-0,584, $p < 0,001$), степенью утомляемости (по опроснику FSS) (-0,365, $p = 0,014$), числом болезненных суставов (ЧБС) (-0,448, $p = 0,003$) и показателями по опросникам CSI (-0,392, $p = 0,008$), PainDetect (-0,528, $p < 0,001$) и DN4 (-0,581, $p = 0,003$). Тогда как в группе ФМ индекс EQ-5D коррелировал только с двумя параметрами: интенсивностью БС по ВАШ (-0,447, $p = 0,028$) и показателем тревоги (HADS-T) (-0,434, $p = 0,039$). Диаграммы рассеяния для значимых корреляций параметров с индексом EQ-5D в группе ФМ представлены на Рисунке 11.

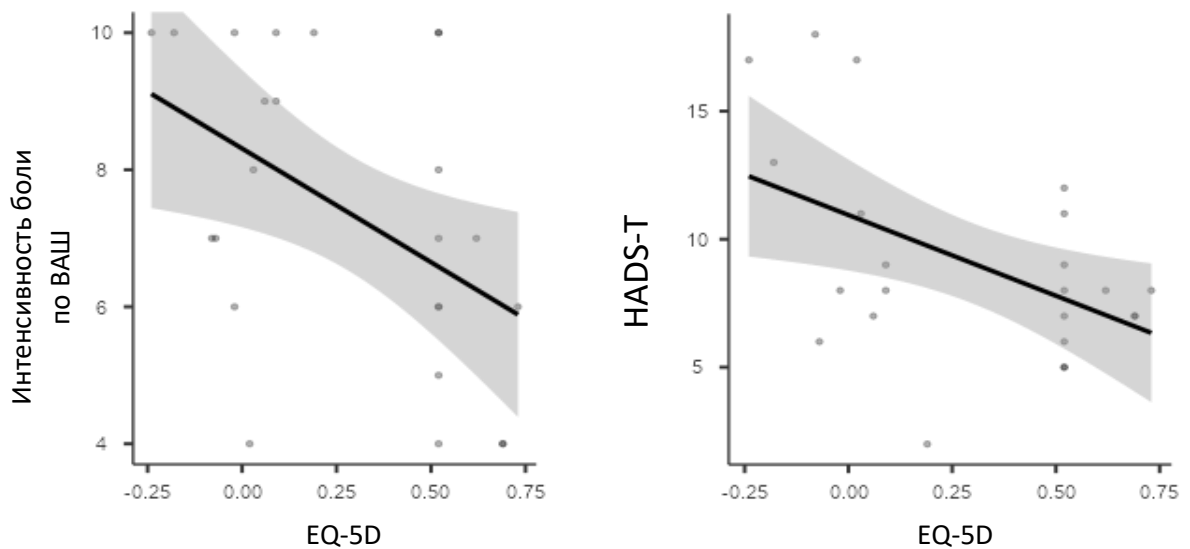


Рисунок 11 – Значимые корреляции индекса EQ-5D в группе ФМ

3.3. Социально-демографические и социально-психологические характеристики обследованных пациентов

Для оценки социально-демографических характеристик участников исследования и социально-психологических факторов, способных повлиять на развитие ФМ и оценку пациентами КЖ, у пациентов был тщательно собран анамнез и изучена предоставленная медицинская документация. На основании полученных данных проводилось сравнение между группами: РА и РА+ФМ (уровень значимости различий p^1), РА+ФМ и ФМ (уровень значимости различий p^2), РА и ФМ (уровень значимости различий p^3).

Были собраны сведения о семейном положении, наличии детей, уровне образования, наличии вредных привычек, занятости пациентов, наличии отягощенной по РЗ наследственности и групп инвалидности. Сравнительная оценка параметров анамнеза жизни представлена в Таблице 22.

Пациенты с ФМ без РЗ чаще сообщали об отсутствии детей и реже признавались нетрудоспособными ($p^2=0,008$ и $p^2=0,003$ соответственно) по сравнению с пациентами с РА и коморбидной ФМ. По остальным параметрам статистически значимых различий в группах получено не было.

Таблица 22 - Параметры анамнеза жизни

Параметры	РА (n=47 чел.)	p ¹	РА+ФМ (n=55 чел.)	p ²	ФМ (n=25 чел.)	p ³
Семейное положение - не замужем/холост, n (%) - замужем/женат, n (%) - в разводе, n (%) - вдова/вдовец, n (%)	8 (17%) 28 (59,6%) 6 (12,8%) 5 (10,6%)	0,471	4 (7,3%) 39 (70,9%) 6 (10,9%) 6 (10,9%)	0,145	2 (8%) 13 (52%) 8 (32%) 2 (8%)	0,262
Дети - есть, n (%) - нет, n (%)	38 (80,9%) 9 (19,1%)	0,242	49 (89,1%) 6 (10,9%)	0,008	16 (64%) 9 (36%)	0,116
Образование - среднее общее, n (%) - среднее специальное, n (%) - высшее, n (%)	8 (17%) 19 (40,4%) 20 (42,6%)	0,904	10 (18,2%) 24 (43,6%) 21 (38,2%)	0,259	1 (4%) 12 (48%) 12 (48%)	0,316
Вредные привычки - есть, n (%) - нет, n (%)	7 (14,9%) 40 (85,1%)	0,338	4 (7,3%) 51 (92,7%)	0,249	4 (16%) 21 (84%)	0,901
Занятость - не работает, n (%) - работает, n (%) - пенсионер, n (%)	16 (34%) 26 (55,3%) 5 (10,6%)	0,395	24 (43,6%) 23 (41,8%) 8 (14,5%)	0,164	8 (32%) 16 (64%) 1 (4%)	0,653
Наследственность по РЗ - отягощена, n (%) - не отягощена, n (%)	19 (40,4%) 28 (59,6%)	0,965	22 (40%) 33 (60%)	0,736	11 (44%) 14 (56%)	0,770
Группа инвалидности - нет, n (%) - III, n (%) - II, n (%) - I, n (%)	21 (44,7%) 19 (40,4%) 6 (12,8%) 1 (2,1%)	0,465	19 (34,5%) 26 (47,3%) 10 (18,2%) 0	0,003	19 (76%) 5 (20%) 1 (4%) 0	0,067
Примечание: Здесь и в Таблице 23 - p ¹ - уровень значимости различий в группах РА vs. РА+ФМ, p ² - уровень значимости различий в группах РА+ФМ vs. ФМ, p ³ - уровень значимости различий в группах РА vs. ФМ						

Оценка анамнеза заболевания включала следующие параметры: срок от момента появления БС до постановки диагноза, наличие физических и психологических травмирующих событий в анамнезе, наличие хронического болевого синдрома (ХБС) у членов семьи (проживавших или проживающих с пациентами), дебют БС с детства, дебют БС после физической или психологической травмы/сильного стресса (Таблица 23).

Таблица 23 - Параметры анамнеза заболевания

Параметры	РА (n=47 чел.)	p ¹	РА + ФМ (n=55 чел.)	p ²	ФМ (n=25 чел.)	p ³
Срок от появления БС до постановки диагноза (месяцы) Me [25; 75 перцентиль] (min-max)	10 [3; 24] (1-324)	0,032	20 [5,5; 59] (1-300)	<0,001	115 [60; 198] (10-523)	<0,001
Физические травмы в анамнезе - есть, n (%) - нет, n (%)	17 (36,2%) 30 (63,8%)	0,838	22 (40%) 33 (60%)	0,096	15 (60%) 10 (40%)	0,053
Психологические травмы в анамнезе - есть, n (%) - нет, n (%)	24 (51,1%) 23 (48,9%)	0,274	34 (61,8%) 21 (38,2%)	0,108	20 (80%) 5 (20%)	0,016
ХБС у членов семьи - есть/был, n (%) - нет/не было, n (%)	14 (29,8%) 33 (70,2%)	0,105	25 (45,5%) 30 (54,5%)	0,382	14 (56%) 11 (44%)	0,030
Дебют БС с детства - да, n (%) - нет, n (%)	5 (10,6%) 42 (89,4%)	0,965	6 (10,9%) 49 (89,1%)	0,055	7 (28%) 18 (72%)	0,060
Дебют БС после физической травмы - да, n (%) - нет, n (%)	1 (2,1%) 46 (97,9%)	0,370	4 (7,3%) 51 (92,7%)	0,249	4 (16%) 21 (84%)	0,046
Дебют БС после психологической травмы/ стресса - да, n (%) - нет, n (%)	10 (21,3%) 37 (78,7%)	0,947	12 (21,8%) 43 (78,2%)	0,091	10 (40%) 15 (60%)	0,091

Согласно медицинской документации, изученной ретроспективно, наиболее быстрая диагностика заболевания, способного в большей степени объяснить симптомы пациентов (РА или ФМ), была проведена в группе РА и потребовала в среднем 10 [3; 24] месяцев. В группе РА+ФМ диагноз РА был установлен в среднем через 20 [5,5; 59] месяцев после дебюта БС, а у пациентов с ФМ без РЗ на постановку диагноза в среднем ушло около 115 [60; 198] месяцев. Различия между группами в скорости постановки диагноза были статистически значимыми (Таблица 23).

Следует отметить, что в большинстве случаев ФМ нами была диагностирована впервые: до включения в настоящее исследование диагноз

«фибромиалгия» был поставлен 2 (3,6%) пациентам из группы РА+ФМ и 3 (12%) пациентам из группы ФМ.

Анализ медицинской документации показал, что до момента постановки диагноза пациенты с ФМ обращались к 3-9 врачам разных специальностей (неврологи, терапевты, хирурги, ревматологи, травматологи и др.) и имели множество различных диагнозов («деформирующий остеоартроз», «синдром Рейно», «распространенный остеохондроз», «артроз ВНЧС», «полиостеоартрит», «серонегативный спондилоартрит, двусторонний сакроилиит», «ЦВБ, тревожные и умеренные когнитивные расстройства, хроническая мигрень, цервикалгия, люмбоишалгия», «дисплазия соединительной ткани», «остеоартрит генерализованный, псориаз», «серонегативный спондилоартрит без сакроилиита, синовит тазобедренного и плечевого суставов, тендинит», «хроническая вертеброгенная цервикалгия, торакалгия, люмбалгия», «нейрогенное нарушение функции мочевого пузыря», «недифференцированный артрит», «двусторонний коксартроз 1 ст., трохантерит, гонартроз 1-2 ст.», «полиневропатия неуточненная, невропатический болевой синдром», «устойчивое соматоформное болевое расстройство», «полимиалгический синдром» и т.д.)

Анализ данных анамнеза заболевания выявил значимые различия при сравнении групп РА и ФМ по наличию психологических травмирующих событий в анамнезе ($p^3=0,016$), ХБС у членов семьи ($p^3=0,030$) и дебюта БС после физической травмы ($p^3=0,046$). Среди вероятных психологических травмирующих событий пациентами наиболее часто были отмечены: потери близких, серьезные заболевания родных и детей, разводы, неудачные попытки забеременеть и родить ребенка, насилие в семье (в детском и во взрослом возрасте) и нереализованные желания и планы. Три пациентки (все они входили в группу ФМ) сообщили о факте сексуального насилия в анамнезе.

Также обращают на себя внимание близкие к статистически значимым различия в отношении группы пациентов с ФМ без РЗ по параметру «дебют БС с детства» ($p^2=0,055$ при сравнении с группой РА+ФМ, $p^3=0,060$ при сравнении с группой РА).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вопросы диагностики и лечения ФМ являются актуальной и сложной проблемой современного здравоохранения. В первую очередь, это обусловлено высокой распространенностью данного заболевания. Средняя распространенность ФМ в популяции по данным мета-анализа, проведенного F. Heidari и соавт. в 2017 году, составляет 1,78% [33]. В отдельных странах частота ФМ достигает 13,4%, что, вероятно, связано как с культурно-географическими особенностями исследованных популяций, так и с применением различных критериев диагностики ФМ [4]. В нашей стране исследований, направленных на оценку распространенности ФМ в общей популяции или в определенных когортах пациентов, не проводилось.

Зарубежные источники представляют различные данные о распространенности ФМ при РА (от 4,9 до 53,9%) [12,18]. Зачастую эти показатели заметно выше по сравнению с общепопуляционными [76]. Так в исследовании S. Haliloglu и соавт. (2014 г.) фибромиалгия диагностировалась по критериям ACR 1990 года, и ее распространенность при РА составила 6,6% [110]. Согласно результатам метаанализа, проведенного S.S. Zhao и соавт. (2019 г.), средняя распространенность ФМ при РА варьировала от 18 до 24%, что было связано с использованием для диагностики ФМ критериев ACR 2011 и 1990 годов соответственно [15]. В исследовании A. Kılıçarslan и соавт. (2018 г.) оценивалась распространенность ФМ у пациентов с РА, находящихся в разных фазах активности заболевания. Авторами были получены следующие данные - сопутствующая ФМ была обнаружена у 8,1% пациентов с РА в стадии ремиссии, и у 53,9% пациентов с активным РА [18]. Эти результаты коррелируют с полученными нами данными.

Так, по результатам проведенного нами исследования, частота ФМ среди пациентов с РА составила 53,9%. При этом все участники исследования с РА находились в активной фазе заболевания: минимальный показатель активности РА по индексу DAS28 среди участников нашего исследования составил 2,84. В группе

РА 1 человек (2,1%) имел низкую активность РА, 26 человек (54,7%) – умеренную, 20 человек (43,2%) – высокую. В группе РА+ФМ 4 человека (7,5%) имели низкую активность РА, 32 человека (58,5%) – умеренную и 19 человек (34%) – высокую. Исследование было проведено на базе федерального научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), оказывающего помощь пациентам с РЗ, прибывшим из разных регионов страны и имеющим, зачастую, нетипичное и тяжелое течение заболевания. Кроме того, выборку участников исследования составили пациенты, направленные к неврологу по причине того, что жалобы и характер их болевого синдрома явно не укладывались в течение воспалительного процесса, характерного для РА [161]. Эти факты, вероятно, повлияли на выявленную нами высокую частоту ФМ.

Анализируя данные литературы, можно предположить, что распространенность ФМ при РА увеличивается при увеличении активности и тяжести РА, однако, также активно обсуждается вопрос о «ложном» влиянии ФМ на активность РЗ, в том числе и РА, за счёт завышения субъективных показателей.

Результаты большинства исследований, оценивавших влияние ФМ на активность РА, свидетельствуют о связи ФМ с более высокими показателями активности РА [15,22,23,89,162]. Эти данные интерпретировались как свидетельство роли воспаления в патогенезе нейропластических изменений в ЦНС [79,163]. Исследования последних лет объясняют данный факт применением для оценки активности РЗ комплексных показателей, включающих, наряду с объективными параметрами, субъективные - оцениваемые пациентами [15,21,22,164]. Так, например, расчет индекса активности РА по DAS28 производится с применением как объективных (СОЭ/СРБ, число припухших суставов (ЧПС), так и субъективных (общая оценка пациентом состояния по ВАШ, число болезненных суставов (ЧБС) показателей. Завышение сообщаемых пациентом субъективных показателей приводит к увеличению индекса DAS28, что, в свою очередь, ведет к искусственному завышению показателей активности РА, неверной трактовке тяжести заболевания и, как следствие, необоснованному и

менее эффективному лечению пациентов [14,15,161]. Авторами также было продемонстрировано, что сопутствующая ФМ способствует недостижению пациентами ремиссии, даже после применения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [25]. Исследование M.S. El-Rabbat и соавт. (2018 г.) показало, что индекс DAS28 среди пациентов с РА и ФМ был значимо выше, чем в группе пациентов с РА без ФМ, а также достоверно коррелировал с болевым индексом (WPI) и шкалой тяжести симптомов (SSS) [22]. Авторами также была обнаружена связь ФМ с более высокими субъективными компонентами индекса DAS28, в связи с чем было рекомендовано при оценке поражения суставов опираться не только на жалобы пациентов, но и на данные объективных методов обследования, в особенности, инструментальных (УЗИ, МРТ и др.).

В исследовании A.C. Gist и соавт. (2018 г.), посвященном оценке влияния ФМ на течение РА у пациентов в австралийской популяции, не было выявлено значимых различий по индексу DAS28 в группах пациентов с ФМ и без нее, однако, было установлено, что пациенты с ФМ имели более низкие показатели КЖ и использовали большее количество обезболивающих препаратов [10].

В проведенном нами исследовании также не было обнаружено связи ФМ с активностью РА по индексу DAS28, расчёт которого проводился специалистами ревматологами после оценки клинических и лабораторных показателей пациентов. По результатам нашего исследования средний показатель активности РА по DAS28 в группе РА составил 4,98 баллов, а в группе РА+ФМ - 4,84 балла ($p=0,451$). Как было сказано ранее, все исследованные пациенты находились в активной фазе РА. Распределение пациентов по степени активности РА в группах РА и РА+ФМ было сопоставимым ($p=0,405$), и группы не различались по применяемой в отношении РА терапии ($p=0,295$). Вместе с тем, имеющиеся в литературных источниках разногласия в отношении влияния ФМ на показатели активности РА требуют дальнейшего изучения данного вопроса. Для этого необходимо проведение более масштабных исследований с включением пациентов, находящихся в разных фазах активности РА, в том числе, и в состоянии ремиссии.

Хотя вопросы патогенеза ФМ остаются не изученными в полной мере, исследования последних лет подтвердили невоспалительный характер БС при ФМ и ведущее влияние дисфункциональных изменений в ЦНС и ЦС в развитии ее симптомов [165,166].

Боль является основным проявлением ФМ и РА, а также ключевым показателем, определяющим снижение КЖ и функционирования пациентов [167]. При анализе результатов многочисленных исследований авторы единогласно пришли к выводу, что сопутствующая ФМ ассоциирована с большей интенсивностью и распространенностью болевого синдрома у пациентов с РА. Исследования зарубежных и отечественных авторов показали, что хронический болевой синдром при РА носит смешанный характер [112,163], то есть является не только следствием аутоиммунного воспалительного процесса, но также обусловлен нейрогенными (нейропатическими и ноципластическими) механизмами [79,163].

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), нейропатической называется боль, возникающая как прямое следствие повреждения или заболевания, затрагивающего соматосенсорную нервную систему (СНС) [168]. БС у пациентов с РА часто имеет характеристики нейропатической боли (НБ), такие как жжение, покалывание, онемение. Филатовой Е.С. и соавт. (2020 г.) было проведено исследование с целью оценки характера болевого синдрома у пациентов с РА. Наличие НБ у пациентов было ассоциировано с более высокой интенсивностью боли, клинически значимой тревогой и худшими показателями КЖ. Авторами было обнаружено, что 19,6% пациентов с высоковероятной нейропатической болью (НБ) и 22,4% с возможной НБ по результатам заполнения опросника нейропатической боли PainDetect не имели признаков поражения СНС при неврологическом осмотре, что было расценено как результат ноципластических изменений в центральной нервной системе, или ЦС [79,114,165].

Результаты исследования, проведенного на базе ФГБНУ НИИ ревматологии им. Насоновой А.С. Потаповой и соавт. (2023 г.) на основании обследования 509

пациентов с РА, свидетельствуют о высокой распространенности симптомов ЦС у пациентов с РА [16]: симптомы ЦС были выявлены у 57,2% испытуемых, при этом средний показатель по опроснику CSI составил 42 балла. Пациенты с признаками ЦС давали более низкую оценку состоянию своего здоровья, имели более высокую интенсивность боли, большее число болезненных суставов (ЧБС), худшее функциональное состояние по HAQ и более высокие значения DAS28-СРБ в сравнении с пациентами без признаков ЦС. В рамках исследования авторы также оценивали наличие признаков ФМ по скрининговому опроснику FIRST: среди пациентов с РА и признаками ЦС ФМ была выявлена в 38,4% случаев, а наличие признаков ЦС и ФМ значимо коррелировали между собой [16].

По результатам нашего исследования БС у пациентов с РА и коморбидной ФМ характеризовался большей интенсивностью и распространенностью, несмотря на сопоставимые клинико-лабораторные показатели воспаления и степень активности РА по индексу DAS28. Средний показатель интенсивности БС по 10 см ВАШ составил 4 см в группе РА и 7 см в группе РА+ФМ ($p<0,001$); болевой индекс (WPI), оценивающий распространенность БС, составил 4 и 11 баллов соответственно ($p<0,001$), а количество болезненных точек (ТР) было равным 6 и 12 соответственно ($p<0,001$).

Пациенты с РА и сопутствующей ФМ также чаще сообщали о нейропатическом характере боли по сравнению с пациентами с РА без ФМ (по опроснику PainDetect (PD) пациентами в группе РА было набрано в среднем 11 баллов против 17 баллов в группе РА+ФМ, $p<0,001$). Более подробная оценка результатов по опроснику PainDETECT показала: 28 (59,6%) пациентов из группы РА и 19 (34,5%) пациентов из группы РА+ФМ не имели признаков нейропатической боли (НБ), 15 (31,9%) пациентов группы РА и 13 (23,6%) пациентов группы РА+ФМ - возможно имели НБ, 4 (8,5%) пациента группы РА и 23 (41,8%) пациента группы РА+ФМ - имели высоковероятную НБ ($p<0,001$).

Поражения СНС у наших пациентов были представлены в виде сенсорных и сенсомоторных ПНП верхних и нижних конечностей в различных комбинациях, туннельных синдромов (ТС), наиболее частыми из которых были синдром

запястного канала (18,6%) и синдром фибулярного канала (7,8%), а также их сочетаний. Частота и распределение поражений СНС в исследованных нами группах не различались ($p=0,380$). У 55,3% пациентов группы РА и 45,5% пациентов группы РА+ФМ поражений СНС выявлено не было. При этом, согласно результатам по опроснику PainDETECT, не имели нейропатических характеристик БС 59,6% пациентов в группе РА и 34,5% пациентов в группе РА+ФМ. Полученные данные позволяют предположить, что у 11% пациентов с РА+ФМ нейропатический характер болевого синдрома был вызван не наличием поражений СНС, а ноципластическими изменениями в ЦНС.

Таким образом, наличие нейропатических дескрипторов боли (онемения, покалывания, жжения, ощущения удара током, а также аллодинии, гипералгезии/гиперпатии) при исключении неврологом поражения ПНС могут указывать на наличии коморбидной ФМ.

По нашим данным, пациенты с сопутствующей ФМ также достоверно чаще имели признаки ЦС. По опроснику CSI пациентами было набрано в среднем 39 [31; 46,5] и 50,5 [41; 60,5] баллов в группах РА и РА+ФМ соответственно ($p<0,001$), а клинические признаки ЦС по опроснику CSI были выявлены у 44,7% пациентов из группы РА и 65,5% пациентов из группы РА+ФМ ($p=0,032$).

Представленные результаты подтверждают сведения о смешанном характере болевого синдрома у пациентов с РА и сопутствующей ФМ [113,163,169]. Однако, исходя из полученных нами данных (сопоставимые в исследованных группах клинико-лабораторные показатели воспаления, показатели активности РА по DAS28 и частоты поражений СНС), ведущее значение в степени выраженности болевого синдрома у пациентов с РА и сопутствующей ФМ имеют именно ноципластические изменения в ЦНС [79,165].

Термин «ноципластическая боль» был введен в 2016 году Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) [31] и определяется как боль, возникающая в результате измененной ноцицепции, на фоне отсутствия четких доказательств фактического или угрожающего повреждения тканей, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, или свидетельств поражения соматосенсорной

нервной системы (СНС), вызывающего боль. Ноципластическая боль связана, в первую очередь, с ЦС, и она часто описывается пациентами с использованием характеристик НБ (жжение, покалывание, прострелы), однако, имеет большую, чем НБ, распространенность, интенсивность и может усугубляться физической активностью, внешними раздражителями (например, изменениями погоды) или эмоциональными факторами [30]. Таким образом, высокую частоту выявления нейропатических дескрипторов боли у пациентов в группе РА+ФМ при сопоставимых с группой РА показателях распространенности поражений СНС следует расценивать как проявление ноципластической боли. Сложный смешанный характер БС у пациентов с РА и ФМ требует тщательного неврологического осмотра с целью выявления/исключения поражений СНС, правильного определения фенотипа БС и выбора эффективных методов лечения.

Феномен ЦС, составляющий основу патогенеза ФМ, определяет сложный и полисимптомный характер данного заболевания [30,53,77,170]. В связи с этим ФМ часто сопутствуют синдром беспокойных ног, головные боли напряжения, мигрень, синдром хронической усталости (СХУ), синдром раздраженного кишечника (СРК), входящие в группу синдромов центральной сенситивности, а также паническое расстройство и депрессия. По результатам исследования J. I. Hudson и соавт. (1992 г.), у пациентов с ФМ в течение всей жизни с высокой частотой наблюдались мигрень, СРК, СХУ, глубокая депрессия и паническое расстройство [171]. Столь высокая коморбидность подобных нарушений с ФМ свидетельствует об общей нейрофизиологической патогенетической основе данных заболеваний [30,55,172]. В проведенном нами исследовании, помимо опросника CSI, для оценки наличия и выраженности сопутствующих нарушений были использованы шкала тяжести симптомов (ШТС, SSS) и специальные опросники для определения степени утомляемости (FSS), наличия признаков тревоги и депрессии (HADS), нарушений сна (PSQI) и когнитивных нарушений (DSST).

Повышенная утомляемость – частая жалоба как для пациентов с РЗ, так и для пациентов с ФМ. При РЗ повышенная утомляемость ассоциирована с общим

плохим самочувствием пациентов и влияет на их повседневную жизнедеятельность и трудоспособность, приводя к инвалидизации [129]. Согласно данным научной литературы, около 80% пациентов с ФМ отмечают тяжелую утомляемость, возникающую сразу после пробуждения и усиливающуюся на фоне физических и эмоциональных нагрузок. В нашем исследовании повышенная утомляемость была выявлена у 83% пациентов в группе РА и у 96,4% пациентов в группе РА+ФМ, а средние показатели по шкале тяжести астении (FSS) составили 43 [30,5; 52,5] и 48,5 [40,3; 57,8] баллов соответственно ($p=0,011$). Пациенты с РА и сопутствующей ФМ также чаще сообщали о повышенной утомляемости при оценке по опроснику CSI ($p=0,013$) и ШТС ($p<0,001$). Показатели утомляемости значимо коррелировали с показателями КЖ в обеих группах, что подтверждает данные о выраженном влиянии данного нарушения на КЖ пациентов.

По данным научной литературы известно, что от 65% до 99% людей с диагнозом ФМ сообщают о плохом качестве сна [173,174]. Метаанализ С. Climent-Sanz и соавт. (2020 г.) показал, что, по сравнению со здоровыми контрольными группами, пациенты с ФМ показывают значительно более низкую продуктивность и качество сна, его меньшую продолжительность, задержку засыпания и больший процент поверхностных стадий сна при оценке с помощью полисомнографии [49,175]. Кроме того, было показано, что плохое качество сна связано с увеличением интенсивности боли, и это является усугубляющим фактором в отношении других симптомов ФМ, таких как усталость и когнитивные нарушения [176].

Интернет-опрос взрослого населения в США, включавший 2196 испытуемых с ФМ и 2194 здоровых участников, показал, что 63% опрошенных с ФМ сообщили о двух или более проблемах, связанных со сном, а распространенность нарушений сна была значительно выше в группе участников с ФМ по сравнению с контрольной группой. По данным исследования, нарушения сна у пациентов с ФМ были ассоциированы с клинически значимым снижением как психического, так и физического аспектов КЖ, связанного со здоровьем [177]. В проведенном нами исследовании 66% пациентов с РА без ФМ и 89,1% пациентов с РА и

сопутствующей ФМ имели нарушения сна ($p=0,002$). Питтсбургский индекс качества сна (PSQI) в группе РА составил 7 [4; 11], а в группе РА+ФМ - 11,5 [8; 15] ($p<0,001$). Более непродуктивный (CSI - $p=0,017$, ШТС - $p<0,001$) и плохой (CSI - $p=0,049$) сон отмечали пациенты с сопутствующей ФМ при детальной оценке опросника CSI и ШТС.

Еще одним нарушением, часто обсуждаемым совместно с проблемами со сном, является синдром беспокойных ног (СБН), который довольно часто встречается при РЗ [178,179]. В исследовании Р. Radhan и соавт. (2023 г.) была определена распространенность СБН среди пациентов с РЗ, которая составила 26,6% при ревматоидном артрите, 32,5% - при системной красной волчанке, 4,4% - при остеоартрите, 38,1% - при фибромиалгии и 30,8% - при анкилозирующем спондилите [180]. В нашем исследовании, согласно опроснику CSI, у пациентов с сопутствующей ФМ чаще выявлялись признаки синдрома беспокойных ног ($p=0,007$).

Наличие у пациентов с РА коморбидной ФМ оказывает негативное влияние не только на физические, но и на психические и социальные сферы жизнедеятельности [181,182]. По результатам многих исследований, у пациентов с ФМ выявляется значительная сопутствующая психиатрическая патология [43,127,183,184]. Согласно результатам систематического обзора В.А. Kleuykamp и соавт. (2021 г.), наиболее распространенной сопутствующей при ФМ психической патологией была депрессия/большое депрессивное расстройство, при этом более чем у половины пациентов, включенных в исследование, этот диагноз был поставлен в течение жизни (средняя распространенность составила 63%). Кроме того, почти у трети обследованных пациентов с ФМ в настоящее время или в течение всей жизни наблюдались генерализованное тревожное расстройство (30%), биполярное расстройство (26,2%), паническое расстройство (33%) или посттравматическое стрессовое расстройство (39,1%) [184].

В исследовании L. Marchi и соавт. (2019 г.), проведенном с участием пациентов 48 пациентов с ФМ, 41 пациента с РЗ и 38 контрольных здоровых испытуемых, с помощью анкетного обследования оценивалась частота

алекситимии, тревоги и депрессивных симптомов [124]. Алекситимия была выявлена у 47,9% пациентов с ФМ, 41,5% пациентов с РЗ и 2,6% здоровых участников; у пациентов с ФМ были выявлены более высокие показатели тревоги и депрессии (по опроснику HADS) по сравнению с пациентами с РЗ и здоровыми участниками; выраженность тревоги коррелировала с интенсивностью боли.

Помимо названных нарушений, ряд авторов сообщает о высокой распространенности расстройств личности у пациентов с ФМ [185]. Так, в работе Т.И. Насоновой и соавт. (2022 г.) оценивался психический статус пациентов с ФМ: в исследование были включены 53 пациента с ФМ и 33 здоровых участника без болевого синдрома [186]. По результатам исследования у пациентов с ФМ достоверно чаще, чем у здоровых лиц, наблюдались зависимое, обсессивно-компульсивное, пограничное, пассивно-агрессивное и гистрионное расстройства личности. При этом как минимум одно расстройство личности встречалось у 87% пациентов с ФМ. Также пациенты с ФМ имели достоверно более высокие показатели тревоги и депрессии по опроснику HADS [54].

Согласно полученным нами данным, пациенты с РА и сопутствующей ФМ имели более высокие средние показатели по подшкалам «тревоги» и «депрессии» опросника HADS (HADS-T - $p=0,001$; HADS-D - $p=0,008$). Признаки клинически выраженной тревоги в группе РА+ФМ отмечались почти в 2 раза чаще, по сравнению с группой РА ($p<0,001$) [187]. Наличие симптомов депрессии отметили 38,3% пациентов из группы РА и 52,7% пациентов из группы РА+ФМ по данным ШТС, однако различия в группах не были статистически значимыми ($p=0,145$). Следует отметить, что часть пациентов, имевших клинические признаки и жалобы, характерные для депрессивного расстройства, не отмечали этих нарушений при заполнении опросников. Вероятно, такое поведение может быть связано со страхом стигматизации и недоверия к жалобам и тяжести состояния пациента со стороны врача [7,8]. В связи с этим, для точной оценки распространенности тревоги и депрессии у пациентов с ФМ представляется необходимым участие профильных специалистов (врачей-психиатров) [62,63].

Согласно метаанализу Y. Wu и соавт. (2018 г.) нарушения обучения, памяти, внимания и психомоторных функций выявляются у 50-80% пациентов с ФМ, а такие нарушения, как тревога и депрессия могут влиять на выраженность когнитивных нарушений [51,188]. Метаанализ, проведенный T. Bell и соавт. (2018 г.), в котором выполнена оценка и сравнение когнитивных функций у пациентов с ФМ и здоровых испытуемых, выявил достоверно более низкие показатели по всем исследованным когнитивным функциям у пациентов с ФМ [189]. Согласно метаанализу, самые значимые нарушения были выявлены в отношении ингибиторного контроля, краткосрочной и долгосрочной памяти и скорости обработки информации. Исследование N. Tzeng и соавт. (2017 г.) выявило в 2,77 раз более высокий риск развития деменции у пациентов с ФМ по сравнению с контрольной группой [188].

Когнитивные функции в нашем исследовании мы оценивали с помощью теста замены цифр символами (DSST). Показатели достоверно не различались в группах РА и РА+ФМ, однако, были почти в 2 раза ниже (33,5 и 30 баллов соответственно, $p=0,058$) средней популяционной нормы по данному тесту ($67,0 \pm 9,6$ баллов) [153]. Данный опросник позволяет оценить внимание, оперативную память, сохранность визуального восприятия и ассоциативных связей, однако, для выполнения теста DSST необходима также высокая скорость моторных реакций, что, вероятно, стало в некоторой степени ограничивающим фактором для пациентов с РА, у которых имелось поражение мелких суставов кистей с развитием суставных деформаций. В нашем исследовании субъективные более серьезные проблемы с мышлением и запоминанием были также отмечены пациентами из группы РА+ФМ по сравнению с группой РА по ШТС ($p=0,026$). Данные научной литературы и полученные нами результаты подтверждают объективные изменения когнитивных функций у пациентов с ФМ, способные значительно снизить КЖ пациентов, что требует обязательного нейропсихологического тестирования больных при осмотре.

Рассматривая другие довольно частые коморбидные ФМ нарушения, мы обнаружили большую распространенность тазовых расстройств. Пациенты с

сопутствующей ФМ чаще, по сравнению с группой РА, отмечали чувство дискомфорта в области мочевого пузыря и/или жжение при мочеиспускании ($p=0,05$), боли в области таза ($p=0,001$) и признаки синдрома раздраженного кишечника ($p=0,05$) по опроснику CSI. По ШТС боли/спазмы внизу живота были отмечены 40,4% пациентов группы РА против 67,3% пациентов группы РА+ФМ ($p=0,007$).

Частые и постоянные головные боли (ГБ) отметили 58,2% пациентов из группы РА+ФМ, тогда как в группе РА частые головные боли наблюдались более чем в 2 раза реже – у 27,7% пациентов ($p=0,003$).

Синдром раздраженного кишечника (СРК), интерстициальный цистит, первичные головные боли (мигрень и головные боли напряжения), хроническая тазовая боль и ФМ имеют в основе схожие патофизиологические процессы, в связи с чем, вероятно, крайне часто сопутствуют друг другу [30,170,172,190]. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой частоте коморбидности СРК, ФМ, мигрени, головных болей напряжения, СХУ и депрессии [191,192].

Согласно данным А. Cole и соавт. (2006 г.), пациенты с СРК имели на 40-80% более высокую вероятность развития мигрени, ФМ и депрессии [193]. В систематическом обзоре W.E. Whitehead и соавт. (2002 г.) была оценена частота коморбидности различных заболеваний и нарушений с СРК: психические расстройства, особенно глубокая депрессия, тревожность и соматоформные расстройства встречались почти у 94% испытуемых с СРК, фибромиалгия - у 32,5% (при этом СРК при ФМ диагностировался в среднем в 49% случаев), СХУ – у 14% (при этом СРК при СХУ встречался в среднем в 51% случаев) и хроническая тазовая боль – у 35% (при этом СРК у пациентов с хронической тазовой болью был выявлен в 50% случаев) [194].

По данным систематического обзора I. Offiah и соавт. (2013 г.) депрессия, сексуальное насилие в анамнезе, СРК и ФМ часто сопутствовали интерстициальному циститу [195].

В исследовании М. De Tommaso и соавт. (2009 г.) ФМ наблюдалась у 36,4% пациентов с первичными ГБ, значительно преобладала при головной боли напряжения и у пациентов с более высокой частотой ГБ [196]. У пациентов с ФМ усталость и болезненность в tender points (ТР) достоверно коррелировала с частотой ГБ и снижали КЖ пациентов.

Высокая интенсивность боли и множество коморбидных нарушений приводят к выраженному снижению КЖ пациентов с ФМ. КЖ у пациентов с РА и ФМ оценивалось во многих зарубежных исследованиях [22,120,197,198]. Больные с ФМ сообщали о более плохом качестве жизни не только по сравнению со здоровыми контрольными участниками исследований, но и по сравнению с пациентами с другими хроническими ревматическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит и др. [198]. Согласно заключениям авторов, низкие показатели КЖ у пациентов с ФМ были ассоциированы с выраженным снижением показателей психологического компонента здоровья, большей представленностью когнитивных нарушений, нарушений сна, тревоги, депрессии и утомляемости, а также более частым применением неадаптивных стратегий преодоления.

В исследовании J. Onsu и соавт. (2013 г.) выполнена оценка влияния усталости на различные аспекты КЖ у пациентов с РА и ФМ. Авторами обнаружено выраженное снижение КЖ в обеих группах, однако, в группе пациентов с РА оно было в большей степени обусловлено влиянием на физический компонент здоровья, а в группе ФМ – на когнитивные функции [129]. Аналогичные результаты были получены в исследовании N. Ovaolu и соавт. (2010 г.) [120]. Помимо этого, было выявлено, что показатели КЖ были достоверно ниже у лиц с низким уровнем образования и лиц, плохо информированных о своем заболевании.

Несмотря на доступность имеющих доказанную эффективность методов терапии ФМ, большинство пациентов остаются неудовлетворенными получаемым лечением, что также приводит к снижению КЖ [7]. Kim H. и соавт. (2017 г.) в своем исследовании оценили влияние сопутствующей ФМ на изменение функционального статуса пациентов с РА по опроснику MDHAQ в течение двух

лет наблюдения. Авторами были обнаружены значительно более выраженные (в 4-7 раз) увеличения показателей MDHAQ за 2 года в группе пациентов с РА и сопутствующей ФМ, по сравнению с группой пациентов с РА без ФМ [121].

Качество жизни пациентов в нашем исследовании оценивалось по опросникам EQ-5D и FIQR и было достоверно ниже у пациентов из группы РА+ФМ по сравнению с группой РА (EQ-5D index – $p=0,018$, EQ-5D-VAS – $p<0,001$, FIQR/SIQR – $p<0,001$) [161,187]. Полученные нами результаты согласуются с общемировыми научными данными [199]. Более низкое КЖ у пациентов с РА и коморбидной ФМ при сопоставимых показателях воспалительного процесса и активности РА определяет большую медико-социальную значимость ФМ и свидетельствуют о роли невоспалительных факторов, оказывающих влияние на общее состояние пациентов. Статистический анализ позволил определить отношение шансов (OR) тяжелого нарушения КЖ в группах РА и РА+ФМ: наличие коморбидной ФМ у пациентов с РА почти в 5 раз чаще сопровождается тяжелыми нарушениями КЖ.

Детальный анализ ответов пациентов на отдельные вопросы опросника EQ-5D выявил, что пациенты с сопутствующей ФМ испытывали больше проблем с самообслуживанием ($p=0,01$) и сообщали о более высокой интенсивности БС ($p=0,05$). Проведенный нами корреляционный анализ позволил определить интенсивность ($-0,316$, $p=0,031$ и $-0,584$, $p<0,001$) и нейропатический характер болевого синдрома ($-0,306$, $p=0,036$ и $-0,528$, $p<0,001$), а также представленность симптомов ЦС ($-0,321$, $p=0,028$ и $-0,392$, $p=0,008$) и повышенную утомляемость ($-0,341$, $p=0,019$ и $-0,365$, $p=0,014$) как основные факторы, влияющие на КЖ у пациентов в группах РА и РА+ФМ.

Основные отличия корреляционных связей между группами касались наличия достоверно более тесной связи снижения КЖ у пациентов в группе РА+ФМ с большим ЧБС ($-0,448$, $p=0,003$) и показателями по опроснику DN4 (опросник нейропатической боли) ($-0,581$, $p=0,003$). Примечательно, что ни в группе РА, ни в группе РА+ФМ не было выявлено корреляций показателей КЖ со степенью активности РА, что подтверждает имеющиеся данные о смешанном

механизме БС при РА и указывает на влияние нейрогенных (нейропатических и ноципластических) факторов и когнитивно-психической сенситизации на КЖ пациентов с РА [76,200]. При этом у пациентов с РА+ФМ влияние ноципластических факторов в виде генерализованного БС и наличия нейропатических дескрипторов было наиболее выражено.

Важно подчеркнуть, что у пациентов с РА влияние сопутствующей ФМ не ограничивается только снижением КЖ [21]. Наличие симптомов ФМ при РА нередко приводит к чрезмерному использованию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В исследовании P.R. Lage-Hansen и соавт. (2015 г.) было показано, что 64% пациентов с РА и сопутствующей ФМ и 32% с РА без ФМ получали ГИБП, при том, что эрозивные изменения в суставах чаще встречались в группе пациентов без ФМ [128]. В ряде исследований сопутствующая ФМ при РЗ была определена как фактор, способствующий изменению реакции на лечение базисными противовоспалительными препаратами, включая ГИБП, и предиктор недостижения ремиссии [14,15,25].

Исследования последних лет подтверждают факт необходимости дополнительной диагностики и терапии сопутствующей ФМ у пациентов с РА. Ученые сходятся во мнении, что лечение исключительно воспалительного заболевания у пациентов с сопутствующей ФМ не способно полностью улучшить состояние пациентов и их КЖ [14,20,110].

Отдельным этапом нашего исследования стало сравнение показателей пациентов в группе РА+ФМ с группой ФМ. На наш взгляд, выявление клинических и анамнестических особенностей ФМ, коморбидной РА, и ФМ у пациентов без сопутствующего РЗ позволит ответить на вопрос о том, является ли ФМ вторичным расстройством при РА. Данный вопрос имеет принципиальное значение в определении тактики лечения пациентов. Если представить, что ФМ является вторичной при РА, то логично предположить, что признаки ФМ должны появляться при длительном наличии РА или, что реже, совпадать с дебютом воспалительных изменений при РА, а адекватное лечение РА должно приводить к значительному улучшению или регрессу симптомов ФМ.

После сравнительной оценки клинических особенностей ФМ у участников нашего исследования (группы РА+ФМ и ФМ), мы обнаружили, что пациентами из группы ФМ, несмотря на отсутствие признаков воспаления, было отмечено наличие в среднем 6,5 болезненных суставов (ЧБС), что было сопоставимо со средним показателем ЧБС в группе РА+ФМ (8 суставов, $p=0,222$). Клинические проявления у пациентов в группах РА+ФМ и ФМ не отличались: были одинаково выражены интенсивность и нейропатический характер БС, а также одинаково представлены коморбидные нарушения (утомляемость, тревога, депрессия, нарушения сна и когнитивных функций) по результатам заполнения целевых опросников.

Анализ ретроспективно полученных нами сведений о сроках, прошедших с момента начала болевого синдрома и до момента постановки диагноза (РА или ФМ) показал, что наиболее быстрая диагностика была проведена в группе пациентов с РА и составила в среднем 10 месяцев. В группе РА+ФМ диагноз РА был установлен в среднем через 20 месяцев после дебюта БС, а у пациентов с ФМ без РЗ на постановку диагноза ФМ в среднем уходило около 115 месяцев. Относительно быструю постановку диагноза пациентам с РА мы связываем с наличием четких объективных клинико-лабораторных критериев воспаления, специфичных для данного заболевания, чего нельзя сказать о ФМ. Исходя из полученных данных, мы косвенно можем предположить, что в группе РА+ФМ болевой синдром мог дебютировать раньше появления объективных воспалительных изменений, характерных для РА.

Факт отсутствия различий в характеристиках БС, представленности коморбидных нарушений в группах РА+ФМ и ФМ, а также вероятное несовпадение момента дебюта БС с наличием объективных данных, характерных для РА, в группе РА+ФМ можно расценивать как доказательства того, что ФМ у исследованных нами пациентов является не вторичным по отношению к РА синдромом, а представляет из себя самостоятельное коморбидное заболевание [201].

Wolfe F. и соавт. (2019 г.) в своем исследовании, посвященном оценке различий в клинической картине первичной и вторичной ФМ, проанализировали данные 1525 пациентов с ФМ и 12037 пациентов с РА, у 22,3% из которых в ходе исследования была выявлена сопутствующая ФМ согласно критериям ACR 2016 года. Авторы не обнаружили достоверных различий в отношении распространенности и интенсивности БС, уровня КЖ и показателей психического и физического компонентов здоровья в изученных группах, придя к выводу, что первичная и вторичная ФМ эквивалентны в отношении клинических проявлений [27]. Однако, данная статья и выводы авторов были восприняты с большой критикой [202], а термин «вторичная фибромиалгия» продолжает встречаться в научной литературе и использоваться среди врачей, в особенности, среди ревматологов [203,204].

По результатам нашего исследования, несмотря на сопоставимые с группой РА+ФМ характеристики болевого синдрома и представленность коморбидных нарушений, пациенты из группы ФМ отмечали более низкое КЖ по индексу EQ-5D ($p=0,032$). Чтобы уточнить причину более низких показателей КЖ в данной группе пациентов, а также определить особенности ФМ в случае ее коморбидности с РА и без него, нами был проведен корреляционный анализ, подробный анализ результатов по опросникам EQ-5D и CSI, а также оценка данных анамнеза жизни и заболевания пациентов.

Установлено, что показатели КЖ у пациентов из группы ФМ коррелировали с интенсивностью БС ($-0,447$, $p=0,028$) и тревогой ($-0,434$, $p=0,039$). При детальной оценке опросника EQ-5D пациенты из группы ФМ также чаще сообщали о «крайне сильной» боли ($p=0,026$) и чаще испытывали тревогу/депрессию ($p=0,025$). Анализ ответов по опроснику CSI выявил более частые жалобы пациентов из группы ФМ на симптомы СРК ($p=0,027$), раздражение от яркого света ($p=0,048$), сложности при концентрации внимания ($p=0,048$) и боли в области таза ($p=0,015$). Эти данные позволяют сделать вывод о ведущей роли в патогенезе ФМ и оценке пациентами КЖ когнитивных и психических нарушений.

Если при хронической воспалительной боли в качестве периферического ноцицептивного входа выступают ноцицептивные сигналы, возникающие при активации ноцицепторов воспалённых суставов и окружающих тканей, вызывая периферическую сенситизацию, длительное существование которой приводит к возникновению ноципластических изменений в ЦНС – ЦС, то при ФМ формирование ЦС идёт «сверху вниз», за счёт когнитивно-психической сенситизации, и приводит к формированию генерализованного БС и множества коморбидных нарушений [77]. У пациентов РА+ФМ в патогенезе ноципластических изменений принимают участие как воспалительные, так и когнитивно-психические факторы.

Исследователями продолжает изучаться вопрос влияния психических и физических травмирующих событий на развитие ФМ [7,205]. Анализ данных анамнеза жизни пациентов в рамках нашего исследования выявил в группе ФМ, по сравнению с группой РА, достоверно более частые психологические травмирующие события ($p=0,016$), наличие ХБС у членов семьи ($p=0,030$) и более частые сообщения о дебюте ХБС после физической травмы ($p=0,046$) по сравнению с группой РА. Также были получены близкие к достоверным различия в отношении дебюта болевого синдрома с детства ($p=0,060$). В рамках проведенного нами исследования пациенты с ФМ наиболее часто отмечали в анамнезе: потери близких, серьезные заболевания родных и детей (требующие постоянного ухода за ними), разводы, неудачные попытки забеременеть и родить ребенка, насилие (в т.ч. сексуальное)/жестокое обращение в семье (в детском и во взрослом возрасте), нереализованные желания и планы.

Данные нескольких метаанализов указывают на наличие значительной связи между предшествующей физической или психологической травмой и последующим развитием хронической распространенной боли и ФМ [205,206]. Большинство исследований в данной области имеют низкую доказательность по причине своего ретроспективного характера и возможной предвзятости воспоминаний, связанной с эмоциональным и психическим состоянием пациентов.

Множество исследований свидетельствуют о связи между эмоциональной травмой и ФМ [205]. По результатам метаанализа, выполненного M.L. Paras и соавт. (2009 г.) на базе 23 исследований, включавших 4640 субъектов, была выявлена значимая связь между наличием в анамнезе сведений о сексуальных домогательствах и развитием функциональных желудочно-кишечных расстройств, неспецифической хронической боли, психогенных неэпилептических приступов и хронической тазовой боли. Статистически значимой связи между сексуальными домогательствами и ФМ выявлено не было. Однако, при включении в анализ только тех исследований, в которых в качестве формы сексуального насилия рассматривались случаи изнасилования, была выявлена значимая связь не только с хронической тазовой болью и функциональными желудочно-кишечными расстройствами, но и с наличием диагноза ФМ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сексуальное насилие в анамнезе связано со множеством соматических расстройств, в том числе с ФМ [206]. Три участницы нашего исследования, входившие в группу ФМ, сообщили о факте сексуального насилия в анамнезе.

Согласно данным литературы, наличие сведений о стрессовых событиях в раннем детском возрасте, жестоком обращении и безнадзорности значительно повышают риск развития заболеваний у взрослых. Не менее 1 из каждых 10 взрослых, обращающихся за медицинской помощью, сообщают о жестоком обращении в детстве [207]. По данным J.B. Gordon и соавт. (2021 г.), среди испытуемых, перенесших жестокое обращение в детском возрасте, наблюдался повышенный риск развития ФМ, СХУ, хронической боли в пояснице, СБН и СРК по сравнению с группой, не подвергавшейся подобному обращению. Связь между психологическим стрессом в раннем возрасте, изменением ноцицептивного поведения и хронической болью во взрослой жизни подтверждаются литературными данными о роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ряда определенных нейробиологических субстратов, входящих в моноаминергическую, опиоидергическую, эндоканнабиноидную и иммунную системы, а также эпигенетических механизмов [208]. По мнению ученых,

изучение характера и механизма изменений, возникающих в организме и нервной системе под влиянием раннего детского стресса, позволило бы лучше понять природу многих состояний, сопровождающихся хронической болью, а также разработать алгоритмы их профилактики и более эффективного персонализированного лечения таких пациентов.

В ряде исследований была описана значительная связь между предшествующими физическими травмами и началом хронической распространенной боли или ФМ [209]. В исследовании D. Buskila и соавт. (1997 г.) участвовали 102 пациента с травмой шеи и 59 пациентов с переломами ног (контрольная группа). Участники были протестированы на наличие внесуставной болезненности и симптомов ФМ согласно критериям ACR 1990 года. ФМ была диагностирована после травмы у 21,6% пациентов с травмой шеи и у 1,7% пациентов контрольной группы с переломами нижних конечностей [210]. Был сделан вывод, что риск развития ФМ в 13 раз выше после травмы шеи, чем после травмы нижних конечностей. Wynne-Jones G. и соавт. (2006 г.) было обнаружено увеличение риска возникновения распространенной боли на 40% через шесть месяцев после ДТП [211].

Имеются сообщения о более частом развитии ФМ у лиц, близкие члены семей которых длительное время жаловались на ХБС [212,213]. Так как речь идет в основном о родственниках старшего поколения (родители, дедушки и бабушки), с одной стороны, данный феномен связывают с перенятием пациентами определенных поведенческих установок и неэффективных стратегий преодоления. С другой стороны, уход за тяжелобольными членами семьи (если такое происходит) может явиться длительным психологическим и физическим стрессом для пациента. По нашим данным, 56% пациентов из группы ФМ и 45,5% - из группы РА+ФМ сообщили о наличии ХБС у членов своих семей.

Существенной проблемой также является несвоевременная диагностика ФМ. Среди обследованных нами 80 пациентов с ФМ только пятерым (6,25%) был поставлен диагноз ФМ ранее. Нередко пациенты с ФМ обращаются с различными жалобами к разным врачам, в том числе к ревматологам с жалобами на боли в

суставах, однако, ввиду отсутствия объективных изменений, окончательный диагноз нередко не формулируется. Согласно результатам исследования, включавшего участников из Южной Кореи, Мексики и 6 стран Европы, этот срок составляет в среднем 2,3 года [8], что значительно меньше по сравнению с данными, полученными в рамках исследований в российской популяции (от 7 лет) [26,214]. По результатам нашего исследования, проведенного в ревматологическом стационаре, в группе ФМ диагностика фибромиалгии заняла почти 10 лет. Вопрос недостаточной информированности врачей о симптомах и критериях диагностики ФМ в России является крайне важным. Зачастую большое количество жалоб у пациентов с ФМ игнорируется врачами, расценивается как проявление исключительно психического расстройства или как желание пациента получить вторичные выгоды от заболевания. По этой причине диагноз ФМ пациентам не ставится, в то время как пациенты продолжают обращаться за помощью к другим специалистам, либо прибегают к самолечению [38]. По данным литературы, около 90% людей с ФМ прибегают к альтернативной медицине [76]. Неверие врача, стигматизация и отсутствие признания тяжелого инвалидизирующего заболевания еще больше усугубляют и без того отягощенный психологический анамнез пациента [215].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибромиалгия представляет собой тяжелое инвалидизирующее самостоятельное заболевание, часто сопутствующее РЗ. Являясь довольно распространенной патологией при РА, ФМ имеет большое медико-социальное значение. Влияние ФМ на болевой синдром пациентов с РА отражается в увеличении его интенсивности, распространенности и изменении характера описываемой пациентами боли. Проведенное нами исследование подтверждает смешанный характер болевого синдрома у пациентов с РА и сопутствующей ФМ, на степень выраженности которого основное влияние оказывает не уровень активности воспаления, а дисфункциональные изменения в ЦНС.

Смешанный характер БС у данных пациентов затрудняет объективную оценку их состояния: приводит к завышению показателей активности РА по общепризнанным индексам (за счет субъективных компонентов применяемых шкал), и, даже при адекватном воздействии на воспалительный процесс, не позволяет достичь клинической ремиссии.

Лежащий в основе патогенеза ФМ феномен центральной сенситизации определяет сложный и полисимптомный характер данного заболевания. В ходе исследования нами было установлено, что пациенты с РА и коморбидной ФМ чаще испытывают выраженную утомляемость, симптомы тревоги и депрессии, нарушения сна, головные боли, тазовые нарушения, симптомы СРК и синдрома беспокойных ног. Вызываемые ФМ изменения болевого синдрома и множественные сопутствующие ей нарушения приводят к значительному снижению КЖ пациентов с РА. Полученные нами по результатам корреляционного анализа данные подтверждают ведущее влияние нейрогенных (нейропатических и ноципластических) факторов на КЖ пациентов с РА. Таким образом, лечение исключительно воспалительного заболевания у пациентов с сопутствующей ФМ не способно полностью улучшить состояние пациентов и их КЖ.

Сложный смешанный характер БС у пациентов с РА и коморбидной ФМ требует тщательного неврологического осмотра с целью выявления/ исключения поражений соматосенсорной нервной системы, правильного определения фенотипа БС и выбора эффективных методов лечения. В каждом случае длительного недостижения ремиссии РА, при наличии генерализованного хронического БС с нейропатическими чертами, а также множества неболевых феноменов следует оценивать возможность наличия сопутствующей ФМ. На основании полученных нами данных с целью своевременной и точной диагностики ФМ и повышения эффективности лечения пациентов с РА и коморбидной ФМ был разработан и внедрен для практического применения алгоритм ранней диагностики фибромиалгии в условиях ревматологического отделения (Приложение А).

В ходе исследования также была набрана группа пациентов с ФМ без ревматического заболевания. Сравнительный анализ полученных данных позволил определить факторы, наиболее значимые для развития ФМ. Несмотря на сопоставимые характеристики болевого синдрома и степень выраженности коморбидных нарушений пациентами с ФМ без ревматического заболевания было отмечено более низкое КЖ по сравнению с группой пациентов с РА и коморбидной ФМ. Анализ данных показал, что качество жизни пациентов с ФМ без РЗ отрицательно коррелирует с интенсивностью боли и степенью выраженности симптомов тревоги. Анализ социально-демографических показателей выявил, что пациенты с ФМ реже признаются нетрудоспособными, а длительность постановки диагноза «фибромиалгия» у исследованных нами пациентов без сопутствующего РЗ составила почти 10 лет. Также было выявлено, что пациенты с ФМ без РЗ по сравнению с пациентами с РА без ФМ чаще сообщали о наличии в анамнезе психологических травмирующих событий, наличии ХБС у членов семьи и дебюте БС после физической травмы.

Эти данные позволяют сделать вывод о том, что когнитивно-психическая сенситизация может являться ведущей причиной возникновения ноципластических изменений в ЦНС, что приводит к развитию ФМ у ряда пациентов. Выявленные в ходе нашего исследования данные о длительной диагностике ФМ, отсутствии

признания тяжелого инвалидизирующего заболевания за счет значительной стигматизации пациентов также могли способствовать подобным изменениям. Наличие психологических травмирующих событий в анамнезе, а также высокая распространенность тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ФМ определяет необходимость участия профильных специалистов (врачей-психиатров) в оценке их состояния и эффективном лечении.

Также следует упомянуть, что долгое время ФМ считалась вторичным по отношению к РЗ синдромом, что снижало мотивацию врачей к активной ее диагностике. По результатам сравнительного анализа характеристик пациентов в группах РА+ФМ и ФМ, а также ретроспективного анализа историй заболевания пациентов было определено, что ФМ у исследованных нами пациентов является не вторичным по отношению к РА синдромом, а представляет из себя самостоятельное коморбидное заболевание.

На основании полученных данных, мы можем заключить, что раннее выявление и комплексная персонализированная терапия ФМ и сопутствующих ей нарушений позволят значительно улучшить результаты лечения пациентов с РА и коморбидной ФМ, а также повысить их КЖ.

ВЫВОДЫ

1. Частота ФМ в когорте пациентов с активным РА составляет 53,9%. Наличие коморбидной ФМ у обследованных групп пациентов не оказывало влияния на степень активности РА, определяемую по индексу DAS28.
2. ФМ у пациентов с РА ассоциировалась с большей интенсивностью боли, наличием нейропатических дескрипторов и более широкой представленностью симптомов ЦС. При этом поражения соматосенсорной нервной системы (СНС), такие как полинейропатия, туннельные синдромы и их сочетание, были одинаково представлены у всех трех обследованных групп пациентов – с РА, РА + ФМ и ФМ.
3. Болевой синдром у пациентов с РА и сопутствующей ФМ часто сочетался с другими нарушениями: у пациентов наблюдались более высокие средние показатели утомляемости, тревоги, депрессии и нарушений сна, они чаще сообщали об учащенном мочеиспускании, болях внизу живота, симптомах СРК, головных болях и синдроме беспокойных ног.
4. Качество жизни у пациентов с РА и коморбидной ФМ было ниже по сравнению с пациентами с РА, несмотря на сопоставимые клинико-лабораторные показатели заболевания у этих групп, что свидетельствует о существенном влиянии невоспалительных факторов на общее состояние пациентов. Наличие коморбидной ФМ у пациентов с РА в 4,8 раз чаще сопровождалось тяжелыми нарушениями качества жизни.
5. У пациентов с ФМ наблюдалось более низкое КЖ по сравнению с больными из группы РА+ФМ, несмотря на сопоставимые характеристики болевого синдрома и представленность коморбидных расстройств; показатели КЖ у пациентов с ФМ коррелировали с показателями тревоги и интенсивностью боли.
6. Пациенты с ФМ имеют отягощенный по физическим и психологическим травмирующим событиям анамнез, что может играть ключевую роль в развитии клинической картины заболевания. Они дольше ожидают постановки диагноза, как правило, не признаются нетрудоспособными и не

получают адекватной терапии, что усугубляет течение заболевания и значительно ухудшает качество жизни пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ревматоидным артритом целесообразна как можно более ранняя диагностика фибромиалгии, что будет способствовать повышению качества жизни пациентов, повышению эффективности проводимой патогенетической терапии и предотвращению «перелечивания» больных ревматоидным артритом.

2. Важно проводить активный опрос пациента с РА для выявления сведений о наличии генерализованного (локализующегося не только в области воспалённых суставов), интенсивного болевого синдрома, нейропатических дескрипторов боли (онемение, жжение, покалывание, прострелы, аллодиния в зонах отдалённых от поражённого сустава), выраженных симптомов утомляемости, тревоги, депрессии и нарушений сна, а также учащенного мочеиспускания, болей внизу живота, симптомов СРК, головных болей и синдрома беспокойных ног. При наличии перечисленных симптомов необходимо тестировать пациентов на наличие ФМ (Приложение А).

3. Всем пациентам с ревматоидным артритом и нейропатическими характеристиками боли необходимо проводить неврологический осмотр с целью верификации поражений СНС; наличие поражения СНС и локализация нейропатических сенсорных нарушений в анатомических зонах, связанных с поражением СНС, позволит дифференцировать нейропатическую боль с ФМ.

4. Пациентов с ревматоидным артритом при длительном недостижении клинической ремиссии на фоне адекватной противовоспалительной терапии, сохранении жалоб на боли в суставах на фоне отсутствия объективных признаков воспалительного процесса следует обследовать на наличие фибромиалгии.

5. Пациентам с ревматоидным артритом при наличии коморбидной ФМ наряду с базисной патогенетической терапией показано мультидисциплинарное воздействие, включающее немедикаментозные и медикаментозные методы. Сопутствующие фибромиалгии нарушения, в особенности тревога, депрессия и нарушения сна, требуют отдельной тщательной диагностики и лечения у профильных специалистов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AAPT- ACTION-APS Pain Taxonomy

ACR- American College of Rheumatology

CSI- Central Sensitization Inventory

СРБ- С-реактивный белок

DAS28- Disease Activity Score-28

DSST- Digit Symbol Substitution Test

EULAR- European Alliance of Associations for Rheumatology

FIQR- Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire

FiRST- Fibromyalgia Rapid Screening Tool

FSQ- Fibromyalgia Survey Questionnaire

FSS- Fatigue Severity Scale

HADS- Hospital Anxiety and Depression Scale

PD- PainDETECT

PSQI- Pittsburg Sleep Quality Index

АС- анкилозирующий спондилоартрит

АЦЦП- антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

ВАШ- визуальная аналоговая шкала

ВНЧС- височно-нижнечелюстной сустав

ГБН- головная боль напряжения

ГИБП- генно-инженерные биологические препараты

ГКС- глюкокортикостероиды

ДВНЧС- дисфункция височно-нижнечелюстного сустава

КЖ- качество жизни

КПТ-когнитивно-поведенческая терапия

КТ- компьютерная томография

ЛФК- лечебная физкультура

МРТ- магнитно- резонансная томография

НБ- нейропатическая боль

НМВ- нейропатия мелких волокон

НПВП- нестероидные противовоспалительных препараты

ОА- остеоартрит

ОА- остеоартрит

ПНП- полиневропатия

ПсА- псориатический артрит

РА- ревматоидный артрит

РЗ- ревматические заболевания

РФ- ревматоидный фактор

СБН- синдром беспокойных ног

СИОЗС- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН-селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СКВ- системная красная волчанка

СНС- соматосенсорная нервная система

СОЭ- скорость оседания эритроцитов

СРК- синдром раздраженного кишечника

СХУ- синдром хронической усталости

СШ- синдром Шегрена

ТС- туннельный синдром

ТЦА-трициклические антидепрессанты

ФМ- фибромиалгия

фМРТ- функциональная магнитно-резонансная томография

ХГБН- хроническая головная боль напряжения

ХРБС- хронической распространенный болевой синдром

ЦНС- центральная нервная система

ЦС- центральная сенситизация

ЧБС- число болезненных суставов

ЧПС- число припухших суставов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fibromyalgia syndrome / P. Mease, L.M. Arnold, R. Bennett, [et al.] // The Journal of rheumatology. - 2007. - Vol. 6. - № 34. - P. 1415-1425.
2. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: A cross-sectional population based epidemiological study / A. Andrianakos, P. Trontzas, F. Christoyannis, [et al.] // Journal of Rheumatology. - 2003. - Vol. 30. - № 7. - P. 1589–1601.
3. Borchers, A. T. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review / A.T. Borchers, M.E. Gershwin // Clinical Reviews in Allergy and Immunology. - 2015. - Vol. 49. - № 2. - P. 100–151.
4. Bawazir, Y. Prevalence of fibromyalgia syndrome in Saudi Arabia: a systematic review and meta-analysis / Y. Bawazir // BMC Musculoskeletal Disorders. - 2023. - Vol. 24. - № 1. - P. 1–9.
5. Spaeth, M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia / M. Spaeth // Arthritis Research and Therapy. - 2009. - Vol. 11. - № 3. - P. 2–3.
6. Walker, J. Fibromyalgia: clinical features, diagnosis and management / J. Walker // Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain)). - 2016. - Vol. 31. - № 5. - P. 51–63.
7. Skaer, T. L. Illness perceptions and burden of disease in fibromyalgia / T.L. Skaer, W.J. Kwong // Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. - 2017. - Vol. 17. - № 1. - P. 9–15.
8. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis / E. Choy, S. Perrot, T. Leon, [et al.] // BMC health services research. - 2010. - Vol. 10. - P. 102.
9. Chinn, S. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update / S. Chinn, W. Caldwell, K. Gritsenko // Current Pain and Headache Reports. - 2016. - Vol. 20. - № 4. - P. 1–10.
10. Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia / A.C. Gist, E.K. Guymer, L.E. Eades, [et al.] // International Journal of Rheumatic Diseases. - 2018. - Vol. 21. - № 3. - P. 639–646.
11. Intra- and Inter-Patient Symptom Variability in Fibromyalgia: Results of a 90-Day

- Assessment / L. Toussaint, A. Vincent, S.J. McAllister, M. Whipple // *Musculoskeletal Care*. - 2015. - Vol. 13. - № 2. - P. 93–100.
12. Lichtenstein, A. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities / A. Lichtenstein, S. Tiosano, H. Amital // *Current Opinion in Rheumatology*. - 2018. - Vol. 30. - № 1. - P. 94–100.
13. Fung, W. Consideration of Fibromyalgia in the Assessment and Treatment of SLE / W. Fung, Z. Touma // *Current Treatment Options in Rheumatology*. - 2021. - Vol. 7. - № 3. - P. 182–193.
14. Coskun Benlidayi, I. Fibromyalgia interferes with disease activity and biological therapy response in inflammatory rheumatic diseases / I. Coskun Benlidayi // *Rheumatology International*. - 2020. - Vol. 40. - № 6. - P. 849–858.
15. Zhao, S.S. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis / S.S. Zhao, S.J. Duffield, N.J. Goodson // *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. - 2019. - Vol. 33. - № 3. - P. 1–15.
16. Особенности клинических проявлений ревматоидного артрита у пациентов с недостаточной эффективностью базисных противовоспалительных препаратов в зависимости от наличия признаков центральной сенситизации / А.С. Потапова, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. - 2023. - Т. 61. - № 2. - С. 214–219.
17. Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients / A. Fan, B. Pereira, A. Tournadre, [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. - 2017. - Vol. 47. - № 1. - P. 129–132.
18. Kılıçarslan, A. Diagnosing fibromyalgia in rheumatoid arthritis: The importance of assessing disease activity / A. Kılıçarslan, F.G. Yurdakul, H. Bodur // *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. - 2018. - Vol. 64. - № 2. - P. 133–139.
19. Mülkoğlu, C. The impact of coexisting fibromyalgia syndrome on disease activity in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A cross-sectional study / C. Mülkoğlu, F.F. Ayhan // *Modern Rheumatology*. - 2021. - Vol. 31. - № 4. - P. 827–833.
20. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis / G.T. Jones, B. Mallawaarachchi, J. Shim, [et al.] // *Rheumatology International*. - 2020. - Vol. 40. - №

10. - P. 1581–1591.

21. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis / S.J. Duffield, N. Miller, S. Zhao, N.J. Goodson // *Rheumatology (Oxford)*. - 2018. - Vol. 57. - № 8. - P. 1453-1460.

22. El-Rabbat, M.S. Clinical significance of fibromyalgia syndrome in different rheumatic diseases: Relation to disease activity and quality of life / M.S. El-Rabbat, N.K. Mahmoud, T.A. Gheita // *Reumatologia Clinica*. - 2018. - Vol. 14. - № 5. - P. 285–289.

23. The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia / F. Salaffi, M. Di Carlo, M. Carotti, P. Sarzi-Puttini // *Rheumatology International*. - 2018. - Vol. 38. - № 10. - P. 1911–1918.

24. Каратеев, А.Е. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. - 2019. - Т. 57. - № 2. - С. 197-209.

25. The influence of fibromyalgia on achieving remission in patients with long-standing rheumatoid arthritis / F. Salaffi, M.C. Gerardi, F. Atzeni, [et al.] // *Rheumatology International*. - 2017. - Vol. 37. - № 12. - P. 2035–2042.

26. Насонова, Т.И. Типичная врачебная практика ведения пациентов с фибромиалгией / Т.И. Насонова, В.А. Парфенов, А.Х. Мухаметзянова // *Consilium Medicum*. - 2022. - Т. 24. - № 11. - С. 796–799.

27. Primary and Secondary Fibromyalgia Are The Same: The Universality of Polysymptomatic Distress / F. Wolfe, B. Walitt, J.J. Rasker, W. Häuser // *The Journal of rheumatology*. - 2019. - Vol. 46. - № 2. - P. 204–212.

28. Consensus evidence-based clinical practice recommendations for the management of fibromyalgia / Y. El Miedany, N. Gadallah, D. Mohasseb, [et al.] // *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. - 2022. - Vol. 49. - № 1.

29. Inanici, F. History of fibromyalgia: Past to present / F. Inanici, M.B. Yunus // *Current Pain and Headache Reports*. - 2004. - Vol. 8. - № 5. - P. 369–378.

30. Yunus, M. B. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes / M.B. Yunus // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2007. - Vol. 36. - № 6. - P. 339–356.
31. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) / R.D. Treede, W. Rief, A. Barke, [et al.] // *Pain*. - 2019. - Vol. 160. - № 1. - P. 19–27.
32. Queiroz, L.P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia / L.P. Queiroz // *Current Pain and Headache Reports*. - 2013. - Vol. 17. - № 8. - P. 356.
33. Heidari, F. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis / F. Heidari, M. Afshari, M. Moosazadeh // *Rheumatology International*. - 2017. - Vol. 37. - № 9. - P. 1527–1539.
34. White, K. P. Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia / K.P. White, M. Harth // *Current pain and headache reports*. - 2001. - Vol. 5. - № 4. - P. 320–329.
35. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project / A. Vincent, B.D. Lahr, F. Wolfe, [et al.] // *Arthritis care & research*. - 2013. - Vol. 65. - № 5. - P. 786–792.
36. The economic burden of fibromyalgia: A systematic literature review / M. D'Onghia, J. Ciaffi, P. Ruscitti, [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2022. - Vol. 56. - P. 152 -160.
37. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population / A. Assumpção, A.B. Cavalcante, C.E. Capela, [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. - 2009. - Vol. 10. - № 1. - P. 1–7.
38. Skaer, T. L. Fibromyalgia: Disease synopsis, medication cost effectiveness and economic burden / T.L. Skaer // *PharmacoEconomics*. - 2014. - Vol. 32. - № 5. - P. 457–466.
39. D'Onghia, M. Fibromyalgia and obesity: A comprehensive systematic review and meta-analysis / M. D'Onghia // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2021. - Vol. 51. - № 2. - P. 409–424.

40. Arranz, L.I. Effects of obesity on function and quality of life in chronic pain conditions / L.I. Arranz, M. Rafecas, C. Alegre // *Current Rheumatology Reports*. - 2014. - Vol.16. - № 1. - P. 390.
41. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep / A. Okifuji, G.W. Donaldson, L. Barck, P.G. Fine // *The journal of pain*. - 2010. - Vol. 11. - № 12. - P. 1329–1337.
42. Давыдов, О.С. Фибромиалгия / О.С. Давыдов, М.В. Глебов // *Российский журнал боли*. - 2020. - Т. 18(3). - С. 66–74.
43. The comparative burden of mild, moderate and severe Fibromyalgia: Results from a cross-sectional survey in the United States / C. Schaefer, A. Chandran, M. Hufstader, [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes*. - 2011. - Vol. 9. - № 1. - P. 71.
44. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia / L.M. Arnold, R.M. Bennett, L.J. Crofford, [et al.] // *The journal of pain*. - 2019. - Vol. 20. - № 6. - P. 611–628.
45. Данилов, Ан. Б. Фибромиалгия: принципы диагностики и комплексной терапии. / Ан.Б. Данилов // *Терапия*. - 2018. - Т. 25. - № 7. - С. 38–46.
46. Кукушкин, М. Л. Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна / М.Л. Кукушкин, М.Г. Полуэктов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117. - № 4-2. – С. 19-27.
47. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects / H. Moldofsky, P. Scarisbrick, R. England, H. Smythe // *Psychosomatic medicine*. - 1975. - Vol. 37. - № 4. - P. 341–351.
48. Табеева, Г. Р. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии / Г.Р. Табеева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2012. – № 1. – С. 23-27.
49. Sleep disturbances in fibromyalgiaA meta-analysis of case-control studies / Y.L. Wu, L.Y. Chang, H.C. Lee, [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. - 2017. - Vol. 96. - P. 89–97.
50. Захаров, А. В. Полисомнографические характеристики сна у пациентов с фибромиалгией / А.В. Захаров, О.И. Антипов, Е.В. Хивинцева // *Российский журнал боли*. – 2014. – № 1(42). – С. 58-59.

51. Cognitive impairment in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies / Y.L. Wu, C.J. Huang, S.C. Fang, [et al.] // *Psychosomatic medicine*. - 2018. - Vol. 5. - № 80. - P. 432–438.
52. Goldenberg, D. L. Diagnosis and Differential Diagnosis of Fibromyalgia / D.L. Goldenberg // *American Journal of Medicine*. - 2009. - Vol. 122. - № 12. - P. 14–21.
53. Clauw, D. J. Fibromyalgia: A clinical review / D. J. Clauw // *Jama*. - 2014. - Vol. 311. - № 15. - P. 1547–1555.
54. Психические расстройства у пациентов с фибромиалгией: психометрическая оценка тревоги, депрессии, соматизации и расстройств личности / Т.И. Насонова, Д.В. Романов, А.Х. Мухаметзянова, [и др.] // *Российский журнал боли*. - 2022. - Т. 20. - № 3. - С. 21–26.
55. The clinical anatomy of fibromyalgia / S. Khalid, E. Simonds, M. Loukas, R.S. Tubbs // *Clinical Anatomy*. - 2018. - Vol. 31. - № 3. - P. 387–391.
56. Choy, E. H. Key Symptom Domains to Be Assessed in Fibromyalgia (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) / E.H. Choy, P.J. Mease // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. - 2009. - Vol. 35. - № 2. - P. 329–337.
57. Современные представления о соотношении фибромиалгии и психических расстройств / М.С. Зинчук, А.М. Турчинец, Д. А. Тумуров, [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2023. – Т. 123. - № 10. – С. 7-16.
58. Сулейманова, Г. П. Психологические защитные механизмы личности и уровень субъективного контроля у больных первичной фибромиалгией / Г. П. Сулейманова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 5. – С. 445.
59. Болевой синдром в структуре психосоматических соотношений при синдроме первичной фибромиалгии / Г. П. Сулейманова, И. А. Зборовская, Р. А. Грехов [и др.] // *Современные проблемы ревматологии*. – 2005. – № 2. – С. 52-57.
60. Сулейманова, Г. П. Клинико-психологические взаимосвязи у больных фибромиалгией / Г. П. Сулейманова, Р. А. Грехов, И. А. Зборовская // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 5-1. – С. 157-160.
61. Fibromyalgia syndrome – a risk factor for poor outcomes following orthopaedic surgery: A systematic review / M. D'Onghia, J. Ciaffi, J.G. McVeigh, [et al.] // *Seminars*

in Arthritis and Rheumatism. - 2021. - Vol. 51. - № 4. - P. 793–803.

62. Теплякова, О. В. Фибромиалгия: гендерные и возрастные особенности / О. В. Теплякова, А. А. Морозова // РМЖ. – 2023. – № 7. – С. 32-36.

63. Фибромиалгия: клиническая картина и варианты заболевания / О. В. Теплякова, А. А. Попов, Л. И. Волкова, А. В. Сарапулова // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14. - № 2. – С. 45-51.

64. Родионова, О. Н. Сопряженность фибромиалгии и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / О. Н. Родионова, А. Р. Бабаева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. 41. - № 4 – С. 102-105.

65. Hoffman, D. L. The health status burden of people with fibromyalgia: A review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12 / D. L. Hoffman, E.M. Dukes // International Journal of Clinical Practice. - 2008. - Vol. 62. - № 1. - P. 115–126.

66. Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Burden of Chronic Pain Without Clear Etiology in Low- and Middle-Income Countries: Trends in Heterogeneous Data and a Proposal for New Assessment Methods / T. Jackson, S. Thomas, V. Stabile, [et al.] // Anesthesia and Analgesia. - 2016. - Vol. 123. - № 3. - P. 739–748.

67. The Iceberg nature of fibromyalgia burden: The clinical and economic aspects / B. Ghavidel-Parsa, A. Bidari, A. Amir Maafi, B. Ghalebighi // Korean Journal of Pain. - 2015. - Vol. 28. - № 3. - P. 169–176.

68. Häuser, W. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome) / W. Häuser, F. Wolfe // Reumatismo. - 2012. - Vol. 64. - № 4. - P. 194–205.

69. Fibromyalgia / W. Häuser, J. Ablin, M.A. Fitzcharles, [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. - 2015. - Vol. 1. - P. 1–16.

70. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity / F. Wolfe, D.J. Clauw, M.A. Fitzcharles, [et al.] // Arthritis Care and Research. - 2010. - Vol. 62. - № 5. - P. 600–610.

71. Validation of the fibromyalgia survey questionnaire within a cross-sectional survey / W. Häuser, E. Jung, B. Erbslöh-Möller, [et al.] // PLoS ONE. - 2012. - Vol. 7. - № 5. - P. 3–8.

72. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria / F. Wolfe, D.J.

- Clauw, M.A. Fitzcharles, [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2016. - Vol. 46. - № 3. - P. 319–329.
73. Questionnaires for the subjective evaluation of patients with fibromyalgia: a systematic review / E. Carrasco-Vega, M. Martínez-Moya, L. Barni, [et al.] // *European journal of physical and rehabilitation medicine*. - 2023. - Vol. 59. - № 3. - P. 353–363.
74. Perrot, S. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) / S. Perrot, D. Bouhassira, J. Fermanian // *Pain*. - 2010. - Vol. 150. - № 2. - P. 250–256.
75. Опросник для выявления фибромиалгии: лингвистическая адаптация русскоязычной версии / Т. И. Насонова, М. А. Бахтадзе, А. Х. Мухаметзянова, А. И. Исайкин // *Российский журнал боли*. – 2022. – Т. 20. - № 3. – С. 16-20.
76. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update / R. Siracusa, R.D. Paola, S. Cuzzocrea, D. Impellizzeri // *International journal of molecular sciences*. - 2021. - Vol. 8. - № 22. - P. 38-91.
77. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment / P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, D. Marotto, F. Atzeni // *Nature Reviews Rheumatology*. - 2020. - Vol. 16. - № 11. - P. 645–660.
78. Systematic review and synthesis of mechanism-based classification systems for pain experienced in the musculoskeletal system / M.A. Shraim, H. Massé-Alarie, L.M. Hall, P.W. Hodges // *Clinical Journal of Pain*. - 2020. - Vol. 36. - № 10. - P. 793–812.
79. Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociplastic / F. Bailly, A. Cantagrel, P. Bertin, [et al.] // *RMD Open*. - 2020. - Vol. 6. - № 2. - P. 1–6.
80. Alterations of brain activity in fibromyalgia patients / P. Sawaddiruk, S. Paiboonworachat, N. Chattipakorn, S.C. Chattipakorn // *Journal of Clinical Neuroscience*. - 2017. - Vol. 38. - P. 13–22.
81. Nebel, M. B. Neuroimaging of Fibromyalgia / M.B. Nebel, R.H. Gracely // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. - 2009. - Vol. 35. - № 2. - P. 313–327.
82. Aoki, Y. Reduced N-acetylaspartate in the hippocampus in patients with fibromyalgia: A meta-analysis / Y. Aoki, R. Inokuchi, H. Suwa // *Psychiatry Research - Neuroimaging*. - 2013. - Vol. 213. - № 3. - P. 242–248.

83. Gray matter abnormalities associated with fibromyalgia: A meta-analysis of voxel-based morphometric studies / H. Shi, C. Yuan, Z. Dai, [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2016. - Vol. 46. - № 3. - P. 330–337.
84. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis / R. Grayston, G. Czanner, K. Elhadd, [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2019. - Vol. 48. - № 5. - P. 933–940.
85. Лукашенко, М. В. Диагностика нейропатии малых волокон методом конфокальной микроскопии роговицы: литературный обзор и собственные данные / М. В. Лукашенко, Н. Ю. Гаврилова, А. Н. Шишкин // *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. – 2020. – Т. 15. - № 1. – С. 589-596.
86. Bailly, F. The challenge of differentiating fibromyalgia from small-fiber neuropathy in clinical practice / F. Bailly // *Joint bone spine*. - 2021. - Vol. 88. - № 6. - P. 105232.
87. Burden of illness in fibromyalgia patients with comorbid depression / L. Bateman, P. Sarzi-Puttini, C.L. Burbridge, [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. - 2016. - Vol. 34. - P. 106–113.
88. Littlejohn, G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome / G. Littlejohn // *Nature Reviews Rheumatology*. - 2015. - Vol. 11. - № 11. - P. 639–648.
89. Coskun Benlidayi, I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia / I. Coskun Benlidayi // *Rheumatology International*. - 2019. - Vol. 39. - № 5. - P. 781–791.
90. Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis / L.F. O'Mahony, A. Srivastava, P. Mehta, C. Ciurtin // *Rheumatology (Oxford, England)*. - 2021. - Vol. 60. - № 6. - P. 2602–2614.
91. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels / D. Kadetoff, J. Lampa, M. Westman, [et al.] // *Journal of neuroimmunology*. - 2012. - Vol. 242. - № 1-2. - P. 33–38.
92. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are

- increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells / I. Tsilioni, I.J. Russell, J.M. Stewart, [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. - 2016. - Vol. 356. - № 3. - P. 664–672.
93. Is fibromyalgia an autoimmune disorder? / D. Clauw, P. Sarzi-Puttini, G. Pellegrino, Y. Shoenfeld // *Autoimmunity reviews*. - 2024. - Vol. 23. - № 1. - P. 103424.
94. Аронова, Е. С. Фибромиалгия: современный взгляд на патогенез и терапевтические мишени / Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гриднева // *Эффективная фармакотерапия*. – 2024. – Т. 20. - № 32. – С. 14-21.
95. Inflammation, Autoimmunity, and Infection in Fibromyalgia: A Narrative Review / M. Paroli, C. Gioia, D. Accapezzato, R. Caccavale // *International journal of molecular sciences*. - 2024. - Vol. 25. - № 11. - P. 5922.
96. Role of Etanercept and Infliximab on Nociceptive Changes Induced by the Experimental Model of Fibromyalgia / M. Cordaro, R. Siracusa, R. D'Amico, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. - 2022. - Vol. 23. - № 11. - P. 6139.
97. Subcutaneous Tocilizumab May Be Effective in Refractory Fibromyalgia Patients / K.T. Tang, T.L. Liao, Y.H. Chen, [et al.] // *Biomedicines*. - 2023. - Vol. 11. - № 7. - P. 1774.
98. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice / A. Goebel, E. Krock, C. Gentry, [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. - 2021. - Vol. 131. - № 13. - e144201.
99. Fibromyalgia patients with elevated levels of anti-satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms / E. Krock, C.E. Morado-Urbina, J. Menezes, [et al.] // *Pain*. - 2023. - Vol. 164. - № 8. - P. 1828–1840.
100. Hardy, J. New insights into the genetics of Alzheimer's disease / J. Hardy // *Annals of Medicine*. - 1996. - Vol. 28. - № 3. - P. 255–258.
101. The Influence of Pro-inflammatory Cytokines and Genetic Variants in the Development of Fibromyalgia: A Traditional Review / M.M. Peck, R. Maram, A. Mohamed, [et al.] // *Cureus*. - 2020. - Vol. 12. - № 9. - e10276.
102. Clinical significance of anti-dense fine speckled 70 antibody in patients with fibromyalgia / J. Jeong, D.H. Kim, G. Park, [et al.] // *Korean Journal of Internal Medicine*.

- 2019. - Vol. 34. - № 2. - P. 426–433.

103. Lee, Y. H. Association between the COMT Val158Met polymorphism and fibromyalgia susceptibility and fibromyalgia impact questionnaire score: a meta-analysis / Y.H. Lee, J.H. Kim, G.G. Song // *Rheumatology International*. - 2015. - Vol. 35. - № 1. - P. 159–166.

104. Роль микробиома в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний (дискуссионные вопросы) / А.М. Лиля, Е.А. Галушко, А.В. Гордеев, А.С. Семашко // *Современная ревматология*. - 2021. - Т. 15. - № 1. - С. 15–19.

105. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia / A. Minerbi, E. Gonzalez, N.J. Brereton, [et al.] // *Pain*. - 2019. - Vol. 160. - № 11. - P. 2589–2602.

106. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia / M. Clos-Garcia, N. Andrés-Marin, G. Fernández-Eulate, [et al.] // *EBioMedicine*. - 2019. - Vol. 46. - P. 499–511.

107. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia / S.A. McLean, D.A. Williams, P.K. Stein, [et al.] // *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. - 2006. - Vol. 31. - № 12. - P. 2776–2782.

108. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia / S.A. McLean, D.A. Williams, R.E. Harris, [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. - 2005. - Vol. 52. - № 11. - P. 3660–3669.

109. Fibromyalgia and arthritides / F. Atzeni, S. Sallì, M. Benucci, [et al.] // *Reumatismo*. - 2012. - Vol. 64. - № 4. - P. 286–292.

110. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: Prevalence and relationship with disease activity / S. Haliloglu, A. Carlioglu, D. Akdeniz, [et al.] // *Rheumatology International*. - 2014. - Vol. 34. - № 9. - P. 1275–1280.

111. Фибромиалгия у больных спондилоартритами: распространенность и взаимосвязь с синовиальным и энтезиальным воспалением / А. В. Петров, Л. В. Соколова, А. А. Петров, Д. В. Шадуро. - Текст: непосредственный // *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2021: Всероссийский конгресс с*

международным участием, Санкт-Петербург, 14–16 октября 2021 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье». - 2021. – С. 148-149.

112. Громова, М. А. Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите и лечебно-диагностическая тактика / М. А. Громова, С. Е. Мясоедова // Клиницист. – 2016. – Т. 10. - № 1. – С. 12-16.

113. Филатова, Е. С. Центральная регуляция боли у пациентов с заболеванием суставов и подходы к терапии / Е. С. Филатова, Ш. Ф. Эрдес, Е. Г. Филатова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. - № 12. – С. 159-164.

114. Филатова, Е. С. Невропатическая боль при ревматоидном артрите / Е. С. Филатова, А. М. Лиля, В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. - № 5. – С. 60-65.

115. Мясоедова, С. Е. Болевой синдром при ревматоидном артрите: особенности и механизмы боли, современные подходы к диагностике и лечению / С. Е. Мясоедова // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2019. – № 1. – С. 32-36.

116. Туровская, Е. Ф. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава / Е. Ф. Туровская, Л. И. Алексеева, Е. Г. Филатова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52. - № 5. – С. 526-529.

117. Филатова, Е. С. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли / Е. С. Филатова, А. М. Лила // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. - № 2. – С. 43-49.

118. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: A comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey / F. Salaffi, P. Sarzi-Puttini, R. Girolimetti, [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. - 2009. - Vol. 27. - № 5. - P. 67-74.

119. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis / M. Kojima, T. Kojima, N. Ishiguro, [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. - 2009. - Vol. 67. - № 5. - P. 425–431.

120. Ouyolu, N. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia

syndrome, and rheumatoid arthritis: A comparison with a selected sample of healthy individuals / N. Ovayolu, O. Ovayolu, G. Karadag // *Clinical Rheumatology*. - 2011. - Vol. 30. - № 5. - P. 655–664.

121. Fibromyalgia and the Prediction of Two-Year Changes in Functional Status in Rheumatoid Arthritis Patients / H. Kim, J. Cui, M. Frits, [et al.] // *Arthritis Care and Research*. 2017. - Vol. 12. - № 69. - P. 1871–1877.

122. Measures of Fatigue in Patients With Rheumatic Diseases: A Critical Review / C. Elera-Fitzcarrald, J. Rocha, P.I. Burgos, [et al.] // *Arthritis Care and Research*. - 2020. - Vol. 72. - № S10. - P. 369–409.

123. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis / H. Repping-Wuts, J. Fransen, T. van Achterberg, [et al.] // *Journal of Clinical Nursing*. - 2007. - Vol. 16. - № 11C. - P. 377–383.

124. Alexithymia and psychological distress in patients with fibromyalgia and rheumatic disease / L. Marchi, F. Marzetti, G. Orrù, [et al.] // *Frontiers in Psychology*. - 2019. - Vol. 10. - P. 1–11.

125. Rates of Neuropsychological Dysfunction in Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis: An Automated Clinical Rating Approach / L.D. Medina, L. Hirshberg, M.J. Taylor, [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. - 2019. - Vol. 25. - № 6. - P. 252–257.

126. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis / N. Joharatnam, D.F. McWilliams, D. Wilson, [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. - 2015. - Vol. 17. - № 1. - P. 1–9.

127. Clinical and psychological assessment of patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a real-world study / C. Gao, H. Zhong, L. Chen, [et al.] // *Clinical Rheumatology*. - 2022. - Vol. 41. - № 4. - P. 1235–1240.

128. Concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis is associated with the more frequent use of biological therapy: A cross-sectional study / P.R. Lage-Hansen, S. Chrysidis, M. Lage-Hansen, A. Hougaard, [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. - 2016. - Vol. 45. - № 1. - P. 45–48.

129. Öncü, J. A comparison of impact of fatigue on cognitive, physical, and psychosocial

- status in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis / J. Öncü, F. Başoğlu, B. Kuran // *Rheumatology International*. - 2013. - Vol. 33. - № 12. - P. 3031–3037.
130. The role of depression, anxiety, fatigue, and fibromyalgia on the evaluation of the remission status in patients with rheumatoid arthritis / N. Inanc, S. Yilmaz-Oner, M. Can, [et al.] // *Journal of Rheumatology*. - 2014. - Vol. 41. - № 9. - P. 1755–1760.
131. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study / A. Moltó, A. Etcheto, L. Gossec, [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. - 2018. - Vol. 77. - № 4. - P. 533–540.
132. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis / N. Bello, A. Etcheto, C. Béal, [et al.] // *Arthritis research and therapy*. - 2016. - Vol. 18. - P. 42.
133. Kia, S. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology / S. Kia, E. Choy // *Biomedicines*. - 2017. - Vol. 5. - № 2. - P. 1–24.
134. Thieme, K. Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? / K. Thieme, M. Mathys, D.C. Turk // *Journal of Pain*. - 2017. - Vol. 18. - № 7. - P. 747–756.
135. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia / G.J. Macfarlane, C. Kronisch, L.E. Dean, [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2017. - Vol. 76. - № 2. - P. 318–328.
136. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia / K. Bernardy, P. Klose, A.J. Busch, [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2013. - № 9. - CD009796.
137. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Bernardy, P. Klose, P. Welsch, W. Häuser // *European Journal of Pain (United Kingdom)*. - 2018. - Vol. 22. - № 2. - P. 242–260.
138. Effects of Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) on Brain Connectivity Supporting Catastrophizing in Fibromyalgia / A. Lazaridou, J. Kim, C.M. Cahalan, M.L. Loggia, M. L., [et al.] // *Clinical Journal of Pain*. - 2017. - Vol. 33. - № 3. - P. 215–221.

139. Acupuncture for treating fibromyalgia / J.C. Deare, Z. Zheng, C.C. Xue, [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. - 2013. - № 5. - CD007070.
140. Bennett, R. M. Pain management in fibromyalgia / R.M. Bennett // Pain management. - 2016. - Vol. 6. - № 4. - P. 313–316.
141. Tzadok, R. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia / R. Tzadok, J.N. Ablin // Pain Research and Management. - 2020. - Vol. 6541798.
142. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации "Ревматоидный артрит" (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.). - 2021. - С. 1-112.
143. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory / R. Neblett, M.M. Hartzell, T.G. Mayer, [et al.] // Pain practice: the official journal of World Institute of Pain. - 2017. - Vol. 17. - № 2. - P. 166–175.
144. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия / О.Р. Есин, Е.А. Горобец, И.Х. Хайруллин, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - Т. 120. - № 6. - С. 51–56.
145. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain / R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle // Current medical research and opinion. - 2006. - Vol. 22. - № 10. - P. 1911–1920.
146. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar, [et al.] // Pain. - 2005. - Vol. 114. - № 1–2. - P. 29–36.
147. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus / L.B. Krupp, N.G. LaRocca, J. Muir-Nash, A.D. Steinberg // Archives of Neurology. - 1989. - Vol. 46. - № 10. - P. 1121–1123.
148. Hewlett, S. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFM-DQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFN-RS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue

Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS) / S. Hewlett, E. Dures, C. Almeida // *Arthritis care and research*. - 2011. - Vol. 63. - P. 263–286.

149. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R.P. Snalth // *Acta psychiatrica scandinavica*. - 1983. - Vol. 67. - № 6. - P. 361–370.

150. Herrmann, C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results / C. Herrmann // *Journal of psychosomatic research*. - 1997. - Vol. 42. - № 1. - P. 17–41.

151. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D.J. Buysse, C.F. Reynolds, T.H. Monk, [et al.] // *Psychiatry Res*. - 1989. Vol. 28. - P. 193–213.

152. Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 people / A. Hinz, H. Glaesmer, E. Brähler, [et al.] // *Sleep medicine*. - 2017. - Vol. 30. - P. 57–63.

153. Jaeger, J. Digit symbol substitution test / J. Jaeger // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 2018. - Vol. 38. - № 5. - P. 513–519.

154. Латышева, Н.В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью / Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Д.В. Осипова // *Нервно-мышечные болезни*. - 2018. - Т. 8. - № 2. - С. 10-6.

155. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties / R.M. Bennett, R. Friend, K.D. Jones, [et al.] // *Arthritis research and therapy*. - 2009. - Vol. 11. - № 4. - R120.

156. Обновленный опросник для оценки влияния фибромиалгии: лингвистическая адаптация русскоязычной версии / Т.И. Насонова, М.А. Бахтадзе, А.Х. Мухаметзянова, А.И. Исайкин // *Российский журнал боли*. - 2023. - Т. 21. - № 1. - С. 47–51.

157. Friend, R. Distinguishing fibromyalgia from rheumatoid arthritis and systemic lupus in clinical questionnaires: An analysis of the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) and its variant, the Symptom Impact Questionnaire (SIQR), along with pain

- locations / R. Friend, R.M. Bennett // *Arthritis Research and Therapy*. - 2011. - Vol. 13. - № 2. - P. 1–10.
158. Rabin, R. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group / R. Rabin, F. de Charro // *Annals of medicine*. - 2001. - Vol. 33. - № 5. - P. 337–343.
159. Российские популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, рассчитанные с использованием опросника EQ-5D-3L / Е. А. Александрова, А. Р. Хабибуллина, А. В. Аистов [и др.] // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2020. – Т. 40. - № 3. – С. 99-107.
160. Амирджанова, В.Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D) / В.Н. Амирджанова, Ш.Ф. Эрдес // *Научно-практическая ревматология*. - 2007. Т. 45. - № 3. - С. 69-76.
161. Меликова, Н.А. Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома, влияние на активность заболевания и качество жизни пациентов / Н.А. Меликова, Е.Г. Филатова, А.М. Лиля // *Современная ревматология*. - 2022. - Т. 16. - № 1. - С. 32-37.
162. Shresher, N. M. Performance of 2016 revised fibromyalgia diagnostic criteria in patients with rheumatoid arthritis / N.M. Shresher, A.E. Mohamed, M.H. Elshahaly // *Rheumatology International*. - 2019. - Vol. 39. - № 10. - P. 1703–1710.
163. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review / R. Freynhagen, H.A. Parada, C.A. Calderon-Ospina, [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. - 2019. - Vol. 35. - № 6. - P. 1011–1018.
164. Disease activity composite indices in patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia / J. Toms, T. Soukup, P. Bradna, Z. Hrnčir // *The Journal of rheumatology*. - 2010. - Vol. 37. - № 2. - P. 468–469.
165. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions / M.A. Fitzcharles, S.P. Cohen, D.J. Clauw, [et al.] // *The Lancet*. - 2021. - Vol. 397. - № 10289. - P. 2098–2110.
166. Меликова, Н. А. Фибромиалгия: трансформация представлений / Е. Г. Филатова, Н. А. Меликова // *Медицинский алфавит*. – 2021. – № 36. – С. 12-17.
167. Fitzcharles, M. A. Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and

- importance / M.A. Fitzcharles, S. Perrot, W. Häuser // *European Journal of Pain* (United Kingdom). - 2018. - Vol. 22. - № 9. - P. 1565–1576.
168. Neuropathic Pain Related to Peripheral Neuropathies According to the IASP Grading System Criteria / G. Di Stefano, A. Di Leonardo, G. Di Pietro, A. Truini // *Brain sciences*. - 2020. - Vol. 11. - № 1. - P. 1.
169. Филатова, Е. С. Невропатическая боль при ревматоидном артрите / Е. С. Филатова, А. М. Лиля, В. А. Парфенов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Т. 12. - № 5. – С. 60-65.
170. Clauw, D. J. Fibromyalgia and related conditions / D.J. Clauw // *Mayo Clinic Proceedings*. - 2015. - Vol. 90. - № 5. - P. 680–692.
171. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders / J.I. Hudson, D.L. Goldenberg, H.G. Pope, [et al.] // *The American journal of medicine*. - 1992. - № 4. - P. 363–367.
172. Kindler, L. L. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders / L.L. Kindler, R.M. Bennett, K.D. Jones // *Pain management nursing: official journal of the American Society of Pain Management Nurses*. - 2011. - Vol. 12. - № 1. - P. 15–24.
173. Choy, E. H. The role of sleep in pain and fibromyalgia / E.H. Choy // *Nature Reviews Rheumatology*. - 2015. - Vol. 11. - № 9. - P. 513–520.
174. Theadom, A. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia / A. Theadom, M. Cropley, K.L. Humphrey // *Journal of psychosomatic research*. - 2007. - Vol. 62. - № 2. - P. 145–151.
175. Climent-Sanz, C. Patient reported outcome measures of sleep quality in fibromyalgia: A cosmin systematic review / C. Climent-Sanz, A. Marco-Mitjavila, R. Pastells-Peiró // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. - 2020. - Vol. 17. - № 9. - P. 29-92.
176. Roizenblatt, S. Sleep disorders and fibromyalgia / S. Roizenblatt, N.S. Neto, S. Tufik // *Current pain and headache reports*. - 2011. - Vol. 15. - № 5. - P. 347–357.
177. The association of sleep difficulties with health-related quality of life among patients with fibromyalgia / J.S. Wagner, M.D. DiBonaventura, A.B. Chandran, J.C. Cappelleri

// BMC musculoskeletal disorders. - 2012. - Vol. 13. - P. 199.

178. Yunus, M. B. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study / M.B. Yunus, J.C. Aldag // BMJ (Clinical research ed.). - 1996. - Vol. 312. - № 7042. - P. 1339.

179. The prevalence of insomnia and restless legs syndrome among Japanese outpatients with rheumatic disease: A cross-sectional study / K. Urashima, K. Ichinose, H. Kondo, [et al.] // PloS one. - 2020. - Vol. 15. - № 3. - e0230273.

180. Padhan, P. Restless leg syndrome in rheumatic conditions: Its prevalence and risk factors, a meta-analysis / P. Padhan, D. Maikap, M. Pathak // International journal of rheumatic diseases. - 2023. - Vol. 26. - № 6. - P. 1111–1119.

181. Bailly, F. The challenge of differentiating fibromyalgia from small-fiber neuropathy in clinical practice / F. Bailly // Joint bone spine. - 2021. - Vol. 88. - № 6. - P. 105232.

182. A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis / B. Tander, K. Cengiz, G. Alayli, [et al.] // Rheumatology international. - 2008. - Vol. 28. - № 9. - P. 859–865.

183. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia / L.M. Arnold, L.J. Crofford, P.J. Mease, [et al.] // Patient Education and Counseling. - 2008. - Vol. 73. - № 1. - P. 114–120.

184. The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTION systematic review / B.A. Kleykamp, M.C. Ferguson, E. McNicol, [et al.] // Seminars in arthritis and rheumatism. - 2021. - Vol. 51. - № 1. - P. 166–174.

185. Attademo, L. Prevalence of personality disorders in patients with fibromyalgia: a brief review / L. Attademo, F. Bernardini // Primary health care research & development. - 2018. - Vol. 19. - № 5. - P. 523–528.

186. Насонова, Т. И. Сопутствующие расстройства и терапия при хронической неспецифической боли в нижней части спины и фибромиалгии / Т. И. Насонова, Е. В. Парфенова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. - № 3. – С. 26-31.

187. Качество жизни пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной фибромиалгией / Н.А. Меликова, Е.С. Филатова, Е.Г. Филатова, А.М. Лиля //

- Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2023. - Т. 15. - № 2. - С. 41–48.
188. Fibromyalgia and Risk of Dementia—A Nationwide, Population-Based, Cohort Study / N.S. Tzeng, C.H. Chung, F.C. Liu, [et al.] // American Journal of the Medical Sciences. - 2018. - Vol. 355. - № 2. - P. 153–161.
189. Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia / T. Bell, Z. Trost, M.T. Buelow, [et al.] // Journal of clinical and experimental neuropsychology. - 2018. - Vol. 40. - № 7. - P. 698–714.
190. Yunus, M. B. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology / M.B. Yunus // Current rheumatology reviews. - 2015. - Vol. 11. - № 2. - P. 70–85.
191. Mezhev, V. Central sensitivity and fibromyalgia / V. Mezhev, E. Guymer, G. Littlejohn // Internal medicine journal. - 2021. - Vol. 51. - № 12. - P. 1990–1998.
192. Central sensitisation phenomena in primary headaches: overview of a preventive therapeutic approach / M. de Tommaso, M. Sardaro, E. Vecchio, [et al.] // CNS & neurological disorders drug targets. - 2008. - Vol. 7. - № 6. - P. 524–535.
193. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study / J.A. Cole, K.J. Rothman, H.J. Cabral, [et al.] // BMC gastroenterology. - 2006. - Vol. 6. - № 26. - P. 4–11.
194. Whitehead, W. E. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? / W.E. Whitehead, O. Palsson, K.R. Jones // Gastroenterology. - 2002. - Vol. 122. - № 4. - P. 1140–1156.
195. Offiah, I. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: diagnosis and management / I. Offiah, S.B. McMahon, B.A. O'Reilly // International urogynecology journal. - 2013. - Vol. 24. - № 8. - P. 1243–1256.
196. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches / M. de Tommaso, M. Sardaro, C. Serpino, [et al.] // Cephalalgia : an international journal of headache. - 2009. - Vol. 29. - № 4. - P. 453–464.
197. Evaluation of Learned Helplessness, Perceived Self-efficacy, and Functional Capacity in Patients with Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis / S. Moyano, M. Scolnik, F. Vergara, [et al.] // Journal of Clinical Rheumatology. - 2019. - Vol. 25. - № 2.

- P. 65–68.

198. A Comparative Study of Fibromyalgia, Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, and Sjögren's Syndrome; Impact of the Disease on Quality of Life, Psychological Adjustment, and Use of Coping Strategies / E. Bucourt, V. Martailé, P. Goupille, [et al.] // *Pain medicine*. - 2021. - Vol. 22. - № 2. - P. 372–381.

199. Quality of life in rheumatoid arthritis: Impact of disability and lifetime depressive spectrum symptomatology / L. Bazzichi, J. Maser, A. Piccinni, [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. - 2005. - Vol. 23. - № 6. - P. 783–788.

200. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов / Е. С. Филатова, Е. Ф. Туровская, Л. И. Алексеева [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – Т. 52. - № 6. – С. 631-635.

201. Является ли фибромиалгия вторичной при ревматических заболеваниях? / Е. Г. Филатова, Н. А. Меликова, Е. С. Филатова, А. М. Лиля // *Современная ревматология*. – 2025. – Т. 19. - № 1. – С. 49-56.

202. Secondary Fibromyalgia / R.M. Bennett, R. Friend // *The Journal of rheumatology*. - 2019. - Vol. 46. - № 2. - P. 127–129.

203. Клиническое наблюдение пациентки с ранним ревматоидным артритом и вторичной фибромиалгией / М. А. Громова, С. Е. Мясоедова, О. А. Рубцова [и др.] // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2014. – Т. 19. - № 4. – С. 72-74.

204. Сантимов, А.В. Вторичная фибромиалгия у детей с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями / А. В. Сантимов, С. В. Гречаный, Г. А. Новик // *Современная ревматология*. – 2024. – Т. 18. - № 3. – С. 99-106.

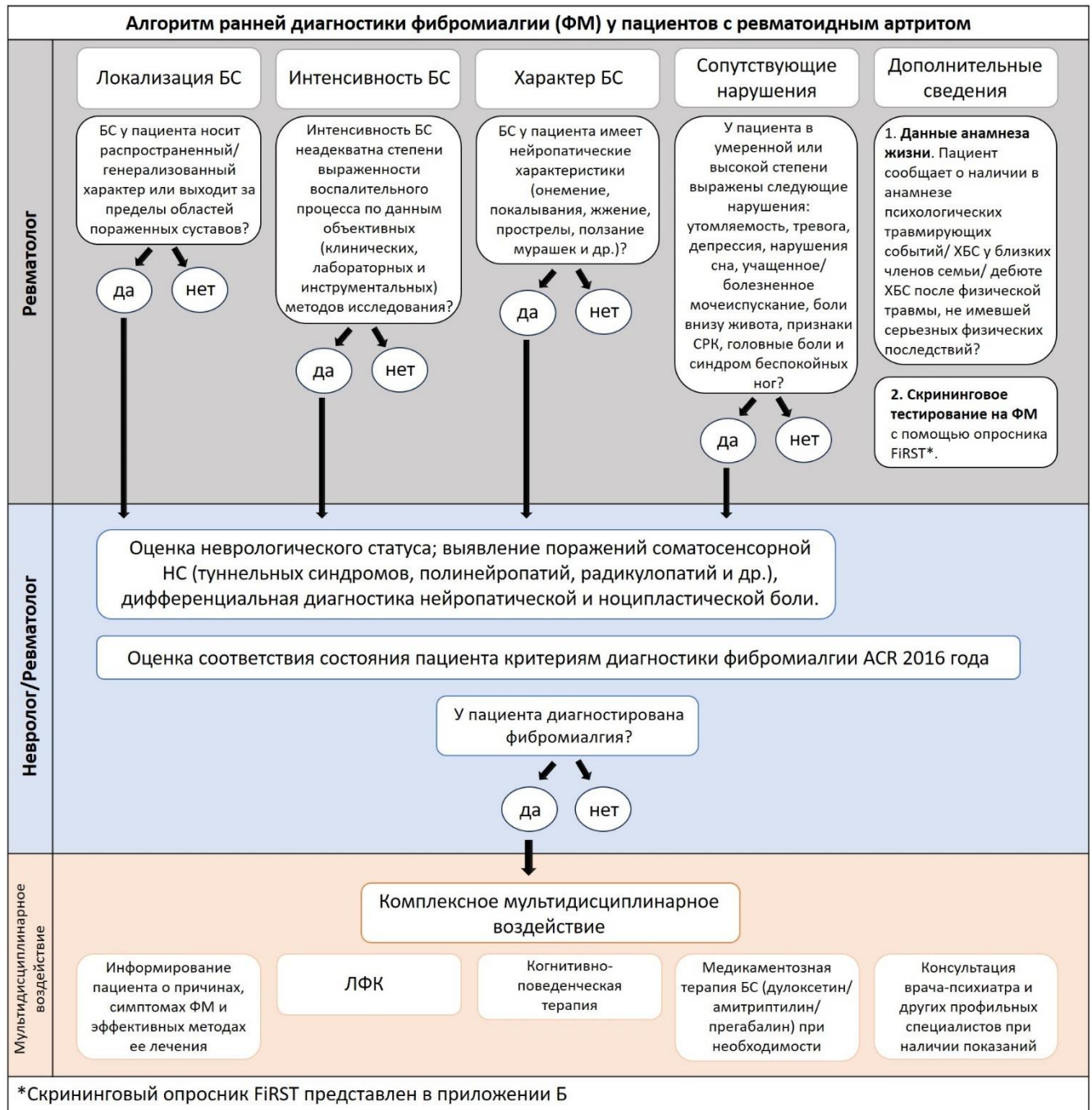
205. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia / Y. Yavne, D. Amital, A. Watad, [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. - 2018. - Vol. 48. - № 1. - P. 121–133.

206. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis / M.L. Paras, M.H. Murad, L.P. Chen, [et al.] // *JAMA*. - 2009. - Vol. 302. - № 5. - P. 550–561.

207. Gordon, J. B. The importance of child abuse and neglect in adult medicine / J.B.

- Gordon // Pharmacology, biochemistry, and behavior. - 2021. - Vol. 211. - 173268.
208. Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: Clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms / N.N. Burke, D.P. Finn, B.E. McGuire, M. Roche // Journal of neuroscience research. - 2017. - Vol. 95. - № 6. - P. 1257–1270.
209. Trauma and fibromyalgia: is there an association and what does it mean? / K.P. White, S. Carette, M. Harth, R.W. Teasell // Seminars in arthritis and rheumatism. - 2000. - Vol. 29. - № 4. - P. 200–216.
210. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury / D. Buskila, L. Neumann, G. Vaisberg, [et al.] // Arthritis and rheumatism. - 1997. - Vol. 40. - № 3. - P. 446–452.
211. Does physical trauma lead to an increase in the risk of new onset widespread pain? / G. Wynne-Jones, G.J. Macfarlane, A.J. Silman, G.T. Jones // Annals of the rheumatic diseases. - 2006. - Vol. 65. - № 3. - P. 391–393.
212. The role of psychosocial factors in fibromyalgia syndrome / W. Eich, M. Hartmann, A. Müller, H. Fischer // Scandinavian journal of rheumatology. Supplement. - 2000. - Vol. 113. - P. 30–31.
213. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups / N. Üçeyler, M. Burgmer, E. Friedel, [et al.] // Schmerz. - 2017. - Vol. 31. - № 3. - P. 239–245.
214. Меликова, Н. А. Особенности фибромиалгии у пациентов с ревматоидным артритом / Н.А. Меликова, Е.Г. Филатова, Е.С. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. - № 2. – С. 28-36.
215. Tan, A. C. Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia Syndrome: Life-Course Risk Markers in Young People / A.C. Tan, T. Jaaniste, D. Champion // Pain Research and Management. - 2019. - 6584753.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм ранней диагностики фибромиалгии



ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Скрининговый опросник FiRST
(Fibromialgia Rapid Screening Tool)

Вопросы	Ответы	
	Да	Нет
У меня боли по всему телу		
Мои боли сопровождаются постоянным и очень неприятным ощущением общей слабости		
Мои боли могут быть жгучими; или похожими на удар током; или как ощущение спазма или судороги		
Мои боли могут сопровождаться другими неприятными ощущениями в различных частях моего тела — покалыванием, как иголками; ползанием мурашек или онемением		
Мои боли сопровождаются другими проблемами со здоровьем — нарушением пищеварения, мочеиспускания, головными болями или неприятными ощущениями в ногах		
Мои боли существенно влияют на мою жизнь, особенно на мой сон и способность к концентрации, заставляя меня чувствовать, что я, в общем, становлюсь медлительным		

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Опросник для диагностики фибромиалгии (Fibromyalgia Survey Questionnaire, FSQ)

I. Используя следующую шкалу, укажите для каждого симптома уровень выраженности проявлений за последнюю неделю (отметьте «галочкой» или «крестиком» в соответствующем квадрате)

0: нет проблем

1: легкие: легкие проблемы; носят непостоянный характер

2: умеренные: значительные проблемы; часто присутствуют и/или присутствуют на умеренном уровне

3: серьезные: постоянные, обременительные для жизни проблемы

	Нет проблем	Легкие	Умеренные	Серьезные
Усталость	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Проблемы с мышлением или запоминанием	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Непродуктивный сон (просыпаюсь не отдохнувшим)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

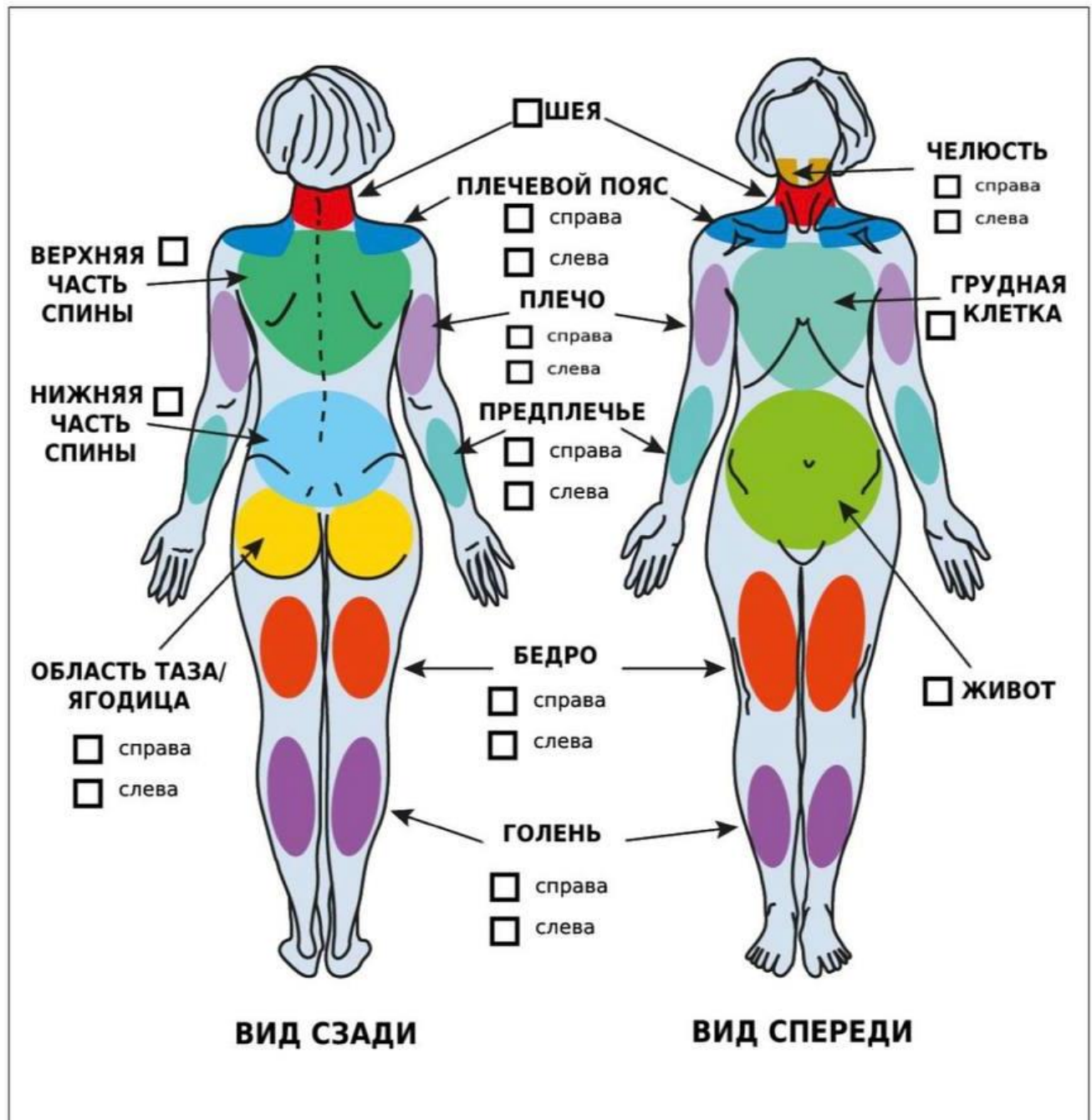
II. Были ли у вас в течение последних 6 месяцев какие-либо из следующих симптомов? (отметьте «галочкой» или «крестиком» в соответствующем квадрате)

Боль или спазмы внизу живота	☐ Да	☐ Нет
Депрессия	☐ Да	☐ Нет
Головная боль	☐ Да	☐ Нет

III. На картинке, приведенной ниже, отметьте участки, в которых испытывали боль в течение последней недели, установив «крестик» или «галочку» в соответствующий квадрат.

Обратите внимание, что для некоторых областей необходимо отметить сторону локализации боли (справа или слева).

(В случае возникновения затруднений, Вы можете самостоятельно на приведенном ниже рисунке заштриховать синей ручкой участки, в которых испытывали боль за последнюю неделю)



☐ Нет боли ни в одной из указанных областей

IV. В целом, присутствовали ли симптомы, перечисленные в I – III пунктах данного опросника, в течение как минимум 3 месяцев?

☐ Да

☐ Нет

**ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Опросник центральной сенситизации
(Central Sensitization Inventory, CSI)**

		0	1	2	3	4
1	Я испытываю усталость и отсутствие чувства отдыха при пробуждении	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
2	Мои мышцы напряжены и болят	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
3	У меня бывают приступы тревоги	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
4	Я стискиваю зубы или скрежещу ими	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
5	У меня регулярно бывает диарея и/или запор	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
6	Мне нужна помощь при выполнении ежедневных дел	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
7	Меня раздражает яркий свет	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
8	Во время физической активности я очень быстро устаю	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
9	У меня болит все тело	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
10	У меня бывает головная боль	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
11	У меня чувство дискомфорта в области мочевого пузыря и/или жжение при мочеиспускании	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
12	Я плохо сплю	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
13	Мне сложно концентрировать внимание	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
14	У меня проблемы с кожей: сухость, зуд или сыпь	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
15	Во время стресса мое физическое самочувствие ухудшается	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
16	Я ощущаю грусть и депрессию	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
17	У меня мало энергии	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
18	У меня напряжены мышцы на шее и в плечах	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
19	Я испытываю боль в области челюсти	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
20	Некоторые запахи, например, запах духов, вызывают у меня тошноту и головокружение	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
21	У меня частые позывы к мочеиспусканию	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
22	Я испытываю дискомфорт и беспокойство в ногах, когда я вечером ложусь спать	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
23	Мне сложно запоминать многие вещи	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
24	В детстве я переносил травмы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
25	Я испытываю боль в области таза	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
Всего в каждом столбце						
Всего						

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Опросник PainDETECT

 ОПРОСНИК ПО БОЛИ																			
Дата: _____	Пациент: Фамилия: _____ Имя: _____																		
Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете сейчас, в настоящий момент?																			
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10							
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10									
боли нет максимальная																			
Как бы Вы оценили интенсивность наиболее сильного приступа боли за последние 4 недели?																			
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10							
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10									
боли не было максимальная																			
В среднем, насколько сильной была боль в течение последних 4 недель?																			
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10							
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10									
боли не было максимальная																			
Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае:																			
	Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности ☐																		
	Непрерывная боль с периодическими приступами ☐																		
	Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними ☐																		
	Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними ☐																		
Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке одну область, где Вы испытываете наиболее сильную боль																			
																			
Отдает ли боль в другие области тела? да ☐ нет ☐																			
Если отдает, пожалуйста, укажите стрелочкой, в каком направлении.																			
Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?																			
совсем нет ☐ едва заметное ☐ незначительное ☐ умеренное ☐ сильное ☐ очень сильное ☐																			
Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от онемения или слабого электрического тока)?																			
совсем нет ☐ едва заметное ☐ незначительное ☐ умеренное ☐ сильное ☐ очень сильное ☐																			
Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом)?																			
совсем нет ☐ едва заметные ☐ незначительные ☐ умеренные ☐ сильные ☐ очень сильные ☐																			
Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как удар током?																			
совсем нет ☐ едва заметные ☐ незначительные ☐ умеренные ☐ сильные ☐ очень сильные ☐																			
Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?																			
совсем нет ☐ едва заметные ☐ незначительные ☐ умеренные ☐ сильные ☐ очень сильные ☐																			
Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?																			
совсем нет ☐ едва заметное ☐ незначительное ☐ умеренное ☐ сильное ☐ очень сильное ☐																			
Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?																			
совсем нет ☐ едва заметную ☐ незначительную ☐ умеренную ☐ сильную ☐ очень сильную ☐																			
(заполняется врачом)																			
<table border="1"> <tr> <td>совсем нет</td> <td>едва заметное</td> <td>незначительное</td> <td>умеренное</td> <td>сильное</td> <td>очень сильное</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>x 0 = 0</td> <td>x 1 = </td> <td>x 2 = </td> <td>x 3 = </td> <td>x 4 = </td> <td>x 5 = </td> </tr> </table>		совсем нет	едва заметное	незначительное	умеренное	сильное	очень сильное	☐	☐	☐	☐	☐	☐	x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =
совсем нет	едва заметное	незначительное	умеренное	сильное	очень сильное														
☐	☐	☐	☐	☐	☐														
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =														
Общее количество баллов из 35																			

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

 PD-Q - Russia/Russian - Final version - 25 Jun 07 - Mapi Research Institute.
 f:\institut\cultadap\project4101\study4101\final_versions\pd-grusq.doc-25/06/2007



Подсчет баллов в опроснике по боли

Дата: _____

Пациент: _____

Фамилия: _____

Имя: _____

Пожалуйста, укажите общее количество баллов, которое Вы получили в опроснике по боли:

Общее количество баллов

Пожалуйста, подсчитайте количество баллов с учетом отмеченных типов боли, а также с учетом ответа на вопрос о распространении боли. Затем, суммируйте полученное число с общим количеством баллов, чтобы получить итоговое количество баллов:



Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности

0



Непрерывная боль с периодическими приступами

-1

если отмечена эта картинка, или



Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними

+1

если отмечена эта картинка, или



Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними

+1

если отмечена эта картинка



Боль отдает в другие области?

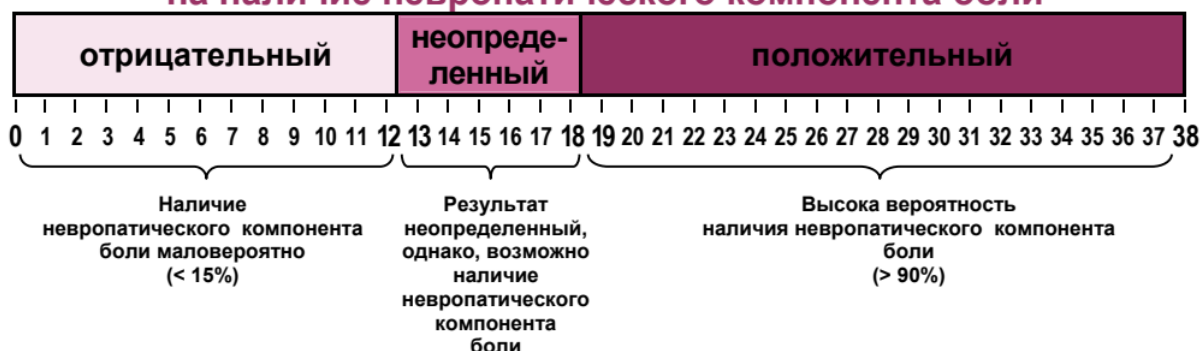
+2

если отдает

Итоговое количество баллов

Результаты обследования

на наличие невропатического компонента боли



Данный опрос не заменяет врачебной диагностики.
Он используется для обследования на наличие невропатического компонента боли.



ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Опросник для диагностики нейропатической боли (DN4)

DN4 новый опросник для диагностики нейропатической боли

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже вопросах.

Собеседование с пациентом

Часть 1: Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

- | | да | нет |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Ощущени жжения | ☐ | ☐ |
| 2. Болезненное ощущение холода | ☐ | ☐ |
| 3. Ощущение как от ударов током | ☐ | ☐ |

Часть 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

- | | да | нет |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек | ☐ | ☐ |
| 5. Покалыванием | ☐ | ☐ |
| 6. Онемением | ☐ | ☐ |
| 7. Зудом | ☐ | ☐ |

Осмотр пациента

Часть 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома

- | | да | нет |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 8. Пониженная чувствительность к прикосновению | ☐ | ☐ |
| 9. Пониженная чувствительность к покалыванию | ☐ | ☐ |

Часть 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

- | | да | нет |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10. Проведя в этой области кисточкой | ☐ | ☐ |

При ответе "Да" на 4 и более вопросов, диагноз "нейропатическая боль" вероятен в 86 % случаев.

Didier Bouhassira et al. Pain 114 (2005) 29-36

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Анкета тяжести астении
(Fatigue Severity Scale, FSS)

Для каждого из представленных ниже утверждений отметьте вариант, наилучшим образом отражающий выраженность у Вас каждого симптома на предыдущей неделе по шкале от 1 до 7 баллов, где 1 = категорически не согласен и 7 = полностью согласен.

1. Моя мотивация ниже, когда я устал(а)	1	2	3	4	5	6	7
2. Физические упражнения усиливают чувство усталости	1	2	3	4	5	6	7
3. Я легко устаю	1	2	3	4	5	6	7
4. Усталость нарушает мое физическое самочувствие	1	2	3	4	5	6	7
5. Усталость часто создает мне проблемы	1	2	3	4	5	6	7
6. Усталость мешает мне поддерживать физическую активность в течение длительного времени	1	2	3	4	5	6	7
7. Усталость мешает выполнять определенные обязанности	1	2	3	4	5	6	7
8. Усталость – один из моих самых тяжелых симптомов	1	2	3	4	5	6	7
9. Усталость мешает мне работать, нарушает семейную и социальную жизнь	1	2	3	4	5	6	7

ПРИЛОЖЕНИЕ И. Госпитальная шкала тревоги и депрессии
(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Т	Я испытываю напряженность, мне не по себе Все время Часто Время от времени, иногда Совсем не испытываю	3 2 1 0	Т	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове Постоянно Большую часть времени Время от времени и не так часто Только иногда	3 2 1 0
Д	То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство Определенно это так Наверное, это так Лишь в очень малой степени это так Это совсем не так	0 1 2 3	Д	Я испытываю бодрость Совсем не испытываю Очень редко Иногда Практически все время	3 2 1 0
Т	Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться Определенно это так, и страх очень сильный Да, это так, но страх не очень сильный Иногда, но это меня не беспокоит Совсем не испытываю	3 2 1 0	Т	Я легко могу сесть и расслабиться Определенно это так Наверное, это так Лишь изредка это так Совсем не могу	0 1 2 3
Д	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное Определенно это так Наверное, это так Лишь в очень малой степени это так Совсем не способен	0 1 2 3	Д	Мне кажется, что я стал все делать очень медленно Практически все время Часто Иногда Совсем нет	3 2 1 0
Д	Я не слежу за своей внешностью Определенно это так Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно Может быть, я стал меньше уделять этому внимания Я слежу за собой так же, как раньше	3 2 1 0	Т	Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь Совсем не испытываю Иногда Часто Очень часто	0 1 2 3
Т	Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться Определенно это так Наверное, это так Лишь в некоторой степени это так Совсем не испытываю	3 2 1 0	Т	У меня бывает внезапное чувство паники Очень часто Довольно часто Не так уж часто Совсем не бывает	3 2 1 0
Д	Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения Точно так же, как и обычно Да, но не в той степени, как раньше Значительно меньше, чем обычно Совсем так не считаю	0 1 2 3	Д	Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы Часто Иногда Редко Очень редко	0 1 2 3

ПРИЛОЖЕНИЕ К. Питтсбургский опросник для определения качества сна (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI)

Инструкции:

Следующие вопросы касаются Вашего сна в течение прошедшего МЕСЯЦА. Ваши ответы должны отражать наиболее подходящую ситуацию для большинства дней и ночей за прошедший месяц. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

1. В какое время Вы обычно ложились спать в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ _____

2. Сколько времени (минут) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть (в течение последнего месяца)?

КОЛИЧЕСТВО МИНУТ _____

3. В какое время Вы обычно просыпались в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ПОДЪЕМА _____

4. Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца? (количество часов может отличаться от количества времени, проведенного в постели).

КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ _____

Для каждого из оставшихся вопросов выберите один наиболее подходящий ответ. Пожалуйста, ответьте на *все* вопросы.

5. В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы...

(а) не могли уснуть в течение 30 минут

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(б) просыпались в середине ночи или под утро

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(в) были вынуждены вставать, чтобы воспользоваться ванной комнатой

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(г) не могли свободно дышать

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(д) кашляли или громко храпели

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(е) чувствовали, что холодно

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(ж) чувствовали, что жарко

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(з) видели плохие сны

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(и) испытывали боль

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(к) Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите _____

Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

6. Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?

Очень хорошее	☐
Достаточно хорошее	☐
Скорее плохое	☐
Очень плохое	☐

7. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

8. Как часто за прошедший месяц Вам было сложно оставаться бодрствующим во время вождения автомобиля, после приема пищи или в процессе социальной деятельности?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

9. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела?

Совсем не сложно	☐
Лишь чуть-чуть сложно	☐
Несколько сложно	☐
Очень сложно	☐

10. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате?

Нет, проживаю один(на) в комнате	☐
Партнер /сосед живут в другой комнате	☐
Партнер /сосед в той же комнате, в другой постели	☐
Делим одну постель (с партнером)	☐

11. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были...**(а) Громкий храп.**

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(б) Длительные задержки дыхания во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(в) Подергивания ногами во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(г) Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(д) Другие проявления беспокойства во время Вашего сна: пожалуйста, опишите

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

ПРИЛОЖЕНИЕ Л. Тест замены цифр символами (Digit Symbol Substitution Test, DSST)

Посмотрите на часть задания над жирной линией. Здесь находится ряд цифр и символов. Каждой цифре соответствует один определенный символ. Вам необходимо заполнить пустые клетки в поле под жирной линией символами, подбирая их в соответствии с данными из верхней таблицы. На задание будет отведено определенное количество времени.

Digit symbol substitution test

1	2	3	4	5	6	7	8	9
$\longleftrightarrow$	$\updownarrow$	$\equiv$	$\ $	$\neq$	$\square$	Φ	$\in$	$\ni$

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

Расчесать волосы

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

Нет проблем 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень сложно

Фибромиалгия помешала мне достичь целей на неделю

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Никогда 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Всегда

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Никогда 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Всегда

Указания по разделу 3: для каждого из следующих 10 вопросов отметьте одно поле, которое лучше всего показывает интенсивность ваших симптомов фибромиалгии за последние 7 дней:

Пожалуйста, оцените свой уровень боли

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Без боли	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Невыносимая боль

Пожалуйста, оцените свой уровень энергии

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Много энергии	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Нет энергии

Оцените, пожалуйста, свой уровень скованности

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Без скованности	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Сильная скованность

Оцените, пожалуйста, качество вашего сна

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Проснулся отдохнувшим	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Проснулся очень уставшим

Пожалуйста, оцените свой уровень депрессии

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Нет депрессии	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень депрессивно

Оцените свой уровень проблем с памятью

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Хорошая память	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень плохая память

Пожалуйста, оцените свой уровень беспокойства

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Не тревожно	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень тревожно

Пожалуйста, оцените свою болезненность к прикосновениям

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Без болезненности	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень болезненно

Оцените свой уровень проблем с балансом (равновесием)

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Отсутствие дисбаланса	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Серьезный дисбаланс

Оцените свой уровень чувствительности к громким звукам, яркому свету, запахам и холоду

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Нет чувствительности	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Чрезвычайная чувствительность

ПРИЛОЖЕНИЕ Н. Пересмотренный опросник о влиянии симптомов (Revised Symptom Impact Questionnaire, SIQR)

Указания по разделу 1: для каждого из следующих девяти вопросов отметьте одно поле, которое лучше всего показывает, насколько тяжело Вам давалось выполнение следующих действий за последние 7 дней:

Расчесать волосы

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Гулять в течение 20 минут

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Приготовить домашнюю еду

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Пылесосить, чистить или подметать полы

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Поднять и нести сумку, полную продуктов

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Подняться на один лестничный пролет

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Сменить простыни

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Посидеть на стуле 45 минут

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Сходить за продуктами

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Нет проблем	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Очень сложно

Указания по разделу 2: для каждого из следующих двух вопросов отметьте одно поле, которое лучше всего описывает общее влияние на жизнь ваших проблем со здоровьем за последние 7 дней:

Моё состояние мешало мне достичь целей на неделю

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Никогда	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Всегда

Я полностью охвачен симптомами заболевания

	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Никогда	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Всегда

Указания по разделу 3: для каждого из следующих 10 вопросов отметьте одно поле, которое лучше всего показывает интенсивность перечисленных симптомов за последние 7 дней:

Пожалуйста, оцените свой уровень боли

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Без боли	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Невыносимая боль

Пожалуйста, оцените свой уровень энергии

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Много энергии	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Нет энергии

Оцените, пожалуйста, свой уровень скованности

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Без скованности	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Сильная скованность

Оцените, пожалуйста, качество вашего сна

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Проснулся отдохнувшим	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Проснулся очень уставшим

Пожалуйста, оцените свой уровень депрессии

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Нет депрессии	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень депрессивно

Оцените свой уровень проблем с памятью

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Хорошая память	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень плохая память

Пожалуйста, оцените свой уровень беспокойства

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Не тревожно	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень тревожно

Пожалуйста, оцените свою болезненность к прикосновениям

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Без болезненности	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень болезненно

Оцените свой уровень проблем с балансом (равновесием)

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Отсутствие дисбаланса	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Серьезный дисбаланс

Оцените свой уровень чувствительности к громким звукам, яркому свету, запахам и холоду

	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
Нет чувствительности	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Чрезвычайная чувствительность

ПРИЛОЖЕНИЕ П. Опросник по здоровью
(European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D)

Отметьте галочкой ОДИН квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже.

Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

ПОДВИЖНОСТЬ

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю трудностей при ходьбе | ☐ |
| Я испытываю некоторые трудности при ходьбе | ☐ |
| Я прикован (-а) к постели | ☐ |

УХОД ЗА СОБОЙ

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю трудностей при уходе за собой | ☐ |
| Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием | ☐ |
| Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться | ☐ |

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности | ☐ |
| Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности | ☐ |
| Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью | ☐ |

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю боли или дискомфорта | ☐ |
| Я испытываю умеренную боль или дискомфорт | ☐ |
| Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт | ☐ |

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

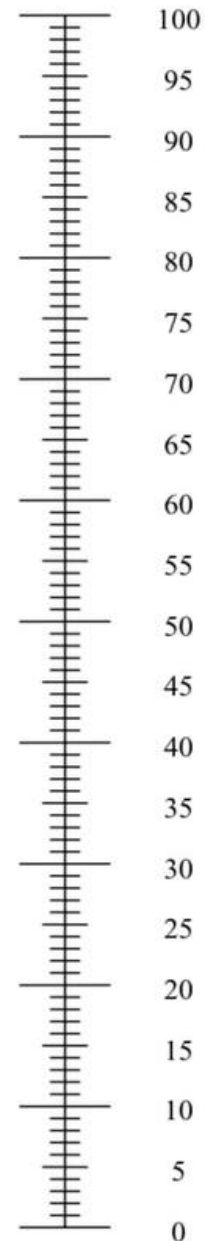
- | | |
|--|--------------------------|
| Я не испытываю тревоги или депрессии | ☐ |
| Я испытываю умеренную тревогу или депрессию | ☐ |
| Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию | ☐ |

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- Поставьте крестик “X” на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

**СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =**

Наилучшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить



Наихудшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить