Фибромиалгия

Определение

Определение Фибромиалгия (ФМ) относится к одной из наиболее распространенных и тяжелых форм диффузной мышечной боли (38). Несмотря на существующие разногласия по поводу нозологической самостоятельности ее клиническое значение в повседневной практике трудно переоценить. Больных c хроническим миалгическим синдромом достаточно много в практике врачей общего профиля, особенно ревматологов и неврологов, а также врачей других специальностей.

Эволюция концепции фибромиалгии

Эволюция концепции фибромиалгии.

Хотя понятие «фибромиалгия» относительно новое, это состояние уже несколько веков описывается в литературе под разными терминами. В течение 150-лет диффузный мышечно-скелетный синдром именовался различными терминами: миофибриллоз, миозит, фибромиозит, нейроостеофиброз, вегетомиозит, мышечный ревматизм, ревматизм мягких тканей, психогенный ревматизм (22). Большинство существующих терминов является отражением доминировавших на разных этапах взглядов на природу этих нарушений.

W.R. Gowers впервые в 1904 году для обозначения диффузной мышечной боли ввел понятие «фиброзит». Он предполагал, что боль возникает в результате пролиферации и/или воспаления подкожных и фиброзных тканей (22). Эта точка зрения получила широкое распространение и ФМ длительное время рассматривалась как воспалительное заболевание мышечной системы. Между тем уже в начале прошлого века при патоморфологическом исследовании не находили подтверждений воспалительных изменений в мышцах.

Современные представления о ФМ сформировались благодаря работам H. Moldofsky и H.A. Smythe (46), которые в середине 1970-х годов, предложили термин «фибромиалгия». Эти же авторы идентифицировали зоны повышенной чувствительности (чувствительные точки) как характерный признак ФМ, и описали «невосстановительный сон», который рассматривается как ключевой признак ФМ (34). M. Yunus с соавт. (14) позже более детально изучили и описали другие клинические проявления ФМ у пациентов ревматологического профиля.

H.A. Smythe (45) был первым, кто дал определение ФМ и предложил позитивные критерии ее диагностики. Он указал на 4 обязательных признака для диагностики ФМ: диффузную боль длительностью, по крайней мере, в течение 3 месяцев, нарушения сна и нормальные результаты лабораторных тестов. Кроме того эти критерии включали чувствительность по крайней мере в 12 из 14 анатомических зонах, возникающую при их пальпации с силой давления в 4 кг. На практике эта сила примерно соответствовала признаку побледнения ногтевого ложа при легком надавливании в области чувствительной точки. Он и H. Moldofsky также показали наличие связи между нарушениями медленно-волнового сна и основными симптомами при ФМ (46).

Важнейшим достижением в развитии современной концепции ФМ была разработка критериев American College of Rheumatology (ACR), которые были опубликованы в 1990 году (52). Эти классификационные критерии определяли ФМ как диффузную неревматическую, несуставную боль. Следует подчеркнуть, что эти критерии в большей степени использовались в клинических испытаниях и эпидемиологических исследованиях, чем в клинической практике. Тем не менее, эти критерии стимулировали исследования по всему миру и одновременно показали недостаточную их чувствительность для диагностики ФМ в клинических выборках. Дискуссия по этому вопросу и разработка новых возможных критериев ФМ продолжается.

В настоящее время ФМ вышла за рамки исключительно ревматологических проблем и все большее значение в ее изучении приобретают неврологические и психиатрические аспекты. Роль психических факторов, особенно депрессии и тревоги при ФМ остается не совсем понятной, и рассматриваются различные причинно-следственные взаимоотношения, которые могут наблюдаться не только при ФМ, но и при других формах хронической распространенной боли (ХРБ). Некоторые авторы настаивают, что поскольку психологические заболевания неспецифичны для ФМ, они могут иметь отношение к хронической природе боли или других сосуществующих медицинских проблем. Другие авторы предполагают, что пациенты с ФМ в целом представляют собой гетерогенные группы синдромов с различными психопатологическими характеристиками. Многочисленные клинические исследования показывают высокую степень коморбидности ФМ с целым рядом заболеваний и клинических синдромов, имеющих общие проявления в виде хронической боли и психопатологических нарушений, происхождение которых не совсем понятно, что позволило объединить их под общим термином «необъяснимые с медицинской точки зрения состояния». Для описания этих сосуществующих синдромов использовались и другие термины, в том числе «функциональные соматические синдромы», «соматоформные заболевания», «состояния родственного спектра». Наряду с ФМ к ним относят: синдром хронической усталости, хронические головные боли, миофасциальный болевой синдром, дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧ), синдром раздраженной кишки (СРК), хроническую тазовую боль, первичную дисменоррею, интерстициальный цистит и др. Значительные преимущества в понимании ФМ и родственных синдромов были достигнуты тогда, когда исследователи поняли, что эти состояния не вызываются периферическим повреждением или воспалением мышечной ткани и стали активно исследовать центральные неврогенные механизмы этих заболеваний. В контексте современных представлений эти расстройства объединяют патофизиологические механизмы «центральной сенситизации» в рамках единого состояния, условно обозначаемого как «синдромы центральной гиперчувствительности» (59). Проводимые в последние годы генетические исследования позволили выделить генетические маркеры ФМ и пополнили современную концепцию представлениями о генетических механизмах формирования невропатических болевых синдромов и генетической предиспозиции к этому состоянию (25,49).

Эпидемиология фибромиалгии

Эпидемиология фибромиалгии.

Данные эпидемиологических исследований показывают, что распространенность ФМ в различных странах и колеблется от 2% в США и Франции до 4% в Испании (38,55,). Одно из самых больших популяционных исследований (London Fibromyalgia Epidemiology Study) (51) выявило 100 случаев ФМ среди 3395 человек (86 женщин и 14 мужчин; соотношение жен:муж=3:1). Общая распространенность ФМ в этом исследовании составила 3.3%, а у женщин 4.9% и она увеличивалась до 8% в возрасте 55-64 года (51). Большое телефонное интервью, проведенное для оценки «возможной» заболеваемости ФМ в общей популяции (The FEEL Study: Fibromyalgia Epidemiology European Large Scale Survey) (33), выявило, что показатель распространенности заболевания во Франции на 1000 жителей составил 4.3% (6.1% у женщин и 0.5% у мужчин), в Португалии на 500 жителей - 6.1% (8.8% у женщин и 0.7% у мужчин), в Италии на 100 жителей – 4.1% (6.9% у женщин и 0.3% у мужчин) (33).

Как показывают специальные исследования, распространенность ФМ значительно выше у женщин, чем у мужчин (соотношение 7-10:1). Она одинаково часто встречается среди всех этнических групп и культур. Может наблюдаться в любом возрасте, однако преобладающим является период от 25 до 45 лет, то есть наиболее трудоспособный возраст (55). Между тем имеются наблюдения о повышении с возрастом представленности ФМ в популяции, например, в возрасте 60-79 лет она составляет около 7% (47), при этом заболевание характеризуется более выраженным болевым синдромом. В данной группе отмечается целый симптомокомплекс соматических и психических нарушений.

ФМ - это расстройство, которое часто встречается в амбулаторной практике. Ее представленность в общеклинической практике составляет 6-10%, а в ревматологической - свыше 15%. Исследования у стационарных больных показывают распространенность ФМ в целом порядка 10% (42). Между тем хорошо известно, что распространенность этого заболевания остается недооцененной, о чем свидетельствуют расхождения между данными специальных эпидемиологических исследований и редкостью такого диагноза в клинической практике. Многие пациенты, которые предъявляют жалобы на хронические мышечные и головные боли, головокружение, боли и дискомфорт в эпигастрии, инсомнию, астению и др. и имеют самые разные диагнозы, на самом деле страдают ФМ (47). Эти расхождения могут быть частично объяснены различиями в определениях, которые используются в различных эпидемиологических исследованиях и перекрытием терминов ФМ и хроническая распространенная боль (ХРБ). В соответствии с определением ACR ХРБ – это боль в верхних и нижних конечностях, правой и левой половине тела, верхней и нижней части спины, а ФМ определяет как ХРБ, связанная с механической гиперпалгезией в 11 и более чувствительных точках (52). Таким образом, это близкие понятия, но не эквиваленты и ФМ может рассматриваться как один из вариантов континуума мышечно-скелетных хронических болевых синдромов (6).

Как известно, отличительным свойством ФМ является высокий уровень дезадаптации пациентов: примерно 70% из них теряют трудоспособность, а более чем у 90% больных существенно снижается качество жизни (55). Между тем, несмотря на понимание реального бремени ФМ существуют лишь единичные исследования стоимости и экономического бремени заболевания. В исследовании A. Sicras-Mainar с соавт. (44) была впервые проведена оценка стоимости социального бремени ФМ для пациентов и общества в Европе. В среднем расходы на одного пациента с ФМ составили более 5000 евро в год, из которых только 600 евро были прямыми расходами и имели медицинское назначение. Пациенты с ФМ имели значительно большее число коморбидных расстройств, в несколько раз больше количество визитов к врачам в год и большее число дней пропусков на работе по сравнению с группой пациентов без ФМ. Они также использовали большее число медикаментов (например, 74% пациентов с ФМ используют НПВП). Примечательно, что стоимость фармакологического лечения составляла только 8% всех затрат на ФМ (44). Данные этого исследования предполагают, что исходя из данных распространенность ФМ в популяции (3%-4%), и переводя цифры в стоимость для населения в 80 млн человек Европы стоимость ФМ составит 12 млрд евро , из которых 960 млн евро (8%) - составят расходы на фармакологическое лечение.

Диагностика фибромиалгии

Диагностика фибромиалгии.

Несмотря на высокую распространенность в популяции и в практике врачей разных специальностей, диагностика этого заболевания остается крайне низкой. Диагноз ФМ ставится пациенту тогда, когда не выявляется альтернативной причины, прежде всего воспалительного или травматического заболевания.

Длительная клиническая практика и многочисленные исследования доказывают отсутствие признаков ревматического процесса или каких-либо воспалительных изменений у этих больных. Последнее обстоятельство послужило основанием для формулировки определения ФМ как неревматической, несуставной диффузной хронической мышечной боли. И все же, несмотря на широкий спектр клинических, электрофизиологических, биохимических исследований в этой области, не определены характерные клинико-патофизиологические паттерны. Все это делает затруднительными клиническую диагностику заболевания и подбор адекватной терапии.

Критерии диагноза

Критерии диагноза.

Критерии диагностики ФМ сформулированы в 1990 году Американским колледжем ревматологов на основании данных обследования 293 больных ФМ и 265 ревматологических больных с похожими проявлениями, сопоставимых по полу и возрасту (52). Выделенные при этом критерии оказались высокочувствительными для разграничения этих категорий больных: чувствительность их составила 88,4%, специфичность - 81,8%. При этом не обнаружено различий между больными, страдавшими только ФМ и теми, у кого ФМ сочеталась с другими ревматологическими заболеваниями. Поэтому предложено не разделять ФМ на первичную и вторичную, а рассматривать ее в качестве самостоятельного заболевания.

Критерии ACR определят ФМ как билатеральную боль выше и ниже талии (включая полностью длину позвоночника), что соответствует определению ХРБ (52). Эти критерии предполагают и позитивные пункты диагностики, то есть ФМ – это не только диагноз исключения. При отсутствии достаточного количества положительных чувствительных точек используется диагноз «возможной» ФМ.

Таблица 1. Критерии диагноза фибромиалгии. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. 1990 (52).

|  |
| --- |
| • Наличие диффузной, симметричной, спонтанной боли, которая имеет хронический характер (по крайне мере, в течение последних 3 месяцев); |
| • Наличие 11 из 18 специфических болезненных (чувствительных) точек (tender points); |
| • Исключение признаков первичного заболевания |

Одним из главных недостатков критериев ACR является относительно низкая специфичность: 19% пациентов с наличием, по крайней мере, 11 чувствительных точек не отвечают критериям диагноза ФМ. Кроме того количество чувствительных точек не коррелирует с другими показателями активности заболевания, такими как показатели Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (31).

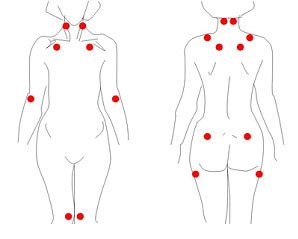
Эффективность критериев ACR изучалась в специальном эпидемиологическом исследовании, в котором была показана более высокая распространенность ФМ в популяции - 7.3% (15), что оказалось значительно выше, чем, в частности, полученная в исследовании F. Wolfe с соавт. (54). Так было выявлено, что некоторые пациенты у кого нет ФМ, могут иметь повышенную чувствительность при пальпации определенного количества тендерных точек. Более того чувствительные зоны со временем меняются и не все пациенты с позитивными тентерными точками жалуются на ХРБ, делая диагноз ФМ еще более трудным (48).

Клиническая оценка пациентов с ФМ включает сбор анамнеза заболевания и физикальное обследование в соответствии с индивидуальным паттерном симптомов пациента. Для дифференциального диагноза новых случаев ФМ Американское общество боли (АОБ) рекомендует использование в качестве методов параклинической диагностики полный анализ крови и СОЭ, мышечных энзимов, функции печени, и тесты на тиреотропные гормоны у пациентов с менее, чем 11 позитивными точками и «возможной» ФМ. Кроме того, пациенты, у которых имеются симптомы ФМ, должны подвергнуться исследованию для выявления сосуществующего коморбидного состояния (синдром раздраженного кишечника, депрессия, синдром беспокойных ног, автономная дисфункция).Детальный анамнез должен быть использован для исключения других состояний, таких как ранние стадии системной красной волчанки, рематоидного артрита, гипотиреоидизма и анкилозирующего спондилита. Важность такого диагностического поиска подтверждается специальными исследованиями. Так, в одном исследовании показано, что у 34% пациентов, направленных в университетскую госпитальную клинику с диагнозом ФМ, в последующем выявлено одно из вышеперечисленных заболеваний, а у многих из оставшихся 66% больных - серонегативная спондилоартропатия (20). Полезными в повседневной практике могут оказать дополнительные диагностические методы, в том числе шкалы оценки регионарной боли, утомляемости, соматических симптомов, и/или числа коморбидных состояний, что в целом повышает эффективность диагностики ФМ (54).

Тендерные точки.

Чувствительные точки при ФМ принято обозначать термином Tender points (ТР) (или тендеры). Следует отметить особую значимость ТР, так как именно они являются единственным специфическим феноменом ФМ, их количество тесно связано с тяжестью заболевания. ТР представляют собой локальные зоны повышенной болезненности и имеют некоторые особенности: мягкая пальпация определенных зон сопровождается воспроизводимостью спонтанной боли; тендерные точки расположены в строго определенных анатомических зонных, т.е. существует «специфическая» карта распределения этих зон (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение чувствительных точек при фибромиалгии



●Затылочная область – место прикрепления M.suboccipitalis

● ● Область шеи – передние отделы пространств между поперечными отростками на уровне C5 и C7

● Трапецевидная мышца – середина верхнего края M.trapezius

● Надостная мышца – место начала M.supraspinatus

● Грудино-реберное сочленение на уровне второго ребра

● Латеральный надмыщелок плеча – 2 см дистальнее Trochanter бедренной кости

● Ягодичная область – верхний наружный квадрат ягодицы

● В медиальной жировой подушке в области коленного сустава

Следует отметить высокое соответствие между количеством точек и тяжестью всех проявлений ФМ (31). Поэтому количество позитивных тендеров является одним из надежных маркеров верификации боли и других проявлений ФМ. Болевые пороги, исследуемые в тендерах, существенно ниже у женщин, больных ФМ, по сравнению с мужчинами и коррелируют с другими клиническими проявлениями ФМ (длительностью утренней скованности, уровнем депрессии, интенсивностью спонтанной боли) (36). При этом в целом исследование болевых порогов показывает низкий их уровень не только в зонах ТР, но и вне этих зон (54). Хотя пациенты не всегда ощущают дискомфорт в болевых зонах, значение этих точек для позитивной диагностики ФМ бесспорно. Этот феномен может обнаружиться только при объективном исследовании. Количество ТР выше у женщин.

**Коморбидные расстройства.**

Наряду с хронической мышечной болью и наличием болевых точек для больных ФМ характерен целый ряд облигатных симптомов. Прежде всего, это эмоционально-аффективные расстройства чаще депрессивного характера, нарушения сна, астения, утренняя скованность и множество алгических и психовегетативных расстройств. Не все эти проявления облигатно представлены в клинической картине заболевания. Несомненно, что ФМ - заболевание, характеризующееся ярким клиническим полиморфизмом, что существенно затрудняет выделение собственно "фибромиалгического" симптомокомплекса и соответственно снижает возможности клинической диагностики. По-видимому, последнее обстоятельство и является основной причиной низкого уровня диагностики ФМ в повседневной практике. Одним из самых сложных аспектов проблемы ФМ являются коморбидные расстройства, которые привносят дополнительные трудности в диагностику и терапевтические подходы к этой трудной категории больных. Для больных ФМ характерна в целом высокая степень сопряженности с различными психическими, полисистемными вегетативными, болевыми проявлениями (табл. 2).

Таблица 2. Коморбидные расстройства при фибромиалгии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| представленность синдромов | при ФМ (в %) | в популяции (в %) |
| хроническая боль | 100 | 7-45 |
| нарушения сна | 96 | 24 |
| депрессия | 98 | 5-20 |
| астения | 81 | 6 |
| тревога | 63,8 | 16 |
| панические атаки | 59 | 3 |
| гипервентиляционный синдром | 56 | 7 |
| мигрень | 22 | 16 |
| головная боль напряжения | 66 | 32-60 |
| с-м раздраженного кишечника | 53 | 30 |
| синдром Рейно | 30 | 17 |
| обмороки | 21 | 8-10 |
| кардиалгии | 17 | 3 |
| абдомиалгии | 20 | 2 |
| туннельные невропатии | 14 | 6 |

Доминирование в клинической проявлений картине одного из коморбидных заболеваний и предопределяет основной диагноз. Между тем, собственно фибромиалгический симптомокомплекс остается в тени, что в целом существенно сужает клинические представления о ФМ. Другим практическим аспектом высокой коморбидности ФМ являются особенностями выбора терапевтических стратегий у таких больных. Поиск оптимального фармакологического средства должен основываться на возможно более широких показаниях лекарственного средства в соответствии с наиболее выраженными коморбидными для ФМ расстройствами. В спектре многообразных клинических проявлений ФМ можно выделить практически облигатные синдромы, которые одновременно вызывают наиболее грубые нарушения адаптации пациентов. Среди них наибольшее клиническое значение имеют: 1. боль 2. депрессия и тревога 3. нарушения сна 4. утренняя скованность 5. Астения

Болевой синдром

Болевой синдром.

Боль является основным проявлением ФМ. Ее можно определить как генерализованную и хроническую (более 3х месяцев). В 60% случаев боль характеризуется постоянством (54). Интересны данные о том, что наиболее вовлекаемыми участками болевых ощущений являются область шеи, плече-лопаточная область, поясничный отдел позвоночника и зона тазобедренных суставов. Боль при ФМ носит ноющий, глубинный, изнуряющий, монотонный характер и обостряется в состоянии усталости, эмоционального напряжения, избыточной физической деятельности, а также неподвижности, охлаждения, длительного позного перенапряжения. Облегчаются боли под влиянием тепла, массажа, при соблюдении режима двигательной активности, отдыхе. Несмотря на то, что интенсивность боли изменяется в течение суток, она сопровождает человека постоянно. Как правило, эти пациенты отмечают высокую метеочувствительности боли. Боль является не только главной причиной дезадаптации, но и основным поводом обращения к врачу.

Одной из наиболее интересных особенностей болевого синдрома у больных ФМ является выраженная диссоциация между интенсивностью боли и объективными характеристиками состояния больного (27). При общей низкой интенсивности собственно болевых ощущений (определяемой субъективно самими пациентами) отмечается уровень степень переживаний этой боли достаточна высок. При этом пациенты ограничивают себя в выполнении не только профессиональной, но и любой деятельности.

Как известно, к развитию болевого синдрома могут располагать как генетические, так и внешнесредовые факторы, особенно такие, как социальные и культурологические. Изучение семейно-наследственных факторов у больных ФМ позволяет обсуждать такой аспект как развитие "болевой личности" при этом страдании (13). Частые обращения к врачам различных специальностей по поводу испытываемых головных болей, болей в животе, болей в конечностях, диффузных неопределенных болей отмечается у 47% ФМ. Следует отметить, что в анамнезе практически любого пациента ФМ наблюдаются частые эпизоды болевых ощущений, которые усиливаются и нередко проявляют себя в моменты, требующие принятия ответственных решений и сопровождаются выраженными эмоциональными переживаниями. Нередко больные ФМ вынуждены длительно ухаживать за родственниками, страдающими теми или иными болевыми проявлениями, с детства оказываются погруженными в стереотипы так называемого "болевого поведения", способствующего выработке собственной концепции реагирования на боль, созданию индивидуальной его модели (13).

Депрессия и тревога

Депрессия и тревога.

Пациенты с ФМ имеют более высокую представленность психических коморбидных состояний, которые играют значительную роль в ее клиническом симптомообразовании и во многом определяют эффективность лечения таких пациентов. О связи депрессии и боли хорошо известно и эта коморбидность подробно изучена при ФМ (9). Прежде всего, установлено, что пациенты с ФМ имеют более высокую представленность депрессии (29). Это не является удивительным, учитывая, что в первичном звене медицинской помощи в целом более половины пациентов с депрессией демонстрируют чисто соматические симптомы и наибольшая часть этих симптомов – это боль. Наличие депрессии ухудшает течение и исходы болевого синдрома и наоборот (9). Антидепрессанты, влияющие на норадренергические и серотонинергические механизмы, являются базовой терапией ФМ.

Клиническая верификация сопряженности боли и депрессии при ФМ представляется достаточно сложной. Большинством исследователей этой проблемы признается, что клинически очевидные формы депрессии встречаются лишь у 55% больных ФМ. В этих случаях типичны жалобы больных на сниженный фон настроения, потерю способности получать удовольствие (ангедония), потерю интереса к окружающему, сниженный аппетит, нарушения сна и т.д. Все остальные случаи требуют тщательного анализа психической сферы пациента, так как в этих случаях речь идет о скрытых, т.н. "маскированных" формах депрессии. Взаимосвязь боли и депрессии достаточно сложна и это особенно отчетливо проявляется на модели ФМ. С одной стороны, длительно существующая боль, существенно снижая качество жизни, порождает вторичную депрессию. С другой - существуют доказательства, что депрессия может быть причиной формирования или хронификации боли, тем более, если речь идет об атипичных формах депрессии, характерной маской которой является хронический болевой синдром.

Тесная взаимосвязь хронической боли и депрессии объясняется общими звеньями их патогенеза, в частности недостаточностью активности серотонинергических систем мозга (56), которым отводится основная роль в механизмах модуляции боли. Выявленные снижение транспорта триптофана в плазме, низкий уровень продукта его метаболизма 5-гидроксииндолуксусной кислоты подтверждают эту гипотезу о центральном дефиците серотонина у больных с ФМ. В спинномозговой жидкости больных ФМ обнаружено многократное повышение субстанции Р, являющейся болевым медиатором. Патогенетическое значение изменения систем модуляции боли в ЦНС у больных ФМ под влиянием сенситизации, вызывающей активацию NMDA-рецепторов, подтверждается большей эффективностью кетамина (антагониста NMDA-рецепторов) по сравнению с лидокаином, морфином и плацебо (21). С другой стороны подтвержден факт развития тяжелого фибромиалгического синдрома после приема фенклонина (ингибитора синтеза серотонина) у добровольцев.

Исследование психиатрического профиля пациентов с ФМ выявляет высокий уровень тревоги и соматизации у значительного числа больных. Между тем в этих исследованиях невозможно установить: либо психическое коморбидное состояние вызвало манифестацию болевых проявлений ФМ, либо болевое расстройство привело к психическому дистрессу. J. McBeth с соавт. (28) недавно опубликовали первое популяционное проспективное исследование, указывающие, что определенные психические нарушения могут предшествовать развитию ХРБ, которая часто рассматривается в рамках ФМ (28). Кроме того в двух клинических исследованиях показано, что у 56-57% больных с ФМ встречается посттравматическое стрессовое расстройство (17,43).

Нарушения сна.

Одним из наиболее ярких проявлений ФМ являются нарушения сна. Активные жалобы больных на трудности засыпания, частые пробуждения среди ночи и поверхностный сон отмечаются у 74,6% больных (40). При этом самыми яркими являются жалобы на отсутствие ощущения отдыха после ночного сна, что послужило основанием обозначать сон при ФМ как «невосстановительный». Этот феномен отмечают 96% больных (4).

Полисомнографические исследования ночного у больных ФМ явились важным этапом развития этой проблемы. Им предшествовали исследования здоровых добровольцев, у которых депривация 4 стадии сна сопровождалась появлением симптомов, схожих с теми, которые наблюдаются при ФМ: ноющие боли в мышцах, «невосстановительный сон» в последующие дни. Эти феномены отмечали лишь лица, которые были лишены физических нагрузок (35).

Исследования H. Smyth и H. Moldovsky, посвященные особенностям структуры ночного сна больных ФМ, стимулировали рост научного интереса к этой проблеме (46). Авторы обнаружили полисомнографический феномен, который не только объяснял многие клинические проявления ФМ, но и послужил толчком для рассмотрения более сложных взаимоотношений между нарушениями сна, хронической болью и депрессией при этом заболевании.

Клинически у больных с ФМ доминируют жалобы на трудности засыпания, поверхностный сон и частые пробуждения среди ночи. Но наиболее выраженными являются жалобы на отсутствие ощущения отдыха после ночного сна, что послужило основанием обозначать сон при ФМ как «невосстановительный» (46). Этот феномен отмечают 96% больных. Объективизация этих нарушений показывает изменения по характеристикам специальных анкет качества сна (40).

Полисомнографический паттерн сна у больных ФМ, описанный H. Smyth и H. Moldovsky характеризуется увеличением представленности поверхностных стадий сна, времени бодрствовании внутри ночи, движений во сне, редукцией фазы быстрого сна (4). Этот феномен рассматривался как специфическое проявление ФМ и получил название «альфа-дельта сон». Этот феномен был впервые описан P. Hauri и D.R. Hawkins у больных депрессией (36). Суть его заключается в том, что в структуре медленноволновой активности, характерной для глубоких стадий сна, обнаруживаются фрагменты быстрых колебаний в альфа-диапазоне, которые в норме характеризуют состояние бодрствования. Выраженность этих изменений находится в прямой зависимости от клинических проявлений, в том числе жалоб на поверхностный сон и неудовлетворенности сном в целом. Более того, с «альфа-дельта сном» связывают само наличие специфических проявлений ФМ: утренней скованности, тревоги и депрессии. Показана прямая корреляционная зависимость между представленностью «альфа-дельта сна» и длительностью максимального сегмента дельта сна, и обратная между представленностью «альфа-дельта сна» и суммарным активационным показателем дельта-сна (4). То есть, чем больше устойчивость дельта-сна и меньше активаций в нем, тем более выражен «альфа-дельта сон» у больных ФМ. Интересным является факт, что у больных депрессией, для которых также характерен этот феномен, отмечаются прямые корреляционные связи между представленностью «альфа-дельта сна» и активационным индексом движений 2-й стадии, минимальным сегментом 2-й стадии, латентным периодом дельта-сна, обратные – с минимальным сегментом бодрствования внутри ночи. Таким образом, несмотря на наличие общего феномена «альфа-дельта сна» у больных ФМ и депрессией, имеются различия полисомнографического паттерна, что отражает разрушающее воздействие разного уровня активации на дельта-сон больных этих групп больных.

**Патофизиология.**

Патогенез ФМ и родственных состояний до конца не ясен, хотя были предложены различные гипотезы. В настоящее время наиболее активно обсуждаются вопросы генетической предиспозиции, нарушения нейро-гормональной регуляции, воспалительные медиаторы и концепция невропатической боли при ФМ. О возможной генетической предрасположенности к ФМ говорят клинические наблюдения, что члены одной семьи могут иметь ФМ-подобный синдром. D. Buskilla с соавт. (13) исследуя 58 потомков первой степени родства больных с ФМ в возрасте от 5 до 46 лет, обнаружили ее симптомы у 28% лиц, что в несколько раз превышает частоту заболевания в популяции.

Как известно, в патофизиологии ФМ и других болевых синдромов особая роль отводится серотонинергическим механизмам (60). В этом контексте для обсуждения механизмов предрасположенности к ФМ представляет особый интерес недавно открытый полиморфизм (“S” и “L” для “short” и “long”, соответственено) гена серотонинового транспортера (5-HTT). M. Offenbaecher с соавт. (39) выявили увеличение частоты S/S генотипа в группе пациентов с ФМ в сравнении со здоровыми лицами. Эта подгруппа характеризовалась более высокими уровнями психологического дистресса и депрессии.

В последнее время было показано значение полиморфизма адреналового энзима катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) при ФМ. В 2003 году S. Gudsoy с соавт. (25) обнаружили отсутствие различий между гомозиготными LL генотипами КОМТ и гетерозиготными LH – генотипами КОМТ, но обнаружили, что LL и LH – генотипы вместе более часто встречаются у пациентов с ФМ, чем у здоровых людей. Эти находки предполагают, что полиморфизм КОМТ, как суррогатный маркер генетической предиспозиции, посредством его эффектов на адренергические пути может быть вовлечен в генетические механизмы ФМ.

Для обсуждения участия депрессии и других феноменов при ФМ привлекательной является теория дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы. Данные о повышении уровня кортизола со снижением его физиологических диурнальных флюктуаций и притуплением секреции кортизола в ответ на стресс и тест стимуляции кортикотропин-рилизинг гормона у больных с ФМ говорит о нарушение в ГГН оси (18). Изменения циркадианных ритмов секреции кортизола, увеличение уровня кортизола, и падение его уровня в ответ на дексаметазоновый супрессивный тест, были подтверждены G.A. McCain и K.S. Tilbe (30), что статистически более часто наблюдается у пациентов с ФМ в сравнении с контрольной группой больных с ревматоидным артритом. С другой стороны, R.M. Bennett с соавт. (10) постулируют, что некоторые симптомы, например, нарушения сна, могут быть связаны с качественными или количественными нарушениями пульсирующей секреции гормона роста (ГР) при ФМ. Пульсирующая секреция ГР в гипофизе наблюдается почти исключительно во время 4 стадии сна, и исходно регулируется по принципу обратной связи двумя пептидергическими субстанциями, соматостатином и гипоталамическим рилизинг фактором. Эти представления поддерживаются и результатами терапевтических вмешательств (10), когда ежедневные подкожные введения ГР оказались эффективными в снижении количества тендерных точек и улучшении общего состояния пациентов в сравнении с контрольной группой. Наряду с этими изменениями обнаруживаются и более высокие концентрации кортикотропин-рилизинг гормона и субстанции Р, интерлейкина - 6 и 8, бóльшее число активированных тучных клеток в кожных биоптатах пациентов с ФМ по сравнению с контролем (26). Эти данные предполагают участие нейроиммунологических реактивных механизмов в ответ на увеличение уровней воспалителтных маркеров в ЦСЖ и плазме. Между тем исследование, изучавшее возможные ассоциации между ФМ и полиморфизмом генов, кодирующих интерлейкин-4 (interleukin 4 intron 3; воспалительный маркер) и моноаминооксидазу (МАОА 941 position; генетический маркер тревоги), вскрыло только слабую генетическую связь и заключило, что ни один из этих маркеров не может быть использован как предиктор ФМ (49).

Нейровизуализационные исследования позволяют показать объективные различия в ответах мозга на боль между пациентами с ФМ и здоровыми лицами. R.H. Gracely с соавт. (23), используя метод функциональной МРТ, показали особенности церебрального кровотока во многих областях у пациентов с ФМ в ответ болевой периферический стимул (давление на ногтевое ложе большого пальца).

Активационные изменения выявлялись в 7 боль-релевантных структурах (контралатеральной первичной и вторичной соматосенсорной коре, коре нижней теменной дольки, верхней височной извилине, инсуле, скорлупе и ипсилатеральной коре мозжечка), а снижение сигналов наблюдалось в ипсилатеральной первичной соматосенсорной коре. Кроме того получено, что увеличение кровотока вызывается при более низких порогах боли, то есть при давлении, вызывающем боль у пациентов с ФМ, но не в контроле.

В настоящее время все больше обсуждается нейрогенная природа ФМ, которая предполагает, что в основе боли лежат нарушения механизмов модуляции ноцицептивной стимуляции, и как на центральном, так и на периферическом уровне (32). Предполагается, что при ФМ перцепция боли определяется не актуальным или потенциальным повреждением тканей, а вызывается функциональной модификацией болевых механизмов в ЦНС. Клиническим выражением этих процессов являются феномены аллодинии и гипералгезии. В соответствии с этой точкой зрения тендерные точки могут быть отражением центральной нейрональной гипервозбудимости (вторичная гипералгезия). Нейрофизиологический механизм вторичной гипералгезии и/или родственной боли включает феномен временной и пространственной суммации на уровне синапса заднего рога спинного мозга с расширением рецептивных полей Т-клеток, нео-синаптогенезом, открытием латентных синапсов (32). Гипервозбудимость нейронов заднего рога спинного мозга к периферической стимуляции вызывает гипералгезию, а залпы покоя спонтанную боль. Гипервозбудимость регулируется нейрокининовыми (NK-1) рецепторами и N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторами, тогда как залпы покоя регулируются синтезом оксида азота.

Физиологическая активность периферических нейронов регулируются натриевыми, калиевыми, кальциевыми каналами. Активность вольтаж-зависимых кальциевых каналов в плазменной мембране всех возбудимых клеток контролирует высвобождение нейротрансмиттеров и нейропептидов, включая те, которые вовлечены в проноцицептивные события и состояние патологической боли, связанное с аберрантной нейротрансмиссией и/или нейрональной активностью. Идентифицировано пять семей кальциевых каналов (L-type, N-type, P/Q-type, R-type, T-type), вместе с 10 генами α₂–субъединиц. Полный протеиновый комплекс кальциевого канала состоит из формирующих поры α₂–субъединиц в сочетании другими субъединицами (β-субъединица, α₂δ-субъединица и γ -субъединица). α₂δ-субъединицая вляется потенциальной мишенью для терапии, поскольку она связывает маленькие молекулы, механизм, который, как известно, эффективен против боли у человека (габапентин и прегабалин) (50).

Нейрогенная природа и возможные механизмы невропатической боли при ФМ лежат в основе клинического перекрытия множества идиопатических болевых синдромов (синдром раздраженного кишечника, дисфункцию ВНЧ сустава, хроническую боль в нижней части спины и др. и родственные заболевания), что клинически выражается высоким уровнем их коморбидности.

**Лечение фибромиалгии.**

Терапия больных ФМ представляет трудную задачу. Независимо от выраженности боли и других проявлений ФМ лечение следует начинать с модификации стиля жизни. Общение с пациентом должно обязательно содержать разъяснение природы заболевания, фокусируясь на хороших прогностических исходах и потенциальной коррегируемости боли и других симптомов заболевания. Рекомендации должны включать советы по соблюдению режима сна и бодрствования, соблюдению гигиены сна. Рекомендуется ложиться спать и просыпаться в одно время, избегать избыточного пребывания в постели в дневное время. Можно рекомендовать перед сном чтение или другие занятия, обладающие релаксирующим действием. Следует исключить потребление алкоголя, никотина и кофеин содержащих продуктов. Пациентам с ФМ рекомендуется увеличить потребление продуктов, содержащих кальций и магний (12).

Основная трудность в построении общей стратегии терапии ФМ связана с купированием болевого синдрома. Здесь следует учитывать хронический характер боли и необходимость длительного применения фармакологического препарата, а также связанные с этим фактом негативные явления в виде осложнений и развития зависимости.

Несмотря на ограничения доказательности эффективности в практическом ведении пациентов с ФМ используются различные группы фармакологических средств. Например, к симптоматическим средствам терапии при ФМ следует относить применение миорелаксантов (сирдалуд, мидокалм). Длительное их использование позволяет купировать такой феномен как утренняя скованность, резко дезадаптирующий больных. Для купирования стойкого болевого синдрома в последнее время все более активно стали использоваться препараты токсина ботулизма. Его эффективность клинически проявляется в выраженном расслаблении инъецированных мышц и уменьшении боли в них. Процесс реиннервации наступает через 5-6 месяцев, что и составляет примерные сроки продолжительности эффектов (12).

При наличии выраженных расстройств сна рекомендовано назначение снотворных препаратов. В этой целью могут использоваться препараты разных фармакологических групп. Исключение составляют бензодиазепиновые препараты, т.к. они вызывают редукцию 4 стадии сна и могут возобновлять симптомы ФМ. Наиболее изученными у больных ФМ являются клинические эффекты применения имована и мелатонина.

В последние годы в лечении больных появился еще один эффективный метод нелекарственной терапии. Фототерапия (ФТ) - воздействие ярким белым светом с помощью специально разработанных ламп, является мощным воздействием на хронобиологические процессы, уровень настроения, поведение, психические и эндокринные функции. Наиболее хорошо изучены возможности ФТ при сезонных аффективных расстройствах, а также доказаны ее клинические эффекты у больных с несезонными депрессиями, нарушениями сна, психовегетативными синдромами и др. У больных ФМ применение ФТ снижает выраженность депрессии, болевых проявлений, снижает количество активных болевых точек, улучшает не только субъективные характеристики сна, но влияет на его объективные параметры (4).

Современные подходы в лечении ФМ основываются на рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), число которых при ФМ значительно возросло в последние годы. Многие из них систематизированы в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2006) (14) и Американского Общества Боли (APS, 2005) (19). Рекомендации EULAR были сформулированы на основании большого систематического обзора 146 РКИ из 11 европейских стран. Этот мета-анализ показал высокий уровень эффективности нефармакологического лечения больных с ФМ и выделил наиболее эффективные и безопасные методы фармакологического лечения.

Таблица 3. Рекомендации EULAR для лечения пациентов с фибромиалгией (14)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Рекомендации | Уровень доказательности РКИ | Эффективность |
| **Общие**  Разъяснение природы заболевания, исчерпывающая оценка боли, функциональных возможностей и психологического состояния. Оптимальным является мультидисциплинарный подход и сочетание фармакологического и нефармакологического лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента |  |  |
| **Нефармакологич. лечение**  Процедуры в бассейне с подогревом (с упражнениями или без)  Индивидуальные программы тренировок, включая аэробику и упражнения на растяжение  Когнитивно-поведенческая терапия  Другие виды терапии (расслабление, реабилитация, физиотерапия и психологическая помощь) | 2  2  4  2 | B  C  D  C |
| **Фармакологическое лечение**  Простые аналгетики, такие как парацетамол и слабые опиоиды. Кортикостероиды и сильные опиоиды не рекомендованы.  Трамадол  Антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин, дулоксетин, милнаципран, моклобемид, пирлиндол)  Прегабалин, прамипексол, трописетрон | 4  1  1  1 | D  A  A  A |

Примечания: Уровень доказательности: (1) в рандомизированнных контролируемых двойных-слепых исследованиях; (2) в рандомизированнных сравнительных слепых исследованиях; (3) в рандомизированнных единичных слепых исследованиях; (4) в нерандомизированных открытых исследованиях. Эффективность A-D (A – наиболее высокая.

Наиболее изученным классом фармакологических агентов при ФМ являются антидепрессанты. Традиционным в лечении больных ФМ является использование трициклических антидепрессантов (амитриптилин 50 мг/сут). Дительность лечения составляет 9-26 недель. Учитывая патофизиологические механизмы развития хронической боли при этом заболевании, оправданным является применение и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флуоксетин 20 мг/сут в течение 6-12 недель). Сходную клиническую эффективность у больных ФМ демонстрируют и представители новейших антидепрессантов двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (милнаципран 25-200 мг/сут, 12 недель и дулоксетин 60 мг/сут, 12 недель).

Антиконвульсанты являются относительно новым классом в лечении ФМ. Препараты первого поколения (карбамазепин, фенитоин) и второго поколения (габапентин, прегабалин) продемонстрировали эффективность в клинической практике у пациентов с ФМ. Для большинства этих фармакологических препаратов не выполнено специальных контролируемых исследований, несмотря на то, что они широко используются при ФМ. Прегабалин применяется с 2005 года для лечения невропатической боли. Клинические исследования эффективности прегабалина показали эффективность в облегчении болевого синдрома, характеристик сна и других ключевых проявлений ФМ (7). Поэтому с 2007 года FDA прегабалин рекомендован как средство первой линии для лечения пациентов с ФМ.

Рекомендуемая литература

1. Иваничев Г.А., Старосельцева Н.Г. Миофасциальный генерализованный болевой (фибромиалгический) синдром. Казань, 2002, 162с.

2. Табеева Г.Р., Левин Я.И., Короткова С.Б., Ханунов И.Г. Лечение фибромиалгии. Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. 1998; 98, №4, с.40-3.

3. Табеева Г.Р.. Короткова С.Б. Фибромиалгия (обзор). Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. 2000, т.100, № 4, с.69-77.

4. Ханунов И.Г. Клинико-психологическое, нейрофизиологическое исследование и фототерапия больных фибромиалгией. Автореф. дисс канд мед наук, М,2000,23 с.

5. Чичасова Н.В. Первичная фибромиалгия: клинические проявления, диагностика, лечение. Тер. архив. 1994; 66, 11, с. 89-92.

6. Arendt-Nielsen L., Graven-Nielsen T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculosceletal disorders. Curr Pain Headache Report. 2003;7:355-361.

7. Arnold L, Mease P, Silverman S. Pregabalin: an alpha2-delta (alpha2-delta) ligand for the management of fibromyalgia. Am J Manag Care. 2010 May;16(5 Suppl):138-43.

8. Arnold L.M., Hudson J.I., Hess E.V. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2004;50:944-952.

9. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med. 2003;163:2433-2445.

10. Bennett R.M., Clark S.C., Walczyk J. A randomized. Double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. Am J Med. 1998;104:227-231.

11. Boomershine CS. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. J Pain Res. 2010 Jun 22;3:81-8.

12. Burckhard S.C. Multidisciplinary approaches for management of fibromyalgia. Curr Pharm Design. 2006;12:59-66.

13. Buskila D., Neuman L., Hazanov I., Carmi R. Familial aggregation in fibromyalgia syndrome. Semin Arthritis Rheum. 1996;26:1-8.

14. Carville S.F., Arendt-Nielsen L., Bliddal H. et al. EULAR evidence based recommendations for the menegement of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis. Published online 20 July 2007;doi:10.1136/ard.2007.071522.

15. Clauw D.J. Fibromyalgia: an overview. Am J Med. 2009;12(suppl1):3-13.

16. Clauw D.J. Fibromyalgia: update on mechanism and management. J Clin Rheumatol. 2007;13:102-109.

17. Cohen H., Neumann L., Haiman Y., Matar M.A., Press J., Buskilla D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? Semin Arthritis Rheum. 2002;32:38-50.

18. Crofford L.J., Pillemer S.R., Kalogeras K.T., Cash J.M., Michelson D., Kling M.A., et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1994;37:1583-1592.

19. Fibromyalgia Syndrome Pain Management Guideline Panel 2002-2005, Buckhardt C, Goldenberg D, et al. Guideline for the Management of Fibromyalgia Syndrome Pain in Adults and Children: APS Clinical Practice Guidelines Series. No. 4, Glenview, IL: American Pain Society; 2005.

20. Fitzcharles M.A., Costa D.D., Poyhia R. A study of standard care in fibromyalgia syndrome: a favorable outcome. J Rheumatol. 2003;30:154-159.

21. Gebhart G.F. Descending modulation of pain. Neurosci Biohav Rev. 2004;27:729-737.

22. Gowers W.R. A lecture on lumbago: its lessons and analogues. Br Med J. 1904;1:117-121.

23. Gracely R.H., Petzke F., Wolf J.M., Claw D.J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2002;46:1333-1343.

24. Grier E.N., Boersma J.W., de Kloet E.R. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. J Rheunatol. 1993;20:469-474.

25. Gursoy S., Erdal E., Herken H., Madenci E., Alasehirli B., Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. Rheumatol Int. 2003;23:104-107.

26. Lucas H.J., brauch C.M., Settas L., Thoharides T.C. Fibromyalgia – new concepts of pathogenesis and treatment. Int J Immunopathol Pharmacol. 2006;19:5-10.

27. Marques A.P., Ferreira E.A., Matsutani L.A., Pereira C.A., Assumpcăo A. Quantifying pain threshold and quality of life of fibromyalgia patients. Clin Rheumatol. 2005 ;24:266-271.

28. McBeth J., Macfarlane G.J., Benjamine S., Silman A.J. Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. Arthritis Rheum. 2001;44:940-946.

29. McBeth J., Silman A.J. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. Curr Rheumatol Rep. 2001;3:157-164.

30. McCain G.A., Tilbe K.S. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1989;19 Suppl:154-157.

31. McVeigh J.G., Finch M.B., Hurley D.A., Basford J.R., Sim J., Baxter G.D. Tender point count and total myalgic score in fibromyalgia: changes over 28-day period. Rheumatol Int. 2007;27:1011-1018.

32. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. J Rheumatol Supplement. 2005;75:6-21.

33. Mease P.J., Clauw D.J., Arnold L.M., et al. The FEEL Study: Fibromyalgia Epidemiology European Large Scale Survey. J Rheumatol. 2005;32:2270-2277.

34. Moldofsky H., Scarisbrick P., England R.,Smythe H.A. Musculosceletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. Psychosom Med. 1975;37:341-351.

35. Moldovsky H., Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. Psychosom Med. 1976;38:35-44.

36. Moldovsky HD. A chronobiologic theory of fibromyalgia. J Musculoscel Pain 1993; 1:3-49.

37. Müller W. (ed): Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie). Darmstadt:Steinkopff Verlag, 1991.

38. Neumann L., Buskilla D. Epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Report. 2003;7:362-368.

39. Offenbaecher M., Bondy B., de Jonge S., Glatzeder K., Krüger M., Schoeps P., et al. Possible association of fibromyalgia with polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Arthritis Rheum. 1999 ;42 :2482-2488.

40. Osorio CD., Gallinaro AL., Lorenzi-Filho G. Sleep Quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburg Sleep Quality Index. J Rheumatol. 2006;15 (abstr).

41. Russel I.J. Neurochemical pathogenesis of fybromyalgia syndrome. J of Musculosceletal Pain. 1996; 1: 61-62.

42. Schochat T., Crift P., Raspe H. The epidemiology of fibromyalgia. Workshop of the standing committee on epidemiology, European League Against Rheumatism (EULAR), Bad Sackingen, 19-21 Nivember 1992,Br J Rheumatol 1994;33:783-786.

43. Sherman J.J., Turk D.C., Okifuji A. A prevalence and impact of posttraumatic stress disprder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. Clin J Pain. 2000;16:127-134.

44. Sicras-Mainar A., Rejas J., Navarro R., Blanca M., Morcillo A., Larios R., Velasso S., Villarroya C: Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. Arthriria Res Ther 2009;11:R54.

45. Smythe H.A. “Fibrositis” as a disorder of pain modulation. Clin Rheum Dis. 1979;5:823-832.

46. Smythe H.A., Moldofsky H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. Bull Rheum Dis. 1977;28:928-931.

47. Staud R. Chronic widespread pain and fibromyalgia: two sides of the same coin? Curr Rheumatol Rep. 2009;11:433-436.

48. Staud R., Smitherman M.L. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. Curr Pain Headache Report. 2002;6:259-266.

49. Su S.Y., Chen J.J., Lai C.C., Chen C.M., Tsai F.J. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoamine oxidase A and interleukin-4. Clin Theumatol. 2007;26:12-16.

50. Taylor C.P., Angelotti T., Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha (2) –delta (alpha 2) –delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res. 2007;73:137-150.

51. White K.P., Speechley M., Hart M., Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. J Rheumatol. 1999;26:1570-1576.

52. Wolf F., Smythe H.A., Yunus M.B. The American College of Reumathology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter committee. Artritis Rteumatol. 1990; 33: 160-172.

53. Wolfe F. Pain extend and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12799 patients with rheumatic disease. J Rheumatol. 2003;30:369-378.

54. Wolfe F., Ross K., Anderson J., Russel I.J. Aspects of fibromyalgia in general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. J Rheumatol. 1995;22:151-156.

55. Wolfe F., Ross K., Anderson J., Russell I.J., Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. 1995;38:19-28.

56. Wolfe F., Russell I.J., Vipraio G., Ross K., Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. J Rheumatol. 1997;24:555-559.

57. Woolf C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med. 2004;140:441-451.

58. Yunus M., Masi A.T., Calabro J.J., Miller K.A., Feigenbaum S.L. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. Semin Arthritis Rheum. 1981;11:151-171.

59. Yunus M.B. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. Semin Arthritis Rheum. 2008;37:339-352.

60. Yunus M.B., Dailey J.W., Aldag J.C., Masi A.T., Jobe P.C. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. J Rheumatol. 1992;19:90-94.