

Фибромиалгия как междисциплинарная проблема — возможности и перспективы диагностики и лечения

Е. А. Салина, Е. В. Лукина, И. В. Ситкали, О. В. Колоколов, Т. О. Колоколова

Резюме. В статье обсуждается фибромиалгия (ФМ) как актуальная междисциплинарная проблема. С позиции современной медицины ФМ рассматривают как хроническое заболевание, характеризующееся распространенной персистирующей скелетно-мышечной болью невоспалительного характера, которую сопровождают усталость, нарушение сна и когнитивные расстройства. Авторами сделан акцент на обзоре литературы об этиологии ФМ, которая является мультифакториальным заболеванием — в частности, в его развитии большое значение имеет генетическая предрасположенность и состояние микробиоты кишечника. Необходимо широко использовать критерии клинической диагностики ФМ — диагноз может быть установлен в условиях учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, на основании оценки соответствия критериям Американской коллегии ревматологов (The American College of Rheumatology, ACR) 2016 г. и при условии нормальных результатов объективного осмотра и лабораторных тестов, исключающих другие заболевания. Авторы обращают внимание на значимость комплексного подхода (фармакотерапия, физическая реабилитация, психотерапия) в лечении ФМ — представлена точка зрения врачей и психологов.

Фибромиалгия (ФМ) являет собой истинный пример, доказывающий необходимость междисциплинарного подхода при оказании медицинской и психологической помощи пациентам, и вот почему. Во-первых, несмотря на более чем столетнюю историю изучения этого заболевания, до сих пор сохраняется дискуссия в отношении того, в чьей компетенции находится диагностика и лечение ФМ. Формально и согласно МКБ-10, ФМ (M79.7) относят к «болезням мягких тканей» (M60–M79) класса XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани». Действительно, существующие в настоящее время диагностические критерии разработаны именно ревматологами (Американской коллегией ревматологов (The American College of Rheumatology, ACR)) в 1990 г. и регулярно (2010, 2011, 2016 гг.) подвергаются пересмотру и коррекции [1–4]. Но на практике ревматологи ограничены в принятии решений. Они могут исключить или подтвердить диагноз «системного поражения соединительной ткани» (M30–M36) как причину синдрома ФМ, но не могут исключить или подтвердить иные причины синдрома ФМ. Ревматологи могут назначить адекватное лечение по поводу «системного поражения соединительной ткани», но затрудняются в назначении антидепрессантов и антиконвульсантов для лечения ФМ как самостоятельного заболевания, ограничиваясь стартовой терапией нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В процессе определения диагноза пациент с ФМ нередко посещает 10 и более врачей, среди которых ревматолог, невролог, психиатр, гастроэнтеролог, онколог, эндокринолог, дерматовенеролог, инфекционист, травматолог и ортопед, рентгенолог, врачи функциональной и ультразвуковой диагностики. С позиции современной медицины в диагностике ФМ важна роль генетика, врача лабораторной диагностики, клинического фармаколога, а также клинического психолога. И тем не менее даже после консультации многих специалистов диагноз может оставаться неуточненным, его могут дифференцировать на протяжении многих лет, а основным специалистом, наблюдающим пациента с ФМ, может оставаться врач общей практики. Во-вторых, до сих пор неведома этиология ФМ, что затрудняет ее дефиницию. Предметом дискуссии являются определения ФМ как нозологически самостоятельного заболевания из группы «первичная хроническая боль» и как синдрома при других болезнях. В-третьих, несмотря на значительный пул информации, собранной в процессе изучения патогенеза ФМ, консенсуса специалистов в отношении основного механизма развития ФМ в настоящее время достигнуть не удалось. В-четвертых, отсутствуют надежные критерии диагностики ФМ. Лабораторные маркеры, результаты визуализации при помощи ф-МРТ, генетические полиморфизмы, ассоциированные с ФМ, остаются лишь предметом научных изысканий и не доступны практикующим врачам. Долгое время диагноз ФМ базировали на оценке 18 тендерных точек, на которые необходимо оказывать давление с силой именно 4 кг [1]. Для того чтобы не перепутать эти точки с триггерными, характерными для миофасциального болевого синдрома (МФБС), под рукой специалиста должны постоянно находиться специальные схемы точек, что неудобно. Попытки специалистов ACR создать более точные клинические критерии казались успешными, и мы используем их в своей практике [5, 6]. Но в последнее время они подвергаются критике, с которой мы согласны. В-пятых, лечение пациентов с ФМ — крайне сложная задача. Помимо фармакотерапии в процессе лечения ФМ обязательно необходимо применение немедикаментозных методов под контролем врача лечебной физкультуры и спортивной медицины, врача физической и реабилитационной медицины. Но отсутствие точного диагноза не позволяет обеспечить своевременное эффективное лечение. Поскольку она не угрожает летальным исходом, ФМ не относится к числу приоритетных проблем официальной медицины, но это страдание серьезно снижает качество жизни не только пациентов, но и их окружения. Будучи социально активными, в связи с сохранением сильной боли при отсутствии понятного диагноза пациенты с ФМ продолжают привлекать к себе внимание врачей, в том числе посредством жалоб в различные инстанции. В диагностике и лечении ФМ существенную помощь могли бы оказать алгологи, но такой специальности пока нет в номенклатуре МЗ РФ. Пациентам с ФМ могут помочь клинические психологи, но их активное участие в лечении ограничено сложившимися в системе здравоохранения РФ правилами, недостаточной

осведомленностью врачей о ФМ и способах ее лечения, менталитетом населения нашей страны.

В настоящее время по указанным выше причинам нет возможности достоверно оценить эпидемиологию ФМ. Тем не менее анализ эпидемиологических исследований боли свидетельствует о важности изучения ФМ. На основании оценок разных авторов известно, что от 10% до 55% современного населения Земли страдает от хронической боли. Возможно, около половины этих случаев приходится на хроническую распространенную боль (ХРБ) — в разных странах ее встречаемость варьирует от 1,4% до 24%, в среднем составляя около 10%. По оценкам А. Р. Marques и соавт., частота встречаемости ФМ в некоторых популяциях достигает 6,6%. Соответственно, случаи ФМ занимают не менее 60% в структуре ХРБ и не менее 30% в структуре хронической боли в целом, преобладая среди женщин европеоидной расы в возрасте 40–60 лет [7–11].

К сожалению, мы не можем привести здесь общепринятое определение ФМ, и, на наш взгляд, врачебное сообщество пока не готово к консенсусу по этому вопросу. Согласно широко цитируемому мнению G. W. Waylonis и W. Hesk (1992), ФМ — это синдром, характеризующийся диффузной скелетно-мышечной болью, болезненностью, скованностью и наличием болезненных (тендерных) точек. Это заболевание известно под названиями «фиброзит», «мышечный ревматизм», «психогенный ревматизм» и «миалгия напряжения». ФМ нередко путают с МФБС, головной болью напряжения, паническими атаками. Неудовлетворительное качество жизни пациентов с ФМ пытаются объяснить проявлениями сопутствующих заболеваний — тревогой, депрессией, мигренью, синдромом раздраженного кишечника [12]. В более современной (2020 г.) трактовке ФМ рассматривают как хроническое заболевание, характеризующееся распространенной (диффузной) персистирующей скелетно-мышечной болью невоспалительного характера. Сопутствующие боли симптомы обычно включают в себя усталость, бессонницу, утреннюю скованность, депрессию, беспокойство и когнитивные расстройства. Большинство пациентов с ФМ склонны к нейротизму, алекситимии и катастрофизации, ухудшающими качество жизни [13].

Наиболее вероятно, что пациенты с ФМ относятся к тем 10% населения Земли, которые страдают мультифакториальными болезнями — эти заболевания обусловлены генетической предрасположенностью, которая реализуется при воздействии на конкретного человека неблагоприятных факторов внешней среды. В пользу этой версии свидетельствуют данные о значительной части семейных случаев ФМ [14].

В настоящее время для поиска связи между геномными вариантами и фенотипическими признаками ФМ активно применяют метод полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS) [15]. Так, S. D'Agnelli и соавт. полагают, что с ФМ ассоциированы гены *SLC64A4*, *TRPV2*, *MYT1L* и *NRXN3*. Возможно, в патогенезе ФМ имеют значение эпигенетические изменения, например, гипометилирование структуры ДНК в генах, участвующих в ответе на стресс [16]. J. Feng и соавт. сообщили о результатах секвенирования экзона у больных ФМ. Авторам удалось обнаружить несколько мутаций, ассоциированных с высоким уровнем цитокинов, что может иметь значение для понимания патогенеза ФМ. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism — SNP) указывает на возможную связь полиморфизмов гена *NRXN3* с дисфункцией центральной нервной системы (ЦНС) при ФМ [17, 18]. Известна ассоциация полиморфизмов гена *GCH1* с изменением болевой чувствительности при ФМ. Установлено, что полиморфизм гена мозгового нейротрофического фактора (BDNCF — brain-derived neurotrophic factor) связан с развитием депрессии, которая характерна для ФМ [19, 20]. Это подтверждают и работы P. Sarchielli и соавт., демонстрирующие повышение концентрации BDNCF в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с ФМ, страдающих депрессией [21]. В настоящее время изучают генетические основы стрессоустойчивости и роль последней в формировании ХРБ [22], генетические, физиологические и биохимические основы механизмов центральной сенситизации, имеющих важное значение в формировании ФМ. Важным представляется изучение при ФМ уровня биогенных аминов в головном мозге, таких как серотонин, дофамин, норадреналин и др. В ряде работ продемонстрирован их дисбаланс у больных ФМ, например, снижение уровня аминергических нейротрансмиттеров в ЦСЖ [23]. Вероятно, недостаток серотонина при ФМ объясняет быстрое развитие депрессии, мышечного напряжения, расстройства сна [24]. Эту концепцию подтверждают данные J. N. Ablin и соавт., наблюдавших ассоциацию с ФМ полиморфизмов регуляторной области гена, обеспечивающего транспорт серотонина [25]. Эффективность купирования боли при ФМ назначением антидепрессантов с селективным ингибированием обратного захвата серотонина и моноаминов указывает на справедливость результатов вышеперечисленных исследований [26, 27]. Снижение уровня биогенных аминов, возможно, связано с изменением транскрипции гена, кодирующего MAO-A. S. Gürsoy и соавт. проанализировали полиморфизмы генов MAO-A и MAO-B у пациентов с ФМ и обнаружили связь изменений MAO A-зависимого метаболизма биологических аминов с аллелем 3 [28]. Важным для понимания патогенеза ФМ представляется изучение активности дофаминергической системы [29]. Вполне вероятно, что снижение активности катехол-О-метилтрансферазы (COMT) приводит к повышению уровня катехоламинов и способствует развитию болевого синдрома в результате стимуляции β 2-адренорецепторов в периферической и центральной нервной системе (НС). В работах Y. H. Lee и соавт. и других ученых обнаружена ассоциация полиморфизмов COMT 472G > A (Val158Met) с развитием ФМ [30]. Однако в настоящее время было бы преждевременным утверждать, что результаты генетических исследований можно будет успешно использовать в диагностике ФМ в практическом здравоохранении уже в ближайшем будущем.

Широко обсуждаемая тема — изменения в микробиоте кишечника (МК) у больных ФМ. Эти изменения не ограничиваются составом бактерий. Обнаруженное повышение уровня таких метаболитов, как гиппуровая, 2-

гидроксизомасляная и молочная кислоты, у пациентов с ФМ по сравнению с группой контроля свидетельствует о дисбалансе в МК [31]. С помощью лактулозного водородного дыхательного теста обнаружено разрастание бактерий в тонком кишечнике у 100% пациентов с ФМ и только у 20% здоровых людей, при этом интенсивность боли у пациентов с ФМ коррелировала с уровнем выдыхаемого водорода [32]. Повышенная проницаемость кишечника наблюдается более часто среди пациентов с ФМ по сравнению со здоровыми лицами при оценке путем измерения экскреции дисахарида с мочой [33]. Возможно, кишечные бактерии могут модулировать ноцицепцию на нескольких уровнях, начиная с прямого воздействия на периферические болевые рецепторы до модуляции проводимости и восприятия в ЦНС. Предполагаемым механизмом, который позволяет МК влиять на ноцицепцию, является секреция биологически активных метаболитов — они взаимодействуют с иммунной системой хозяина [34]. Например, было показано, что *P. merdae* и *A. muciniphila* увеличивают соотношение ГАМК/глутамат в мозге мышей, снижая таким образом возбудимость ЦНС и оказывая защитный противосудорожный эффект. Интересно, что *P. merdae* — один из видов, который в большом количестве обнаруживают именно у пациентов с ФМ. Возможно, это позволяет объяснить такие симптомы, как усталость и когнитивная дисфункция при ФМ [35].

В двух недавних независимых исследованиях использовали комбинацию секвенирования ДНК и метаболического анализа для изучения состава и функции МК у больных ФМ. М. Clos-García и соавт. исследовали когорту из 105 пациентов с ФМ и 54 здоровых людей и сообщили о значительных различиях в общем составе МК, а также количестве бактерий, продуцирующих жирные кислоты с короткой цепью [36]. Несколько представителей родов *Bacteroides* и *Clostridium*, известные своей ролью в метаболизме желчных кислот, были обнаружены в разной концентрации при ФМ [37]. Полученные при участии бактерий желчные кислоты оказывают влияние на метаболические и воспалительные процессы. Среди них — *Clostridium scindens*, который обнаруживается в более высокой концентрации именно у пациентов с ФМ и является одним из видов, способных к 7 α -дегидроксилированию, метаболическому процессу, который превращает первичные желчные кислоты во вторичные. Известно, что вторичные желчные кислоты, полученные из МК, обладают сенсibiliзирующей ноцицептивной активностью [38, 39]. В ряде работ выявлены сходство и корреляция между распространенностью синдрома раздраженного кишечника (СРК) и ФМ — у 41,8% пациентов с ФМ был выявлен СРК [40].

Более чем у 70% пациентов с ФМ выявляют депрессию. J. R. Kelly и соавт. провели исследование, которое продемонстрировало, что депрессия связана с уменьшением разнообразия МК. В частности, трансплантация фекальной микробиоты от пациентов, страдающих от депрессии, к истощенным микробиотам крыс вызывала депрессивное и тревожное расстройства, а также изменения в метаболизме триптофана [41].

Данные о влиянии кишечной микрофлоры на активность мозга позволяют рассматривать использование пробиотиков как перспективное лечение для улучшения физического, психологического и когнитивного статуса лиц с измененным балансом КМ. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и пилотных исследований с использованием 14 баз данных (PubMed, Cochrane Library, Scopus, PsycINFO и др.) за 10 лет (2006–2016 гг.) продемонстрировал, что использование определенных штаммов пробиотиков (*Liroobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium infantis*) способно модулировать тревогу и воспалительные процессы, уменьшая уровень воспалительных биомаркеров [42]. Исследование R. Pablo и соавт. показало улучшение когнитивного статуса у пациентов с ФМ после применения в течение 8 недель мультивидового пробиотика [43]. В настоящее время сделаны важные шаги в установлении корреляции между составом КМ и ФМ. Но несмотря на то, что состав КМ может изменяться с помощью диетических вмешательств, пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты, на данный момент рекомендации, основанные на доказательствах, ограничены по нескольким причинам. Во-первых, КМ человека настолько изменчива, что «благоприятный» состав не может быть определен. Во-вторых, хотя может быть заманчиво «нормализовать» численность видов бактерий, которые изменяются при ФМ, необходимо учитывать сложность этой экосистемы. Например, *P. corpi* истощается при ФМ, но увеличивается при воспалительном артрите, поэтому следует соблюдать осторожность, манипулируя его количеством [44]. S. Erdrich и соавт. выполнили систематический обзор опубликованных оригинальных исследований, посвященных КМ и ее биомаркерам у взрослых с диагнозом ФМ. Из 4771 исследования только 11 соответствовали критериям включения и были разделены на четыре основные группы: статьи, в которых сообщалось о *Helicobacter pylori*; о других кишечных бактериальных маркерах; о биомаркерах, которые влияли на проницаемость кишечника и на разрастание бактерий в тонкой кишке. Результаты показали, что в этой области недостаточно качественных РКИ, указывающих на то, что ось «кишечник — мышечно-скелетная система» может играть ведущую роль в развитии ФМ. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [45].

Недавние исследования показали, что у пациентов с ФМ распространен гиповитаминоз D и что после приема витамина D клинические симптомы ФМ уменьшаются. Тем не менее роль витамина D в патогенезе ФМ, а также необходимость добавления его к терапии при ФМ остаются не полностью изученными. В настоящее время нет научно подтвержденных данных о том, что прием витамина D может быть рекомендован при ФМ в клинической практике [46].

Из общепринятых в настоящее время наиболее известны три руководства, регламентирующих лечение пациентов, страдающих от ФМ, они основаны на метаанализе РКИ. Специалисты немецкого Профессионального сообщества научных медицинских обществ (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF) в 2010 г. полагают, что приоритетными направлениями в терапии ФМ являются рациональная физическая

активность пациента и психотерапия. Канадский руководящий комитет по фибромиалгии (The Canadian Fibromyalgia Guideline Committee, CFGC) в 2012 г. отмечает, что фармакотерапия при ФМ может быть умеренно эффективной только в тех случаях, когда пациент привержен регулярной физической активности. Европейская лига против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) в 2016 г. констатировала максимальный уровень доказательств в отношении немедикаментозной терапии ФМ [47–49]. Выбор лекарственных средств (ЛС) определяется клиническими проявлениями, выраженностью боли, наличием нежелательных явлений и ответом на терапию. При ФМ наиболее эффективны антидепрессанты и антиконвульсанты. Использование НПВП при ФМ экспертами EULAR и AWMF не рекомендовано.

Когда с пациентом обсуждают немедикаментозные способы лечения ХРБ как одного из основных вариантов хронической первичной боли вообще и ФМ в частности, важно представлять, какие ожидания могут быть у пациента и у доктора в отношении эффективности таких методов и насколько сложно их реализовать. Нередко, направляя пациента к психологу или психотерапевту, доктор сам недостаточно хорошо ориентируется в том, чем отличаются эти специалисты и чем они реально могут помочь. Обыватели и некоторые доктора полагают, что психотерапия — исключительная компетенция врачей-психотерапевтов и она невозможна или, во всяком случае, не эффективна без применения ЛС. Но это не так — согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», право на осуществление медицинской деятельности в Российской Федерации имеют лица, получившие медицинское или иное образование в Российской Федерации в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами (ФГОС) и имеющие свидетельство об аккредитации специалиста. Именно в соответствии с ФГОС при обучении по специальности 37.05.01 «Клиническая психология» и другим специальностям по направлению «Психологические науки» обязательным является готовность выпускников вузов к решению таких задач, как консультативная и психотерапевтическая деятельность.

Рассматривая вопрос немедикаментозного лечения ФМ в ключе направления такого пациента к психологу, стоит остановиться на теоретической стороне вопроса работы с проблемой боли. Нередко врачи предлагают пациенту «смириться» и «свыкнуться» с ней, однако такие советы приводят к применению таких механизмов защиты, как отрицание, избегание, вытеснение или замещение, — ситуация, связанная с проблемой боли, не прорабатывается, а просто закрывается другими мыслями. Еще Зигмунд Фрейд, анализируя механизмы защиты, обращал внимание на сублимацию — процесс отвлечения от чувств и негативных я-концепций (в частности, боли) в более социально приемлемую деятельность (для собственного и общественного благополучия) — как единственно конструктивную и продуктивную защитную конструкцию. Безусловно, сложно сублимировать хроническую боль: она все время колет, режет и пилит — сложно сконцентрироваться на чем-то ином, кроме нее. Однако психотерапевты склонны находить в боли этимологию душевных переживаний: следовательно, разрешив их, можно будет осознать, а возможно, и преодолеть боль. В медицине предпринимаются попытки «перевода» пациентов от подсознательного ощущения боли к осознанному ее принятию: свое восприятие люди меняют под влиянием психотерапии. Именно в таких случаях важно решить вопрос о необходимости сотрудничества двух специалистов в области психотерапии — клинического психолога и врача-психотерапевта. Ответ на вопрос достаточно простой — «да, это необходимо», но он требует постоянного прорабатывания. Психологом является человек, глубоко изучивший вопросы психологической диагностики и психологической помощи. Врач глубоко изучил вопросы охраны здоровья и оказания медицинской помощи. Их сотрудничество может оказаться чрезвычайно эффективным. Но, как мы упомянули выше, специалистов, осуществляющих психотерапию, нередко путают даже лингвистически: многие врачи полагают, что лишь специалист, имеющий медицинское образование, способен и имеет право осуществить психотерапию; психологов не воспринимают как равноправных партнеров, в лучшем случае — как консультантов.

С точки зрения психолога, при анализе ситуации стоит начать с понимания того, что хроническая боль — это не то, что появляется внезапно, а то, что проявляется постепенно. Боли предшествуют сложные сознательные или подсознательные процессы, способствующие формированию состояния, которое мозг определяет как «боль»: это некая совокупность сенсорных, эмоциональных, когнитивных, эндокринных и других изменений. Подсознательные процессы — к ним ситуационно можно отнести ХРБ — могут не восприниматься индивидом полностью, не контролироваться им, но при этом оказывать влияние на его сознание.

Для того чтобы понять, как боль из подсознательного процесса может превратиться в сознательный и сублимировать ее в продуктивную деятельность, необходимо изучить сам феномен боли: как она изменяется, как переходит от острой к хронической. И здесь важна именно точка зрения психолога. Обращаясь к принципу «айсберга боли», который произошел из идей и творчества Эрнеста Хемингуэя (именно он применил и описал теорию «айсберга» как стилевой принцип творчества), можно выделить определенные «этапы» боли: ее отсутствие, подсознательная и явная боль. В здоровых условиях верхушка «айсберга боли» характеризуется адаптивным поведением, основанным на нормальной работе мозга и других отделов ЦНС — продуктивность и эффективность этой работы может зависеть от окружающей среды, общего состояния здоровья, генетических и прочих факторов, однако основная часть «айсберга боли» незаметна и для человека, и для окружающих — она никак себя не проявляет — человек не чувствует боль. Затем может наступить вторая стадия — «этап подсознательной боли», который воспринимается как болевое событие (это может быть травма, продолжительная или тяжелая болезнь или иное), которое вызывает переход из первой стадии во вторую: такой переход может привести к сопутствующим процессам, как эндогенным (например, к депрессии), так и экзогенным (например, к последующим травмам). То есть один процесс порождает множество других, которые негативно влияют на

человека, но остаются в подсознании, не «выныривая» и оставаясь малозаметной «верхушкой айсберга» для человека, его окружения и врача. Однако они присутствуют и развиваются и только на последнем, третьем этапе дают о себе знать. Третья стадия «явной боли» трактуется как ряд изменений в организме человека, в том числе в его ЦНС, включая морфологические, биохимические и функциональные показатели, которые приводят к состоянию «хронической боли в мозге». Боль становится открытой, явной для человека, она может прогрессировать или регрессировать в определенное время. Мозг и другие отделы ЦНС продолжают развиваться с новыми связями, стремясь к сохранению здоровья организма и продолжению его существования с меньшим уровнем боли, меньшей «верхушкой айсберга». В дальнейшем такие этапы «всплыwania и опускания айсберга» — а именно усиления боли или ее мнимого отсутствия — могут и будут продолжаться, если был хотя бы один прецедент. Во время периода явной боли мозг стремится вернуться в первоначальное состояние и подавить боль или же остаться в том состоянии, в котором находится, — тогда боль остается и ничем не купируется [50, 51].

Рассматривая такую схему «айсберга боли», специалисты задаются множеством вопросов. Один из таких — когда же боль переходит из бессознательного в сознательное? Боль в любом случае является отголоском вовлечения периферической или центральной ЦНС вследствие какого-то конкретного события. Оно приводит к острой и непродолжительной боли, но в отдельных случаях процесс вовлечения ЦНС не завершается — событие может повлечь за собой хроническую боль. Боль может являться следствием или проявлением депрессии, старения, травмы детства или утраты близкого человека и многих других, казалось бы не связанных с настоящей болью событий и состояний. Говоря о случаях «отсроченного ощущения боли», в которых она появляется позже события, которое могло бы вызвать боль, стоит вспомнить об эффекте «резиновой руки»: испытуемые чувствовали боль от причинения вреда искусственной руке, сделанной из резины и расположенной в рукаве испытуемого, визуально воспринимавшейся кистью его настоящей руки, — этот эксперимент ярко демонстрирует, что причина и ощущение боли часто разрознены. Известны также случаи взаимосвязи между ампутацией в раннем детстве и последующей фантомной болью, отсроченной на многие годы [52, 53].

Исследователи поднимают вопрос о болевой памяти и болевых воспоминаниях, выделяя их как отдельные компоненты феномена боли. Воспоминания о событиях, вызывающих боль, которые, возможно, произошли, не достигнув осознания, могут сделать людей более восприимчивыми к боли позже. Именно осознание происходящего, а не подсознательное удерживание в памяти тех или иных ситуаций облегчает людям принятие боли — она переходит из подсознательного чувства к осознанному [54].

Известно, что боль может сопутствовать и быть следствием какого-то расстройства. ХРБ нередко возникает у пациентов с депрессивным расстройством, что связывают с изменением нейронных сетей. Депрессия и схожие с ней расстройства могут индуцировать изменения в мозге, которые приводят к формированию болевого поведения. У людей, страдающих от боли, высока тревожность. Трудно определить, является ли тревожность причиной или следствием хронической боли, но у людей с высокой тревожностью повышена чувствительность к болевым стимулам и психологическая реактивность, то есть склонность к беспокойству, они резистентны к фармакотерапии. Более того, появляется все больше сообщений о том, что некоторые ЛС могут усугубить боль и ухудшить общее состояние пациента — так может случиться в процессе лечения мигрени опиоидами и триптанами. Уровень тревожности может изменяться с течением времени, вызывая большую или меньшую чувствительность к наличию или отсутствию боли. Возможно, причиной того, что тревожность или хронический стресс способствуют усилению боли, являются структурные изменения в веществе головного мозга (например, в миндалевидном теле). Современные методы нейровизуализации показывают, что при переходе от бессознательной боли к ее осознанию происходит «переключение» от преимущественно сенсорной обработки информации к вовлечению эмоциональной сферы в оценивание своего состояния. В процессе эволюции хронической боли могут принимать участие нейронные сети, которые определяют значимость стимулов. Они могут формировать реакцию на плацебо/ноцебо, чувствительность к боли и т. д. [55–57].

Каждый человек, страдающий хронической болью, отмечает определенные факторы, влияющие на боль. Пациенты с мигренью знают об опасности негативных эмоций, провоцирующих приступ боли. Напротив, зеленая цветовая гамма способна уменьшить светобоязнь при мигрени. Запахи усиливают хроническую нейропатическую боль. Все это следует учитывать при планировании терапии.

Опираясь на описанные выше факты, психологи полагают, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), а также тренировка релаксации, групповая терапия, помогающая принять свое заболевание и посмотреть на то, как другие справляются со схожими трудностями, стресс-менеджмент могут оказать положительный эффект на пациентов с первичной хронической болью, в том числе с ФМ. Бессознательная эмоциональная реакция на позитивные или негативные события и чувства может привести к изменению боли: вызывать усиление обезболивающего эффекта, когда какая-то эмоция или состояние больше и сильнее боли, или усугубить ее ощущение. Вместе взятые, взаимодействия человека с окружающим миром сопряжены со шквалом сенсорной и эмоциональной информации, которая может быть бессознательно обработана, и повлечь за собой сильные эмоциональные или даже физические реакции организма. Поскольку эмоциональный отклик способен запускать различные процессы в организме человека, психологи полагают, что КПТ способна уменьшить боль у пациентов с ФМ. Поскольку переход от отсутствия боли к хронической боли окончательно неясен, можно допустить, что этот процесс включает в себя не только органические, но и психологические компоненты, тем более что взаимосвязь психологических реакций и

расстройств с чувством боли хорошо исследована и доказана. Боль может быть осознана, а ощущения сублимированы. Бессознательный эмоциональный процесс может иметь обезболивающий эффект [58, 59].

Таким образом, по мнению многих специалистов, в настоящее время терапевтический подход к ФБ смещается в сторону обязательного применения комбинации нескольких методов лечения, направленных на устранение разнообразных симптомов, возникающих при ФМ. Использование только фармакотерапии считают недостаточным. Конечно, медикаментозное лечение ФМ нередко приводит к временному уменьшению боли, но в любом случае и это доказано, данными исследования IMMPACT. Психологические аспекты необходимо учитывать при оценке эффективности предыдущего и планировании дальнейшего лечения людей с ХРБ [60].

Важно отметить, что эта стратегия совпадает с мнением самих пациентов. E. Valentini и соавт. провели опрос 464 пациентов, ими преимущественно оказались женщины среднего возраста европеоидной расы, диагноз которых соответствовал критериям ФМ. Все респонденты сообщили о преимущественной и сильной приверженности к фармакотерапии в прошлом, часть пациентов указали на личный опыт применения немедикаментозного лечения. Использование ЛС в прошлом в целом не повлияло на выбор дальнейшего лечения. Использование немедикаментозного лечения в прошлом предопределяло его неизменное использование в дальнейшем. Очевидно, что пациенты, страдающие от ФМ, не удовлетворены одним медикаментозным лечением — приверженность к фармакотерапии со временем уменьшается (65% пациентов добросовестно принимали ЛС в прошлом, 55% — сохранили приверженность, но лишь 33% готовы принимать их в будущем) [61].

Очевидно, что лечение пациентов с ФМ должно быть персонализированным и комбинированным. Решение этого вопроса во многом зависит от результатов генетических и иных исследований. Раскрытие этиологии ФМ, уточнение факторов риска и критериев диагностики ФМ, мультидисциплинарный подход позволят добиться успехов в лечении этого недуга.

Литература/References

1. Wolfe F., Smythe H. A., Yunus M. B. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee // *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (2): 160–172.
2. Wolfe F., Clauw D. J., Fitzcharles M. A. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62 (5): 600–610.
3. Wolfe F., Clauw D. J., Fitzcharles M. A. et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia // *J Rheumatol.* 2011; 38 (6): 1113–1122.
4. Wolfe F., Clauw D. J., Fitzcharles M. A., et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria // *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46 (3): 319–329.
5. Колоколов О. В., Колоколова А. М., Ситкали И. В. Фибромиалгия: новое о международных критериях диагностики и тактики ведения пациентов // *Терапия.* 2017; № 5 (15): 94–104. [Kolokolov O.V., Kolokolova A.M., Sitkali I.V. Fibromialgiya: novoye o mezhduнародnykh kriteriyakh diagnostiki i taktiki vedeniya patsiyentov [Fibromyalgia: new about international diagnostic criteria and patient management tactics] *Terapiya.* 2017; №5 (15): pp 94–104.]
6. Колоколов О. В., Ситкали И. В., Шахпазов С. Ж., Колоколова А. М. Синдром хронической распространенной боли — новая междисциплинарная проблема или компетенция врача общей практики? // *Фарматека.* 2018; № 5: 71–80. [Kolokolov O.V., Sitkali I.V., Shakhpazov S.Zh., Kolokolova A.M. Sindrom khronicheskoy rasprostranennoy boli — novaya mezhdistsiplinarnaya problema ili kompetentsiya vracha obshchey praktiki? [Chronic pain syndrome — a new interdisciplinary problem or the competence of a general practitioner?] *Farmateka.* 2018; №5: pp 71–80.]
7. Häuser W., Ablin J., Fitzcharles M. A. et al. Fibromyalgia // *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15022.
8. Jakobsson U. The epidemiology of chronic pain in a general population: results of a survey in southern Sweden // *Scand J Rheumatol.* 2010; 39: 421–429.
9. Jones G. T., Atzeni F., Beasley M. et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria // *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 568–575.
10. Mansfield K. E., Sim J., Jordan J. L., Jordan K. P. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population // *Pain.* 2016; 157 (1): 55–64.
11. Marques A. P., Santo A. S., Berssaneti A. A. et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update // *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017; 57 (4): 356–363.
12. Waylonis G. W., Heck W. Fibromyalgia syndrome. New associations // *Am J Phys Med Rehabil.* 1992; 71: 343–348.
13. Galvez-Sánchez C. M., Reyes Del Paso G. A. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives // *J Clin Med.* 2020; 9 (4): 1219.
14. Buskila D., Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome // *Arthritis Research & Therapy.* 2006; 8 (5): 218.
15. Park D.-J., Lee S.-S. New insights into the genetics of fibromyalgia // *The Korean journal of internal medicine.* 2017; 32 (6): 984–995.
16. D'Agnelli S., Arendt-Nielsen L., Gerra M. C. et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers // *Molecular Pain.* 2019; 15: 1–12.

17. Feng J., Zhang Z., Wu X. et al. Discovery of potential new gene variants and inflammatory cytokine associations with fibromyalgia syndrome by whole exome sequencing // *PLoS One*. 2013; 8: e65033.
18. Docampo E., Escaramis G., Gratacos M. et al. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system // *Pain*. 2014; 155 (6): 1102–1109.
19. Kim S.-K., Kim S.-H., Nah S.-S. et al. Association of guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 gene polymorphisms with fibromyalgia syndrome in a Korean population // *J Rheumatol*. 2013; 40 (3): 316–322.
20. Murphy Jr. G. M., Sarginson J. E., Ryan H. S. et al. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression // *Pharmacogenet Genomics*. 2013; 23 (6): 301–313.
21. Sarchielli P., Mancini M. L., Floridi A. et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome // *J Pain*. 2007; 8 (9): 737–745.
22. Casale R., Sarzi-Puttini P., Botto R. et al. Fibromyalgia and the Concept of Resilience // *Clinical and experimental rheumatology*. 2019; 37 (1): 105–113.
23. Russell I. J., Vaeroy H., Javors M., Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis // *Arthritis and Rheumatism*. 1992; 35 (5): 550–556.
24. Klein R., Berg P. A. High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders // *Eur J Med Res*. 1995; 1 (1): 21–26.
25. Ablin J. N., Zohar A. H., Zaraya-Blum R., Buskila D. Distinctive personality profiles of fibromyalgia and chronic fatigue syndrome patients // *Peer J*. 2016; 4: e2421.
26. Murphy D. L., Andrews A. M., Wichems C. H. et al. Brain serotonin neurotransmission: an overview and update with an emphasis on serotonin subsystem heterogeneity, multiple receptors, interactions with other neurotransmitter systems, and consequent implications for understanding the actions of serotonergic drugs // *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (15): 4–12.
27. Arnold L. M., Lu Y., Croford L. J. et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder // *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2974–2984.
28. Gürsoy S., Erdal E., Sezgin M. et al. Which genotype of the MAO gene that the patients have are likely to be most susceptible to the symptoms of fibromyalgia? // *Rheumatol Int*. 2008; 28 (4): 307–311.
29. Wood P. B., Schweinhardt P., Jaeger E. et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain // *Eur J Neurosci*. 2007; 25 (12): 3576–3582.
30. Lee Y. H., Kim J.-H., Song G. G. Association between the COMT Val158Met polymorphism and fibromyalgia susceptibility and fibromyalgia impact questionnaire score: a meta-analysis // *Rheumatology International*. 2015; 35 (1): 159–166.
31. Malatji B. G., Meyer H., Mason S. et al. A diagnostic biomarker profile for fibromyalgia syndrome based on an NMR metabolomics study of selected patients and controls // *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 88.
32. Pimentel M., Wallace D., Hallegua D. et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing // *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (4): 450–452.
33. Goebel A., Buhner S., Schedel R. et al. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome // *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (8): 1223–1227.
34. Guo R., Chen L.-H., Xing C., Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Br J Anaesth*. 2019; 123 (5): 637–654.
35. Minerbi A., Gonzalez E., Brereton N. J. B. et al. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia // *Pain*. 2019; 160 (11): 2589–2602.
36. Clos-Garcia M., Andrés-Marin N., Fernández-Eulate G. et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia // *EBioMedicine*. 2019; 46: 499–511.
37. Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15 (2): 111–128.
38. Studer N., Desharnais L., Beutler M. et al. Functional intestinal bile acid 7 α -dehydroxylation by clostridium scindens associated with protection from clostridium difficile infection in a gnotobiotic mouse model // *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 191.
39. Li W.-T., Luo Q.-Q., Wang B. et al. Bile acids induce visceral hypersensitivity via mucosal mast cell-to-nociceptor signaling that involves the farnesoid X receptor/nerve growth factor/transient receptor potential vanilloid 1 axis // *FASEB J*. 2019; 33 (2): 2435–2450.
40. Sivri A., Cinda A., Dincer F., Sivri B. Bowel dysfunction and irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients // *Clinical Rheumatology*. 1996; 15: 283–286.
41. Kelly J. R., Borre Y., O'Brien C. et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat // *J Psychiatry Res*. 2016; 82: 109–118.
42. Roman P., Carrillo-Trabalón F., Sánchez-Labraca N. Are Probiotic Treatments Useful on Fibromyalgia Syndrome or Chronic Fatigue Syndrome Patients? A Systematic Review // *Benef Microbes*. 2018; 9 (4): 603–611.
43. Pablo R., Angeles F. E., Alonso M. et al. Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. Randomized Controlled Trial // *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 10965.
44. Minerbi A., Fitzcharles M.-A. Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia // *Clinical and experimental rheumatology*. 2020; 38 (123): 99–104.
45. Erdrich S., Hawrelak J. A., Myers S. P. et al. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020; 21 (181).

46. Karras S., Rapti E., Matsoukas S. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? // *Nutrients*. 2016; 8 (6): 343.
47. Sommer C., Häuser W., Alten R. et al. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften // *Schmerz*. 2012; 26 (3): 297-310.
48. Fitzcharles M. A., Ste-Marie P. A., Goldenberg D. L. et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary // *Pain Res. Manag.* 2013; 18: 119–126.
49. Macfarlane G. J., Kronisch C., Dean L. E. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia // *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (2): 318-328.
50. Borsook D., Youssef A. M., Barakat N. Subliminal (latent) processing of pain and its evolution to conscious awareness // *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 88: 1-15.
51. Morsella E., Poehlman T. A. The inevitable contrast: conscious vs. unconscious processes in action control // *Front Psychol*. 2013; 4: 590.
52. Fitzgerald M., McKelvey R. Nerve injury and neuropathic pain – a question of age // *Exp Neurol*. 2016; 275 (2): 296–302.
53. Vega-Avelaira D., McKelvey R., Hathway G., Fitzgerald M. The emergence of adolescent onset pain hypersensitivity following neonatal nerve injury // *Mol Pain*. 2012; 8: 30.
54. Noel M., Chambers C. T., McGrath P. J. et al. The influence of children's pain memories on subsequent pain experience // *Pain*. 2012; 153: 1563–1572.
55. Jiang H., Fang D., Kong L. Y. et al. Sensitization of neurons in the central nucleus of the amygdala via the decreased GABAergic inhibition contributes to the development of neuropathic pain-related anxiety-like behaviors in rats // *Mol Brain*. 2014; 7: 72.
56. Li M. J., Liu L. Y., Chen L. et al. Chronic stress exacerbates neuropathic pain via the integration of stress-affect-related information with nociceptive information in the central nucleus of the amygdala // *Pain*. 2017; 158: 717–739.
57. Pelissolo A. Depression and pain: prevalence and clinical implication // *Presse Med*. 2009; 38: 385–391.
58. Wilcox S. L., Veggeberg R., Lemme J. et al. Increased functional activation of limbic brain regions during negative emotional processing in migraine // *Front Hum Neurosci*. 2016; 10: 366.
59. Gilliland R. P. Rehabilitation and Fibromyalgia // *Medscape*. 2019. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/312778-overview>.
60. Turk D. C., Dworkin R. H., Allen R. R. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations // *Pain*. 2003; 106 (3): 337-345.
61. Valentini E., Fetter E., Orbell S. Treatment preferences in fibromyalgia patients: A cross-sectional web-based survey // *Eur J Pain*. 2020. DOI: 10.1002/ejp.1570.

О. В. Колоколов*¹, доктор медицинских наук

Е. А. Салина*, кандидат медицинских наук

Т. О. Колоколова**

Е. В. Лукина*, кандидат медицинских наук

И. В. Ситкали*

*** ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия**

**** ФГБОУ ВО МГППУ, Москва, Россия**

¹ Контактная информация: kolokolov@inbox.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.77.98.001

Фибромиалгия как междисциплинарная проблема – возможности и перспективы диагностики и лечения/ О.

В. Колоколов, Е. А. Салина, Т. О. Колоколова, Е. В. Лукина, И. В. Ситкали

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2020; Номера страниц в выпуске: 36-41

Теги: желудочно-кишечный тракт, соединительная ткань, микробиота