МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

Д-Р ВАЛЕНТИНА СИМЕОНОВА РЕШКОВА, Д. М.

„ КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ И НЕВРОЕНДОКРИННИ ПРОМЕНИ ПРИ ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ФИБРОМИАЛГИЯ”

ДИСЕРТАЦИЯ
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР НА НАУКИТЕ”

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНИ КОНСУЛТАНТИ:

ПРОФ. Д-Р РАШО КОЛЕВ РАШКОВ, Д.М.Н.
ПРОФ. Д-Р ЗДРАВКО КАМЕНОВ, Д.М.Н.
АКАДЕМИК ИВАН ГОСПОДИНОВ МИЛАНОВ, Д.М.Н.

СОФИЯ, 2019 ГОДИНА

Дисертационният труд е написан на 303 стандартни машинописни страници. Текстът съдържа 56 таблици, 72 графики и 7 фигури. Литературната справка включва 206 заглавия – 10 на кирилица и 196 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са направени 18 пълнотекстови публикации, от които 5 са с импакт-фактор, 9 участия в български научни конференции и конгреси, 8 участия в международни научни конференции и конгреси на английски език, 4 проекта «Грант» към Медицински университет, София.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

I. Използвани съкращения 9

II. Въведение 11

III.Литературен обзор 13

1. Определение 13

2. История на фибромиалгията 13

3. Критерии за диагноза 14

3. 1. Критериите от 1990 година 14

3 .2. Критериите от 2010 година 16

3. 3. Модификация от 2011 година на критериите от 2010 година 20

3. 4. Модификация от 2016 година на критериите от 2010/2011 година 20

4. Видове фибромиалгия 20

5. Епидемиология 21

6. Етиология и патогенеза 21

6. 1. Травматизъм, стрес и начин на работа 21

6. 2. Хипотеза за вирусна, бактериална или паразитна инфекция 22

6. 3. Депресивни състояния 24

6. 4. Проблеми със съня, невъзстановяващ сън 24

6. 5. Имунна хипотеза 25

6. 6. Интерлевкини и фибромиалгия 25

6. 7. Интерлевкини, болка и депресия 30

6. 8. Интерлевкини и умора 30

6. 9. Интерлевкини и сън 31

6. 10. Генетична предиспозиция 31

7. Патогенеза на ФМ 33

7. 1. Ноцицепция 33

7. 2. Централна сензитизация при ФМ 33

7. 3. Нервно-ендокринна регулация 36

7. 4. Мозъчно кръвообращение 38

7. 5. Хормонални промени 39

7. 6. Периферни механизми на регулация 40

7. 7. Хипотеза за увреждане на мускулната тъкан 41
7. 8. Хипотеза за хипометаболизма 42
8. Основни принципи при фибромиалгия 44
9. Клинични прояви при ФМ 51
10. Диференциална диагноза на ФМ 54
11. Припокриване на фибромиалгия със системен лупус еритематозус 55
12. Припокриване на фибромиалгия с остеоартроза 58
13. Лечение на ФМ 60
IV. Изводи от литературния обзор 76
V. Цел и задачи на работата 77
VI. Клиничен материл и методи 79
1. Клиничен материал 79
1. 1. Група болни с първична фибромиалгия 83
1. 2. Група болни с вторична фибромиалгия при остеоартроза 86
1. 3. Група болни с вторична фибромиалгия при СЛЕ 87
1. 4. Група болни със СЛЕ без фибромиалгия 88
1. 5. Група здрави лица 89
1. 6. Група болни с фибромиалгия, която участва в изследването на хормоналния статус, функцията на автономната нервна система, свързани с ФМ 89
1. 7. Група болни с фибромиалгия, която участва в изследването на IL17 93
1. 8. Група болни с първична фибромиалгия, която участва в изследването на тригеминални рефлекси 93
2. Използвани методи 95
2. 1. Анамнеза и преглед на болните 95
2. 2. Измерване на прага на болката в 18 болезнени точки 95
2. 3. Оценка на фибромиалгията по критериите от 2010/2011 година 96
2. 4. Оценка на умората чрез въпросници 96
2.5. Оценка на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ чрез FIQ 96
2.6. Оценка на качеството на живот на болните с ФМ и здравите лица с SF-36 97
2.7. Оценка на ежедневните дейности с EuroQol - 5D-3L 97
2.8. Оценка на тревожност и депресия с въпросник HADS 97
2.9. Оценка на депресия с въпросник на ZUNG 98

2.10. Оценка на депресия с въпросник на Von Zerssen 98
2.11. Оценка на социалната претовареност 99
2.12. Оценка на общото състояние по VAS скала 99
2.13. Изследване на хормони на щитовидната жлеза, кортизол, естрадиол при група болни с първична фибромиалгия 99
2. 14. Изследване на концентрацията на IL-17 при група болни с фибромиалгия 100
2.15. Оценка на болестната активност на СЛЕ със скалата SLEDAI 100
2. 16. ЕМГ изследване на тригеминални рефлекси при първична ФМ 100
2. 17. Статистически методи 101
VII. Резултати 104
1. Резултати от оценка на броя на болезнените точки в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 104
2. Резултати от оценка на броя на областите с дифузна болка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 106
3. Резултати от оценката на критерия от 2010/2011 година неосвежаваща почивка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 108
4. Резултати от оценка на критерия от 2010/2011 година умора в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 110
5. Резултати от оценката на критерия когнитивни нарушения от 2010/2011 година в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 111
6. Резултати от оценката на критерия други симптоми от 2010/2011 година в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ 113
7. Резултати от оценка на критерия от 2010/2011 година SS (Severity Scale) скала 114
8. Резултати от Polisymptomatic Disstress Score (PSD) 116
9. Резултати от оценката на умората по скала FSS 116
10. Резултати от оценката на хроничната умора по MFIS 118
11. Резултати от оценката на влиянието на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ (FIQ) 120
12. Резултати от оценка на здравното състояние - подвижност, самообслужване, обичайни дейности, болка/неразположение, тревожност/депресия. 121
13. Резултати от оценка на скалата HADS – тревожност 128
14. Резултати от оценка по скалата HADS - депресия 131

15. Резултати от оценката на депресия по скалата на ZUNG 133
16. Оценка на депресията по скалата на Von Zerssen 135
17. Резултати от оценката на социалната претовареност 137
18. Резултати от оценката на визуална аналогова скала за общото състояние 138
19. Резултати от оценка на SLEDAI-2K при болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ 140
20. Резултати от оценка на корелацията на броя на болезнените точки, критериите за диагноза ФМ от 2010/2011 година и клиничните прояви по групи. 141
21. Резултати от връзката между хормоналния статус и функцията на автономната нервна система при болни с фибромиалгия 155
22. Резултати от връзката между наличието на автоимунен тиреоидит и показателя за автономна невропатия при болни с фибромиалгия. 160
23. Резултати от връзката на хормоналния статус и прага на болка при болни с фибромиалгия 162
24. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при фибромиалгия 163
25. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при фибромиалгия 164
26. Резултати от общото състояние на фибромиалгията, оценено по VAS при изследваните жени в менопауза и пременопаузални жени 165
27. Резултати от изследването на връзката между нивата на IL-17, наличието на тиреоиден автоимунитет и прага на болката при пациенти с ФМ 166
28. Резултати от изследване на тригеминални рефлекси при група болни с първична фибромиалгия 170
29. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с хронична умора по MFIS при всички групи болни и здравите 174
30. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с тревожност по HADS при всички групи болни и здравите 174
31. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по HADS при всички групи болни и здравите 175
32. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по ZUNG при всички групи болни и здравите 176
33. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и

депресия по HADS при всички групи болни и здравите 177
34. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS при всички групи болни и здравите лица 178
35. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по Zung при всички групи болни и здравите 179
36. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с общо състояние по VAS при всички групи 180
37. Резултати от многомерен корелационен анализ на MFIS с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица 181
38. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица 182
39. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - депресия с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица 183
40. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с HADS - депресия при всички групи болни и здравите лица 184
41. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с ZUNG - депресия при всички групи болни и здравите лица 184
42. Резултати от многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при ФМ 185
43. Резултати от многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при ФМ 187
44. Резултати от изследване на качеството на живот при ФМ 188
45. Резултати от сравнение на физическата функция (PF) между групите болни и здравите лица 189
46. Резултати от сравнение на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) между групите болни и здравите лица 191
47. Резултати от сравнение на соматичната болка (BP) между групите болни и здравите лица 192
48. Резултати от сравнение на общото здраве (GH) между групите болни и здравите лица 193
49. Резултати от сравнение на умора/ жизненост (VT) между групите болни и здравите лица 194

50. Резултати от сравнение на социалния живот (SF) между групите болни и здравите лица 196
51. Резултати от сравнение на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) между групите болни и здравите лица 197
52. Резултати от сравнение на психическото здраве (MH) между групите болни и здравите лица 198
53. Резултати от сравнение на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) между групите болни и здравите лица 198
54. Резултати от сравнение на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) между групите болни и здравите лица 201
Алгоритъм за потвърждаване на диагнозата фибромиалгия 201
Препоръки за подход и лечение при първична и вторична ФМ 203
VIII. Обсъждане 207
IX. Изводи 260
X. Приноси 262
XI. Приложения 264
XII. Библиография 284
Публикации, свързани с дисертационния труд 300

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На кирилица

АНС - Автономна нервна система

АС - Анкилозиращ спондилит

АТФ - Аденозин-три-фосфат

ФМ - Фибромиалгия

ЕЕГ - Електроенцефалография

ОА – Остеоартроза

ОПЛ - Общопрактикуващ лекар

РА - Ревматоиден артрит

СЛЕ - Системел лупус еритематодес

ТТ - Тригерни точки

ЦНС - Централна нервна система

На латиница

ANA - Антинуклеарни антитела

ACR - Американска колегия по ревматология

ACTH - Адренокортикотропен хормон

AVP - Аргинин-вазопресин

BAI - Beck Anxiety Inventory

BDI - Beck Depression Inventiry

Con A - Concanavalin A

CRH - Corticotropin-rilising hormone, кортикотропин-освобождаващ хормон

DST - Дексаметазонов супресионен тест

EBV - Epstein Barr Virus

EULAR - Europeen Ligue Again Rheumatism

FIQ - Fibromyalgia Impact Questionare

FSS - Fatigue Severity Scale

GPI - Generalized Pain Index

IQOLA - International Quality of Life Assessment project

IL-1α - Interleukin-1α

IL-1β - Interleukin-1β

IL-1Ra - Interleukin-1 Receptor antagonist

IL-2 - Interleukin 2,

IL-4 - Interleukin 4

IL6 - Interleukin 6

IL-8 - Interleukin 8

IL-10 - Interleukin 10

IL-13 - Interleukin 13

IL-17 - Interleukin 17

MFIS - Modify Fatigue Impact Scale

MOS-Sleep Scale - Medical Outcome Study Sleep Scale

NMDA - N-метил-d-аспартат

PET - Позитронна емисионна томография

PMA - Phorbol myristic acetate

RA - Ревматоиден полиартрит

RDI - Rheumatologic Distress Index

SARI - Serotonin Antagonist et Reuptake Inhibitors

SF-36 - MOS Short Form 36

SLAQ - Systemic lupus Activity Questionare

SLAM - Systemic lupus Activity Measure

SLE - Системен лупус еритематодес

SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC - Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics

SNRI - Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors

SpA - Спондилартропатия

SPECT - Фотонна емисионна компютърна томография

SS - Severity Scale

SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

TNF-α - Tumor necrosis factor α

TSH - Тиреотропен стимулиращ хормон

WPI - Widespread Pain Index

VAS - Visual Analog Scale

II. ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната мускулно-скелетна болка е една от най-трудните клинични задачи, пред които са изправени лекарите. Тя може да бъде опустошителна за пациентите. Хората се оплакват от мускулни болки още от началото на хилядолетието. През последния век учените търсят връзка между дифузните мускулни болки, невъзстановителния сън и психическото натоварване. През 1990 година са въведени критериите за диагноза на фибромиалгията (ФМ) на Американския колеж по ревматология (ACR). През 2010 година Американският колеж по ревматология създава нови критерии за диагноза, модифицирани през 2011 и 2016 година, които не отменят тези от 1990 година, а създават възможност с отговаряне на въпроси по анамнезата, попълване на въпросници и преглед на болния да се ориентират общопрактикуващите лекари и да бъдат изпратени болните към специалист.

Етиологични причини за ФМ са повишаване на психическото напрежение, стреса и емоционалните фактори сред населението, липсата на работа и лошото финансово обезщетение. Поставянето на правилна и ранна диагноза ФМ е фактор за добър успех от лечението.

Установява се, че част от болните със системни и дегенеративни заболявания имат придружаваща фибромиалгия. Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е автоимунна болест с мултиорганно засягане и уврежда ставите, кожа, бъбреци, бял дроб, сърце, кръвоносните съдове и мозъка. Честотата на болестта е между 14 и 50 болни на 100 000 население. СЛЕ е причина за по-висока смъртност в сравнение с възпалителните ставни болести. Важна и обективна оценка за активността на болестта е Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), който оценява с определен брой точки проявите от увредените органи и системи. Наличието на придружаваща фибромиалгия при СЛЕ е изследвана от различни автори и е установена при 20% от болни със СЛЕ. Наличието на ФМ при СЛЕ е с по-висока честота от общата популация.

Остеоартрозата е дегенеративно заболяване, което се съпътства от увреждане на ставния хрущял и междупрешленните дискове. Заболяването протича с болка и ограничена подвижност в засегнатата става или гръбначния стълб, но при около 20 – 30% от болните се придружава от фибромиалгия.

Тези факти са насочили настоящата работа и желание да изследваме дали броят на болезнените точки и болезнените области, качеството на живот, степента на депресия, тревожност, умора и социална претовареност са различни при болните с първична и вторична фибромиалгия. Допълнително е необходимо изследване на функцията на щитовидната жлеза и възпалителни медиатори при част от болните, защото те оказват влияние върху появата и развитието на хронична дифузна болка. Това ще определи допълнителното лечение при тези пациенти.

III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Определение.

Фибромиалгията (ФМ) се характеризира с генерализирани болки, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 болезнени точки. Палпацията в тези точки трябва да е с по-малко налягане от 4 kg/cm^2 (193). Определението е дадено за първи път през 1990 година. През 2010 година са разработени нови критерии за диагноза на фибромиалгията от Американския колеж по ревматология, които се основават на подробно разпитване на болния за клиничните симптоми и дифузна болка в 19 области на тялото (185).

ФМ се характеризира с наличието на миогелози, които са индуцирани от хипоксия на мускулната тъкан. Използват се и други термини за промяната на различни структури на мускулната тъкан - фиброзит, полиинсерционит, полиентезопатия, фибромиалгичен синдром, миофиброзит, миоинсерционит, дифузен идиопатичен болков синдром. ФМ се припокрива с други заболявания като „colon irritabile”, феномен на Рейно, тензионно главоболие, хронични идиопатични болки в кръста и други (162).

Фибромиалгията е широко разпространена и обхваща различни възрастови групи. Най-често се среща между 20 и 50 годишна възраст. Засяга жени и мъже в съотношение 9:1 до 20:1, повече от 90% от болните са жени. От ФМ страдат 7 до 10 милиона американци, което е 2 до 6% от популацията. Няма определена етническа предиспозиция. Проспективно клинично проучване върху голям брой пациенти с ФМ показва, че те имат приблизително 10 визити при лекар годишно, 1 хоспитализация по повод ФМ на 3 години, а цената за лекарства и медицинска помощ се изчислява на 2 000 щатски долара годишно (133). Друго проспективно проучване показва, че цената за медицински грижи и медикаменти за пациент с ФМ се изчислява на 6 000 щатски долара годишно, сравнено с 2 500 щатски долара за останалите пациенти (133). Всяка година за поставяне на диагнозата и лечението на пациентите с ФМ в САЩ се изразходват приблизително 20 билиона щатски долара, като се отделят голям ресурс от лекарски грижи, грижи на близките и социални грижи. Един от основните проблеми е, че няма стандартизирани показатели за оценка и точно определяне на ефекта от лечението (123).

2. История на фибромиалгията.

Дифузни мускулно-скелетни болки са описани още от Хипократ. През 1824 Balfour

съобщава, че има връзка между наличието на болезнени точки и ревматизъм (30).

През 1945 Copeman описва палпиране на уплътнения в подкожната тъкан при пациенти с оплаквания, подобни на ФМ (30).

През 1975 година, а също и по-късно, Moldofsky установява връзка между невъзстановяващ сън и болки в мускулите и сухожилията (130,131).

В специално издание на American Journal of Medicine през септември 1986 година е отбелязано официалното навлизане на термина фибромиалгия в медицинската литература (187).

През 1992 година световната здравна организация включва ФМ в Десетата Международна класификация на болестите, в групата на ревматичните ставни болести - М.79.0. Днес ФМ е обект на много клинични и научни изследвания, както за установяване на етиологичните причини и клиничните аспекти на заболяването, така и на социалните проблеми (30).

3. Критерии за диагноза.

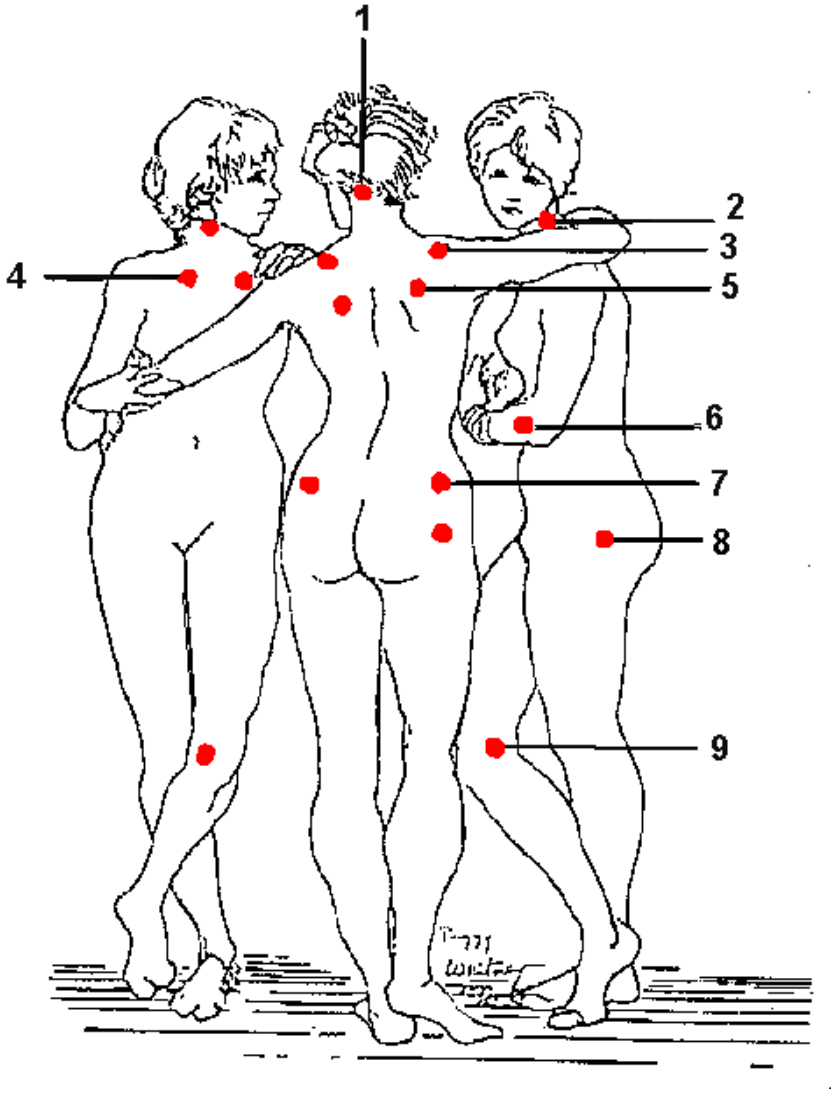
3. 1. През 1990 година ACR приема два критерия за диагноза:

Първи критерий - дълбока, дифузна болка в дясната, лявата част на тялото или двустранно, понякога опасваща, в областта на шийния, гръдния или поясния отдел на гръбначния стълб, или предната част на гръдния кош. Болковите симптоми трябва да са с продължителност най-малко 3 месеца.

Втори критерий - болки, провокирани най-малко в 11 от 18 болезнени точки:

1. Occiput (оксипитална област) - двустранно в инсерциите на mm. suboccipital;
2. Low cervical (шиен отдел C_5-C_7) - двустранно в областта на пространството на processi trasversii на ниво C_5-C_7;
3. Supraspinatus (мускулус супраспинатус) - двустранно по медиалния ръб на spina scapulae
4. Second rib (втора костохондрална става) - двустранно, на втора косто-хондрална става, от латералната част на ставата;
5. Trapezius (трапецовиден мускул) - двустранно
6. Lateral epicondyle (епикондил на лакетна става) - двустранно, на 2 см дистално от епикондила;
7. Gluteal (глутеус) - двустранно;
8. Greater trochanter (голям трохантер) - двустранно, върху задната част на трохантерната проминенция;

9. Knee (коляно) - двустранно, по медиалната повърхност, проксимално от ставната линия (Фиг. 1).



Фиг. 1. Болезнени точки при фибромиалгия (представени върху „Трите грации" на Renoire)

Болезнените точки са налице при всички хора, но при пациентите с ФМ :

1. Тригерните точки са болезнени при по-малък натиск от 4 kg/cm^2;
2. Болката е по-продължителна, понякога трае цял ден;
3. Болката е по-силна;
4. Тя ирадиира в много обширни зони и понякога наподобява различни висцерални заболявания;
5. Болката става факт на съзнанието и смущава ежедневието на пациентите (9).

Разработени за диагностициране на болните от специалист с използване на точен метод – долориметрия и целите на науката през 1990 година, за периода 1990-2010 година се оказва, че в САЩ тези критерии не се използват редовно в клиничната практика. Тези критерии се използват повече от 20 години, чрез тях болните могат да се разпределят в хомогенни стандартизирани групи. При използване само на прага на болка като критерий за диагноза остават скрити и неразпознати голяма част от клиничните симптоми при ФМ. Лекарите считат, че само ниският праг на болка и хроничната дифузна болка не могат да се свържат с психосоциалния стрес и множество други клинични симптоми, които има при ФМ. За потвърждаването на ФМ е необходимо да се включат всички клинични оплаквания. По този начин изследователите от ACR достигат до нови клинични критерии за ФМ, които могат да се приложат както от общопрактикуващите лекари, така и от специалистите. Установява се, че те са по-подходящи за диагноза при научни изследвания и проучвания, защото обхващат подробно всички оплаквания на болните. Предимство на критериите от 2010 година е използването им при първичните прегледи от лекаря, без да се измерва праг на болка в болезнените точки. Второ предимство е включването на когнитивните проблеми, умората и соматичните симптоми в критериите от 2010 година за поставяне на диагноза ФМ. Търсят се по-специфични биомаркери, които могат да помогнат за правилното поставяне на диагноза (191).

3. 2. Критериите от 2010 година:

- изключват болезнените точки като централен елемент при поставянето на диагноза ФМ;
- променят определението за ФМ;
- дават количествена оценка на дифузна/ широко разпространена болка чрез индекс - Widespread Pain Index (WPI);
- включват в критериите за диагноза ключови симптоми за фибромиалгия;
- определят степента на умора, неосвежаваща почивка, когнитивни симптоми и допълнителни клинични оплаквания.

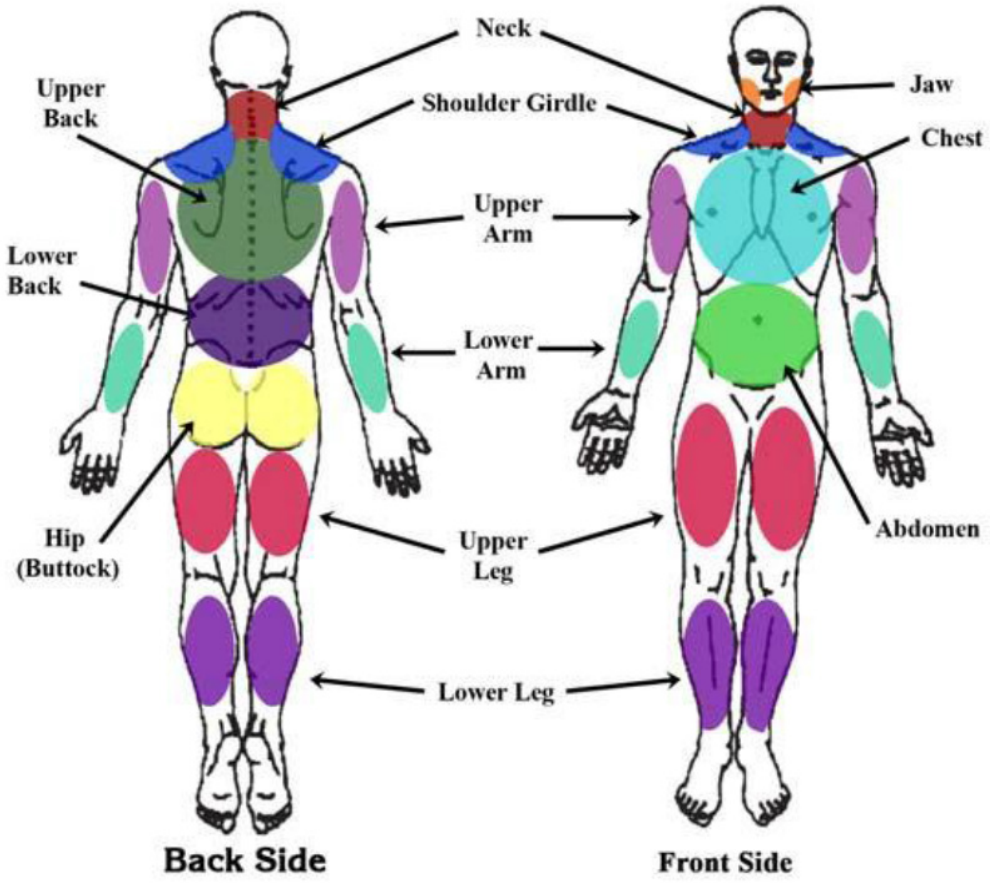
Посочените обосновки на новите критерии от 2010 година са довели до оттеглянето на измерването на прага на болка в болезнените точки. Тези критерии потвърждават, че комплексните оплаквания при фибромиалгия са еквивалентни на хроничната дифузна болка и не се подценяват при поставянето на диагнозата. Чрез детайлно интервю

пациентът отговаря на въпроси за множество обективни и субективни симптоми. По този начин се насочва напълно вниманието на лекаря към диагнозата ФМ. Скалата за определяне на степента на умора, неосвежаваща почивка, когнитивни симптоми и допълнителни клинични оплаквания (SS – Severity Scale) позволява да се определи степента на промяна на симптомите при проследяване на болните. Необходимо е лекарят да направи пълен клиничен преглед, за да изключи признаци на артрит или полимиалгия ревматика (191).

Критериите от 2010 година са следните:

1. Наличие на дифузна/ широко разпространена болка в 7 или повече от 19 региона от човешкото тяло през последната седмица (фиг. 2):

- Shoulder Girdle (раменен пояс, ляво / раменен пояс, дясно)
- Upper Arm (горна част на ръката, лява / горна част на ръката, дясна)
- Lower Arm (долна част на ръката, лява / долна част на ръката, дясна)
- Hip (Buttock) (бедро, ханш, ляво / бедро, ханш, дясно)
- Upper Leg (горна част на крака, ляво / горна част на крака, дясно)
- Lower Leg (подбедрица, лява / подбедрица, дясна)
- Jaw (лява челюст / дясна челюст)
- Chest (гръден кош/ област)
- Abdomen (корем)
- Nech (шийна област)
- Upper back (горна част на гърба)
- Lower back (долна част на гърба)



Фиг. 2. Области с дифузна/ широко разпространена болка

и наличие на повече или равни на 5 точки по комбинирана скала (SS – Severity Scale) за оценка на умора, неосвежаваща почивка, когнитивни симптоми (всеки от трите симптома се оценява с максимум 3 точки) и наличие на други симптоми през последната седмица.

За всеки симптом от „други симптоми" се отговаря с 1=да, 0=не,

Наличие на 0 симптома – 0 точки,

Наличие на 1 до 10 симптома – 1 точка,

Наличие на 11 до 24 симптома – 2 точки,

Наличие на 25 и повече симптома – 3 точки,

общо максимум 3 точки за други симптоми.

Другите симптоми са:

1. Мускулна болка
2. Синдром на раздразненото черво
3. Умора
4. Мислене за проблем
5. Мускулна слабост
6. Главоболие
7. Болки / крампи в корема
8. Скованост, изтръпване

9. Виене на свят
10. Безсъние
11. Депресия
12. Запек
13. Болка в горната част на корема
14. Гадене
15. Нервност
16. Болка в гръдния кош
17. Замъглено виждане
18. Повишена температура
19. Диария
20. Суха уста
21. Сърбеж
22. Хрипове
23. Синдром на Рейно
24. Копривна треска
25. Звънене в ушите
26. Повръщане
27. Наличие на киселини в стомаха
28. Афти в устата
29. Загуба / промяна на вкуса
30. Припадъци
31. Сухота в очите
32. Задух
33. Загуба на апетит
34. Обрив
35. Чувствителност на слънце
36. Промяна в слуха
37. Усещане за натъртване
38. Косопад
39. Често уриниране
40. Болезнено уриниране
41. Спазми на пикочния мехур

или

наличие на дифузна/ широко разпространена болка в 3 до 6 региона или наличие на повече или равни на 9 точки по комбинираната скала (SS – Severity Scale)

Максималният брой точки е 31 – 19 за всички болезнени региони + 12 точки за всички симптоми.

Степента на оплакванията за SS – Severity Scale са:

0 точки – няма оплакване,

1 точка – леко изразено оплакване,

2 точки – средно изразено оплакване,

3 точки – силно изразено оплакване (191).

Критериите от 2010 година позволяват на 76% от лекарите в първичната медицинска практика още при първия преглед да идентифицират болните с ФМ, 46% от лекарите могат да лекуват тези пациенти без допълнителни прегледи от специалисти. Броят на лекарите, които не могат да диагностицират ФМ чрез новите критерии от 2010 година намалява от 24,6% на 11,2% (143). Според критериите от 1990 година давността на симптомите трябва да е през последните 3 месеца, а според критериите от 2010 година – през последните 7 дни. Този кратък срок от време също може да доведе до грешна

диагноза и да класифицира болни с ФМ, което имат оплаквания в резултат на някаква временна причина.

3. 3. Модификация от 2011 година на критериите от 2010 година.

Тя се състои в премахмане на оценката на другите 41 симптома от SS – Severity Scale и тяхната замяна с оцента на наличие – 1 точка или липса – 0 точки с 3 симптома – болки или крампи в долната част на корема, депресия и главоболие с максимална оценка 3 точки през последните 6 месеца. Броят на оценката от 3 точки се запазва. Въведени са два допълнителни критерия / въпроса, които не се оценяват с точки. Тези въпроси са:

- Имате ли дифузна/ широко разпространена болка и оплаквания от SS – Severity Scale през последните 3 месеца?
- Имате ли други болести, които могат да обяснят болката”

3. 4. Модификация от 2016 година на критериите от 2010/2011 година.

През 2016 година е направена модификация на критериите за диагноза от 2010/2011 година. Разликата е в условието болката да персистира повече от 3 месеца и болният да съобщи за генерализирана болка в 4 от 5 региона. Изключва се болка в челюстите, гръдния кош и коремна болка (186).

Критериите за диагноза от 2016 година са:

1) Наличие на дифузна / широко разпространена болка Widespread pain index (WPI) ≥7 и наличие на други симптоми - severity scale (SS) score ≥5 или WPI 4–6 и SS score ≥9.

2) Наличие на генерализирана болка в 4 от 5 региона (Left upper, right upper, left lower, right lower, axial).

3) Симптомите да са налични повече от 3 месеца

4) Диагнозата фибромиалгия е валидна при наличие и на други клинично-значими симптоми на болестта (186).

4. Видове фибромиалгия

Болните с ФМ не са хомогенна група. В зависимост от наличието на депресия и тревожност, те се разпределят в две групи. Първата група включва пациенти без промени в настроението, втората група включва болни с ФМ в комбинация с депресия и/или тревожност. Клинично проучване класифицира болните с ФМ в подгрупи въз основа на:

1) емоционален статус – оценен чрез скала за депресия и тревожност;

2) когнитивни функции;

3) хипералгезия.

Пациентите с депресия и тревожност имат негативно песимистично отношение към естеството на болката и нейния произход. Те нямат способността да контролират болката. Разделят се в две подгрупи. В първата подгрупа депресията е коморбидно състояние. Във втората подгрупа депресията е причина за ФМ (182).

Болните с ФМ без депресия и тревожност имат умерено усещане за контрол на болката. Те допълнително могат да се разделят въз основа на контрола върху болката в две подгрупи: с нисък и с умерен праг на болка (182).

Много често ФМ не е изолиран медицински проблем, а се появява заедно с други болести – ревматоиден полиартрит (RA), спондилартропатия (SpA), остеоартроза (OA) или системен лупус еритематодес (SLE), хроничен улцерозен колит, главоболие или депресия. Лечението трябва да бъде комплексно - медикаментозно и немедикаментозно и да обхване всички болести (124).

5. Епидемиология.

Хроничната болка е причина за 60% от консултациите при лекар-специалист. Около половината от пациентите с мускулно-скелетна болка са с ФМ. Тя се характеризира с дифузна болка. Ревматолозите са специалистите, към които се насочват тези пациенти. Техните визити са 16% от ежедневните посещения при лекар ревматолог в САЩ. ФМ е втората по честота диагноза след остеоартрозата, поставена в кабинета на ревматолога (184). Пациентите с придружаващи клинични оплаквания се преглеждат от съответния специалист за изключване на друго заболяване - депресивните сиптоми се обобщават от психиатър, нарушенията в съня се стадират от невролог, автономните нарушения се оценяват от специалист вътрешни болести (184).

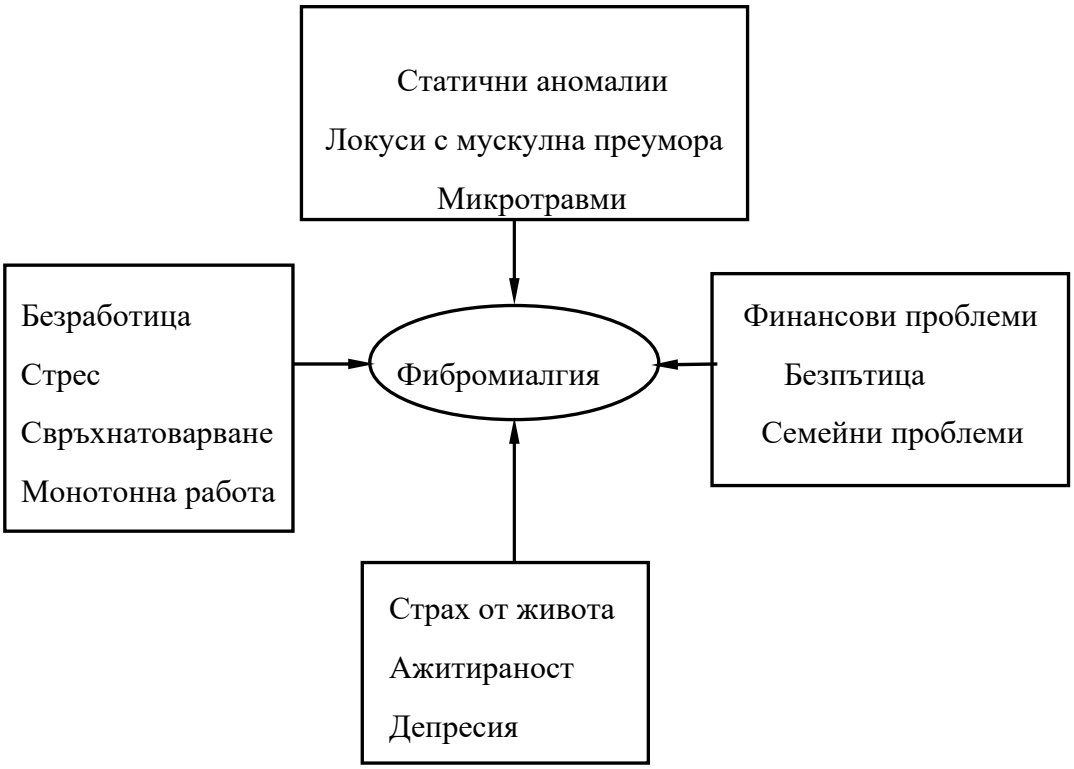
6. Етиология и патогенеза.

ФМ е с непозната етиология. Съществуват голям брой етиологични фактори и патогенетични хипотези, които се опитват да я обяснят (66).

6. 1. Травматизъм, стрес и начин на работа.

Те са фактори за поява и развитие на ФМ. За да се развие ФМ, са необходими специфичен терен и социална ситуация (8). При първичната ФМ, специфичният терен се изразява в наличието на т. нар. ”фиброзитна личност”, която възприема околната среда като стрес, има слаби адаптивни способности и често носи в себе си ларвирана депресия. Хората, които се възприемат като „фиброзитни личности” са

перфекционисти, максималисти, често се съмняват в себе си, мразят да се оплакват, интравертни са, употребяват алкохол и транквиланти. Тези хора често реагират отрицателно на промени във времето, студ и цигарен дим. Често се оплакват от „сухота в очите” при липса на сидром на Sjogren, „дразним колон”, „дразним пикочен мехур”, суха кашлица без органичен субстрат, нарушения в съня. Под влияние на много социални фактори, „фиброзитните личности” развиват ФМ (8). Това е представено чрез схемата на Bruckle (Фиг. 3).



Фиг. 3. Схема на Bruckle

Хигиенно-диетичният режим има значение за разгръщане на клиничната картина - спортуващите се засягат по-рядко (66)

6. 2. Хипотеза за вирусна, бактериална или паразитна инфекция

Към тази хипотеза насочват честата връзка на ФМ с HIV (10%), хепатит С (16%), лаймска болест (10-40%), инфекция с Epstein-Barr Virus (EBV) и др (30).

6. 2. 1. Инфекция с Epstein-Barr Virus.

През 80-те години много клинични проучвания показват връзка между персистираща инфекция с EBV и синдрома на хронична умора. Синдромът на хронична умора наподобява ФМ по отношение на някои клинични симптоми, но се различава

съществено по критериите за поставяне на диагнозата - наличието на болезнени точки при ФМ (34). Той е известен много отдавна, но през годините са му давани различни наименования - епидемична невромиастения (140) и хроничен синдром на EBV (96). Етиологията на синдрома на хронична умора е неизвестна. Има единични съобщения за епидемии от синдрома на хронична умора, което дава основание да се търси инфекциозен причинител на заболяването (116). Някои автори смятат, че се касае за хронично имунно-медиирано възпаление на централната нервна система, свързано с реактивация на латентна инфекция, в следствие на имунна дисфункция (35). Диагнозата на синдрома на хронична умора се поставя въз основа на приети критерии, когато умората сериозно пречи на нормалния начин на живот и персистира над 6 месеца. Изключени са чрез подходящи изследвания всички други възможни психични или органични заболявания, които могат да предизвикат хронична умора. За поставяне на диагноза е необходимо да са налице в продължение на 6 месеца най-малко 4 от симптомите: нарушена памет и концентрация, възпалено гърло, чувствителни цервикални или аксиларни лимфни възли, мускулна болка, болки в стави, главоболие, неосвежаващ сън, бърза умора след физически усилия. По тези критерии за диагноза и клинични симптоми, синдромът на хронична умора се различава от ФМ (72,111). В много случаи появата на симптомите на хронична умора се предшества от простудно заболяване. Не съществуват специфични лабораторни маркери за диагностика на заболяването (23).

ФМ често е предполагана като диагноза при пациенти, които страдат от синдром на хроничната умора. Някои автори считат, че е възможно ФМ да представлява клиничен вариант на синдрома на хронична умора. Затова на първо място е необходимо да се направи диференциална диагноза на синдрома на хронична умора с ФМ, депресия и тревожност. В проведени клинични изпитвания не се установява значителна разлика между титрите на антитела срещу EBV при пациенти с ФМ и здрави (71).

6. 2. 2. ФМ често се асоциира и с други ревматични болести

Тя може да се развие като придружаваща (вторична) при възпалителни ставни болести, системно заболяване на съединителната тъкан, васкулит на малките и средни кръвоносни съдове, синдром на карпалния канал, остеоартроза, инсерционити, тендовагинити, бурсити, паникулити при ревматични болести, миалгии при вирусни инфекции, особено от групата на Coxakie, хепатит B, HIV, грип, алгодистрофия в

нейния оточен стадий, болки при хипермобилен синдром (9).

Възпалителната болка от периферните тъкани може да отключи ФМ. Хроничната болка води до повишаване на чувствителността на ЦНС и намален контрол върху болката. Около 25% от болните с ревматоиден артрит, СЛЕ и анкилозиращ спондилит имат ФМ като съпътстващо заболяване. В тези случаи трябва да се използват критериите за диагноза на двете болести, за да се разграничат клиничните симптоми.

6. 3. Депресивните състояния често се развиват в хода на ФМ при пациенти без данни за предхождащо психично заболяване и в тези случаи антидепресантите са неефективни върху болката. Приема се, че съчетанието на ФМ и депресивен синдром се наблюдава при 33% от случаите. Доказано е, че няма директна връзка между депресията, повишената чувствителност за болкови стимули и силната болка, които изпитват пациентите с ФМ с или без клинична депресия (168).

Обикновено при тези пациенти първо се лекува депресията, която се счита за първичен проблем и причина за болката.

6. 4. Проблеми със съня, невъзстановяващ сън с поява на α-вълни във фазата на бавния, дълбок сън, са обекти на експериментални проучвания. Установено е, че аномалиите в съня нямат директна връзка с болката при ФМ, но хроничната болка може да наруши нормалния цикъл на съня (60). Много важна част от разбирането на всички промени при ФМ представлява триъгълника на ФМ (9). Той затваря един порочен кръг-болката предизвиква проблеми в съня, които причиняват тревожност. Тя от своя страна е причина за по-силна мускулна болка, която разтройва в по-висока степен съня. Безсънието довежда до по-силно изразена тревожност. И така цикълът се повтаря отново (27).

Kyrmayer L. J., Robins J. M., Kapusta M. A. съобщават за връзка на депресията и соматичните промени при 20 пациенти с ФМ и 23 с ревматоиден артрит (105). Резултатите показват, че няма значима разлика между двете групи върху оценката на депресивните прояви. Това доказва, че ФМ не маскира депресивните прояви и голямата депресия и техните клинични симптоми се проявяват независимо. В същото време усещането на пациентите за соматична болка е много по-силно при ревматоиден полиартрит, сравнено с ФМ (104). Epstein S. A. и съавтори се опитват да оценят връзката между фактори от страна на ЦНС - депресивните прояви и функционалната способност на пациенти с ФМ чрез оценка на нивото на инвалидност. Използват се

различни психологични тестове за оценка на емоционалното състояние и стабилност, контакта с обществото, както и измерване на прага на болката с долориметър. Резултатите показват, че 22% от болните с ФМ имат депресия, 7%-паническо разтройство, 12%-фобия, 10%-дистимия. Всички пациенти страдат от остро нарушение на функционалната активност (65).

6. 5. Имунната хипотеза.

Тя се базира на промени в имунната система. Имунологични промени при ФМ се предполагат от различни автори. Причина за това са както клиничните симптоми при ФМ, така и връзката й с автоимунни болести (склеродермия, ревматоиден полиартрит, СЛЕ), алергични промени, наличие на кожни имунореактивни прояви при ФМ.

През 1997 г. Smart P. установява антинуклеарни антитела при 30% от група с 66 болни с ФМ (160). Анти-серотонинови антитела се установяват при 62% от пациентите с ФМ, анти-ганглиозидни антитела има при 43%, и антитела срещу фосфолипидите се установяват при 70% от пациентите (105). През 2001 г. Werle съобщава, че тези антитела нямат стойност за потвърждаване на диагнозата, но честотата за позитивирането им е 47%. Това може да корелира с обостряне на ФМ. Анти-серотонинови антитела се установяват при остеоартроза в 19%, а при ревматоиден полиартрит - 8% (30).

6. 6. Интерлевкини и фибромиалгия. Клинично изследване на Salemi S. през 2003 г. чрез имунохистохимичен анализ на цитокини в биопсичен материал от кожа показва, че те се установяват по-често при пациенти с ФМ (38% за IL-1 beta, 27% за IL-6, 32% за TNF-alfa), сравнени със здрави (153).

Фибромиалгията се класифицира като хронична, недегенеративна и невъзпалителна болест. Точната етиология на болестта не е ясна, но е свързана със стрес и промени в нормалната функция на хипоталамус-хипофиза-надбъбречната ос. Отделените цитокини водят до промени във функцията на тази ос и са причина за разнообразни клинични симптоми – повишена болезненост, умора, промени в съня, алодиния, мускулни болки, тревожност, когнитивна дисфункция. Взаимодействието между имунологични механизми и патогенезата на болковия синдром води до промяна в концентрацията на някои цитокини при ФМ. Цитокините са имуномодулиращи протеини, свързани с наличието на биологична активност в организма. Тези протеини се класифицират в три категории – лимфокини/ цитокини, растежни фактори (grouth

factors) и колоний-стимулиращ фактор (colony stimulating factors). Цитокините се класифицират като проинфламаторни и антиинфламаторни. Проинфламаторни (провъзпалителни) цитокини са interleukin-1α (IL-1α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6) и tumor necrosis factor α (TNF-α). Най-важните антиинфламаторни (противовъзпалителни) цитокини са interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10) и interleukin 13 (IL-13). Цитокините повлияват функцията на ЦНС – автономната, невроендокринната или двете (126,180).

Рецепторите за цитокини са важни модулатори на провъзпалителния отговор. Те регулират възпалението чрез агонизъм или антагонизъм на възпалителните стимули. Голяма част от рецепторите за цитокини потискат сигналите от цитокините, например разтворимият IL-6-рецептор чрез IL-6-сигнализиране. Измерването на концентрацията на рецептора за цитокини се извършва чрез измерване на концентрацията на циркулиращите цитокини. Серумните нива на IL-1Ra и IL-8 са по-високи при ФМ в сравнение със здрави лица. Въпреки, че серумното ниво на IL-6 е близо до нормата, продукцията на IL-1Ra и IL-6 от периферните мононуклеарни клетки е повишена при ФМ. Други интерлевкини като IL-1β, IL-6, TNF-α са установени в материал от кожна биопсия при болни с ФМ, което показва възможност за неврогенно възпаление. Серумните цитокини не преминават през кръвно-мозъчната бариера. Освобождаването на провъзпалителни цитокини от имунните клетки води до освобождаване на провъзпалителни цитокини от глията в главния и гръбначния мозък. Изброените цитокини стимулират самостоятелно или синергично хипоталамо-хипофиза-надбъбречната ос. Има данни, че IL-6 е основният ендокринен цитокин и играе най-важна роля в имунната стимулация на оста, особено при хроничен стрес. IL-6 може да стимулира хипоталамичната секреция на кортикотропин-освобождаващ хормон (CRH) и аргинин-вазопресин (AVP), което води до повишение на серумното ниво на ACTH и кортизол (126,180).

В клинични наблюдения се изследва експресията на цитокини в серум или плазма при болни с ФМ. Тя се стимулира чрез различни митогени – phorbol myristic acetate (PMA), concanavalin A (Con A), lectin phytohemaglutinin (PHA). В две различни клинични проучвания през 1989 и 2001 година, D. Wallace и съавтори изследват концентрацията на цитокини при болни с ФМ. В първото клинично проучване при 15 жени и 1 мъж с ФМ и 55 здрави контроли, Wallace стимулира серумни лимфоцити с

PHA, Con A и митогени. Не се установява статистически сигнификантна разлика в концентрацията на провъзпалителните цитокини между двете групи (176). Липсата на разлика в това проучване може би се дължи на малкия брой участници. В друго клинично проучване при 52 жени и 4 мъже с фибромиалгия и 39 здрави контроли се установява значима разлика в концентрацията на провъзпалителните цитокини между двете групи. Продукцията на IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-1-ra са повишени при болните с ФМ, сравнени със здрави контроли. Повишеното ниво на IL-8 обяснява наличието на симпатикова болка. Нивото на IL-6 обяснява признаците на хипералгезия, умора и депресия. Според Wallace, D.J. IL-1-рецепторният антагонист осъществява баланс между IL-6 и IL-8 (177).

Клинично проучване изследва ефекта на дексаметазон върху концентрацията на цитокините при 16 жени и 2 мъже с ФМ и контролна група. Установява се значително по-висока концентрация на IL-8 след приложение на дексаметазон и понижаване на концентрациите на IL-2, IL-4, IL-6, IL-10. Резултатите от това проучване са лимитирани, поради участието на малък брой здрави контроли – седем (126).

Клинични наблюдения установяват повишение на клетъчните и разтворими възпалителни медиатори. Отделянето на субстанция P води до стимулиране на отделянето на IL-6 и IL-8. Този процес е статистически значим в сравнение със здрави контроли. IL-6 предизвиква болка, умора, депресивни прояви, стрес и психически отклонения. Повишената концентрация в серума на IL-8 е свързана с болкови синдроми и лошо качество на съня. Анализът на връзката между клиничните симптоми при ФМ и циркулиращите цитокини се основава на измерването на серумната концентрация на IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, интерферон гама и TNF-α. За точната оценка при ФМ, тези интерлевкини трябва да се изследват при здрави контроли и да се сравнят със стойностите на болните от ФМ (125).

Изследователски екип от Националния институт по психиатрия в Мексико сити изследват връзката между концентрацията на IL-8, IL-6 и FIQ при 15 болни с ФМ и 14 здрави контроли. При всички участници са изключени други сериозни възпалителни ставни, системни, сърдечни и психически болести, бременност и диабет. Попълнени са следните въпросници от участниците – Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) за оценка на клиничните оплаквания, физическата и психическата способност при фибромиалгия, Beck Depression Inventiry (BDI) за оценка на наличие на депресивни

прояви, Beck Anxiety Inventory (BAI) за оценка на тревожност. Демографските показатели са еднакви между двете групи – болните с ФМ и здравите контроли. Попълнените въпросници показват, че болните с ФМ имат лека до средно-тежка депресия и средно до силно изразена тревожност. Изчислените резултати от скалите са по-високи и статистически сигнификантни, сравнени с тези на контролната група. Серумната концентраци на IL-8 and IL-6 на болните с ФМ са високи и статистически сигнификантно различни от тези на здравите контроли. Приблизително 100 от 140 публикации за ФМ през последните 10 години съобщават за промени в провъзпалителните цитокини, участващи в патогенезата и клиничното протичане на ФМ. Клинични наблюдения показват, че са повишени стойностите на IL-6 и IL-8. В други клинични наблюдения, IL-6 и IL-8 са независимо свързани с клиничните симптоми на ФМ (145). При анализирането на резултатите серумните концентрации на IL-6 и IL-8 корелират с клиничната активност на ФМ, като IL-6 стимулира простагландиновата E2 секреция и индуцира отделянето на субстанция P. IL-8 взаимодейства с бета-адренергичните рецептори на симпатиковата нервна система, повлиява на съня и повишава прага на болката. Клинично наблюдения на Jamie Stugill и съавтори се установява редукция на интерлевкините, продуцирани от Т-хелперните-2 лимфоцити, които са IL-4, IL-5, IL-13. Потискането на Т-хелперните-2 лимфоцити строго кореспондира с имунната дисрегулация при ФМ. Т-хелперните-1 лимфоцити исторически са свързани с противотуморния и антивирусен имунитет, а Т-хелперните-2 лимфоцити се асоциират с хуморалния имунен отговор. Цитокините, продуцирани от тези лимфоцити променят своите стойности при болести като шизофрения, депресия и хронична болка. Установено е понижена концентрация на цитокините, продуцирани от Т-хелперните-2 лимфоцити - IL-4, IL-5, IL-13 и се предполага връзка с понижения праг на болка при болни с ФМ. Интерлевкин 4 е с противовъзпалителен и аналгетичен ефект при модели от мишки, серумните му нива са ниски при болни с ФМ. Не е изследван статусът на хормоните на щитовидната жлеза при тези пациенти и не е установена връзката с концентрацията на интерлевкините при ФМ (145).

Интерлевкин 8 (IL-8) е малък протеин от хемотаксисните цитокини с молекулна маса 6-15 кDa. Синтезира се от макрофагите, епителните клетки и други клетки, които съдържат Toll-like receptors. Авторите Kadim E., Daoud M. и Mohammed H. Alosami изследват ролята на IL-8 при болни с първична ФМ, участието му в патогенезата и

връзката му с интензивността на болката, BMI, възрастта и пола на болните. Установява се, че концентрацията на IL-8 при болните с ФМ е статистически сигнификантно по-висока с тази при здрави контроли 40,24±22,0 pg/ml vs 19,16±7,8 pg/ml p=0.000. Статистически сигнификантна е разликата в BMI като наднормената телесна маса при болните е по-висока. Високата концентрация на IL-8 при болните с ФМ не е свързана с броя на болезнените точки и интензивността на болката по VAS скалата. В случая вариацията в нивото на цитокините най-вероятно рефлектира върху активирането на специфични интрацелуларни механизми при болните с ФМ. Концентрацията на IL-8 се регулира от проинфламаторните цитокини IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, TNF-α. Те са маркери за хронична болка, защото имат отношение към циклооксигеназния път и регулират обратното навлизане на простагландини през калциевите канали на ноцицептивните фибри. Използването на цитокините като биомаркери при ФМ може да допринесе за разбирането на патогенетичните механизми на болестта (102).

При 62% от болните с ревматични болести се установява автоимунна болест на щитовидната жлеза. Концентрацията на антитироид пероксидаза е повишена при болни с ФМ, сравнени с контролна група здрави лица. Не е ясна връзката между дисрегулацията в цитокиновата продукция и имунната система при болни с ФМ. Съществуват противоречиви данни за връзката между умората при ФМ и проинфламаторните цитокини. Някои автори представят резултати, които показват, че плазмените концентрации на IL-1 beta, IL-2 receptor, TNF alpha не са статистически различни при болни с ФМ, сравнени със здрави лица. Необходими са и други комплексни анализи, за да се установят тези взаимовръзки.

Цитокини и ключови симптоми при фибромиалгия. Клинично проучване на Gür и съавтори съобщава, че повишената концентрация на IL-8 и IL-1Ra е свързано с интензивността на болката в тригерните точки. Изследователите представят данни за връзка между болката в тригерните точки, FIQ и повишеното ниво на IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-alpha.

IL-1β – връзка с хипералгезия, умора, повишена температура, промени в съня, миалгии, антиноцицепция от субстанция P, стимулира движението на епинефрин и норепинефрин.

TNF-alpha – свързан със стрес, с бързите очни движения по време на сън, алодиния,

повишава аминоацидитета, регулира експресията на субстанция Р, стимулира обратния захват на епинефрин и норепинефрин.

IL-1Ra – свързан със стрес, потиска експресията на IL-8,

IFN-γ – свързан със стрес, тревожност, понижено ниво на субстанция Р, миалгии,

IL-2 – свързан с миалгии, когнитивна дисфункция,

IL-6 – стрес, умора, хиперaлгезия, депресия, стимулира отделянето на норепинефрин, епинефрин и субстанция Р, активира симпатиковата нервна система,

IL-8 – стимулира продукцията на субстанция Р, регулира силата на симпатиковата болка,

IL-10 – потиска болката (24).

6.7. Интерлевкини, болка и депресия. Клинично наблюдение изследва връзката между болката по визуална аналогова скала, прага на болка чрез долориметрия, депресивните симптоми и концентрацията на серумните цитокини IL-6, разтворимия IL-6-рецептор (sIL-6R), разтворимия IL-1Ra. Установява се, че няма разлика в концентрацията на тези цитокини между групата с ФМ и здравите контроли. Няма статистическа връзка между нивото на болката, цитокините и сковаността при ФМ. При анализа на болните в подгрупите, при тези с умерена и силно изразена депресия се установява по-висока концентрация на sIL-6R и на sIL-1Ra. Различни данни съобщава друг автор. В проучването на Gür A и сътрудници нивото на депресия корелира с високата концентрация на провъзпалителните цитокини при 81 болни с ФМ, сравнени с 32 здрави контроли. Пациентите с ФМ и леко изразена депресия (Hamilton Depression Raiting Scale<16) имат по-високо серумно ниво на IL-2R и IL-8 в сравнения със здравите. Концентрацията на IL-8 корелира положително с интензивността на болката (84).

Bazzichi L. изследва концентрацията на IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-alpha, броя на болезнените точки и скора за ФМ при 81 жени с ФМ и 45 здрави жени. Установява, че има значима корелация между IL-6 и броя на болезнените точки, а също и между IL-10 и скора за ФМ. Авторите не установяват връзка между концентрацията на цитокините и степента на депресия и тревожност (24).

6. 8. Интерлевкини и умора. Едно от първите проучвания за връзката на интерлевкините и умората при ФМ е на Wallace и сътрудници, направено през 1989 година. В него се оценява връзката на серумната концентрация на IL-1β, IL-2, IL-2R, IL-

1Ra, TNF-α и хроничната умора при ФМ. Установява се, че концентрацията на IL-8 е три пъти по-висока при болните с ФМ, сравнени със здравите. Нивото на IL-1Ra е значително по-високо при болните с ФМ с давност повече от 2 години, отколкото при групата с давност по-малка от 2 години (176). В друго клинично проучване се изследва концентрацията на противовъзпалителните цитокини IL-4 и IL-10 при болни с хронична дифузна болка, включително и ФМ. Установява се, че тя е много по-ниска при тези болни, сравнени със здрави. Установява се също, че няма разлика в концентрацията на провъзпалителните цитокини при болните с ФМ и здравите (170).

6. 9. Интерлевкини и сън. Проучване на Hesse-Husain през 2007 година показва, че болните с ФМ имат повишена концентрация на IL-2 и понижена концентрация на IL-4. В подгруповия анализ се установява, че болните с ФМ и лошо качество на съня имат по-високо ниво на IL-2 (126). От всички направени проучвания се установява, че търсенето на биомаркери за ФМ е важно както за изучаване на клиничната картина при тези болни, така и за научни цели. Изследването на цитокините води до изясняване на патогенезата и ключовите симптоми при ФМ. Важно е да се установи връзката на провъзпалителните и противовъзпалителните цитокини с клиничните симптоми като болка, тревожност, нарушения на съня, умора и депресия. Различните научни разработки използват различни методи за изследване на интерлевкините – ELISA или radioimmunoassay, изследват се различен брой цитокини. Търсенето в тази област ще помогне за установяването на биологичните медиатори на симптомите при ФМ (126).

6. 10. Генетична предиспозиция

- Фамилност на болестта.

Тя се предполага от Pellegrino M. J. 1989, Yunus M. B. 1995, Stormorken H. 1992, Roizenblatt S. 1995, Arnold L. M. 2004. През 2004 г. Arnold L. M. установява, че при майка с ФМ рискът от заболяване на поколението е 8,5 пъти по-висок от здравите (19). Много автори предполагат автозомно-доминантно предаване, с намаляване на експресията на гена при мъжете (19).

- Генетични аномалии.

Arnold L. M. показва връзката между серотонин-2А-рецептора с болестта (20). Редица гени в моноаминния метаболитен път са свързани с чувствителността на болка и има несъвършено припокриване между тези гени и състояния на хронична болка. Това може да е свързано с многобройните припокриващи се пътища между болката и

психологическите отговори на болката. Например, два основни пътя на невротрансмитери са били многократно свързани с мускулно-скелетната болка. Първият е адренергичният път, в който COMT , генът, кодиращ ензима катехол О-метилтрансфераза, който е отговорен за катаболизма на катехолни невротрансмитери като епинефрин, норепинефрин и допамин, е най-често свързан с хронични състояния на мускулно-скелетната болка. Повечето проучвания на COMT показват повишен риск от хронична болка, свързана с Val159Met (rs4680), който кодира протеин с по-ниска ензимна активност. По-обширни проучвания разширяват функционалния локус до три основни хаплотипа, които променят експресията и активността на ензима, като по този начин придават ниско и високо рискови фенотипове за остра болка и чувствителност, както и риск за развитие на хронична болка. Допълнителна генетична вариация в β2-адренергичния рецепторен ген (*ARDRB2* ; rs1042713 и rs1042714) е свързана с повишен риск от фибромиалгия и хронична широко разпространена болка. Хаплотипните варианти, които регулират експресията и интернализацията на $_{2-}$ адренергичните рецептори, са свързани с разлики в чувствителността към хронична болка. Вторият път, свързан с хронични болкови синдроми, е пътят на серотонина. Специфичните гени включват 5-хидрокситриптамин рецептор 2A *(*HTR2A*)* и 5HT транспортер *(* SLC6A4 *)*. Полиморфизъм на инсерция / делеция на 44-базова двойка в промоторния участък на SLC6A4 е най-често свързан с риск от хронични състояния на болка. Тези генетични пътища са свързани с "ендофенотипи" или междинни измерими фенотипове, които присъстват при пациенти с хронична болка. Те включват автономна дисрегулация, променена обработка на болката и модулация, дисфункция на съня и тревожност в случай на адренергичен път. Успешното приспособяване към състояния на хронична болка може да зависи от способността на индивида да се саморегулира, т.е. способността да упражнява контрол или да ръководи и променя реакциите и поведението. Способността за саморегулиране варира в различните хора и ситуации, а силата на саморегулиране изглежда е индивидуална разлика и ограничен ресурс, който може да бъде уморен. Пациентите с фибромиалгия и темпоромандибуларно разстройство са имали дефицит в саморегулирането, което е очевидно след ниска задача за саморегулация. Устойчивостта е свързана и с вариабилността на сърдечната честота, свързваща физиологията на системата за реакция на стреса с важно поведение (20).

- HLA-системата

Има съобщения за повишена честота на ФМ с определени алели на HLA-системата, изследвани са 40 фамилии и са установени висока честота на B58, DR5, DR 8 (16).

7. Патогенеза на ФМ.

От много време за разбирането на клиничните симптоми на ФМ като перцепцията за болка, промените в съня, депресивните симптоми, най-важно място заемат централните и периферни механизми на нервно-трансмитерна регулация и централните механизми на нервно-ендокринна регулация (30). Приема се, че хомеостазата в регулацията за усета за болка е резултат от баланса на антиноцицептивната система, потискаща болката и активиращата болката проприоцептивна система. При болните с ФМ се установява дисфункция и на двете системи. Промените в антиноцицептивната система са на две нива. На периферно ниво се проявява с намаляване на броя на рецепторите за опиоидни субстанции. На нивото на централно-нервната регулация се установява промяна в контрола на ноцицепторите за болка. Комплексният механизъм в регулацията на болката се потвърждава с непостоянната ефикасност на лечението с морфин (60).

7. 1. Ноцицепция.

Стимулите, които генерират усета за болка - ноцицептивни стимули са свързани с тъканните промени. Тези промени не са основните, които причиняват болката, но те са важни за пациентите с ФМ. Способността на периферните тъкани да генерират болка, като резултат от външни стимули, се дължи на ноцицепторите. Вътрешната и/или продължителната стимулация на ноцицепторите се предава през задния рог на гръбначния мозък по миелинизираните тънки А-делта влакна, отговорни за бързия отговор на болка и по немиелинизираните С-влакна, отговорни за дълбоката дифузна болка. Модулацията на болковите стимули преминава през задния рог на гръбначния мозък и спиноталамичния тракт, през таламуса до кората на главния мозък (158).

7. 2. Централна сензитизация при ФМ.

Хиперактивността на ЦНС е потвърдена от много изследователи и автори - през 1994 г. от Gibson S. J. и съавтори (75), през 1996 г. от Kosek E. и съавтори (113), през 1992 г. от Mikkelsson M. и съавтори (128).

Централната сензитизация е форма на невронална хиперсцитабилност. Тя е свързана с повишаване на освобождаването на глутамат, аспартам, субстанция Р и калцитонин-

генно свързан пептид към заднороговите неврони, поради активация на волтажно-зависимите калциеви канали (146).

Непрекъснатото бомбардиране на заднороговите неврони и таламуса с болкови импулси води до тяхната хиперактивност, която се поддържа от възбудните акционни потенциали (146).

Голям брой субстанции, участващи в контрола на болката са в променено количество при ФМ. Такива са субстанция Р, динорфин А, калцитонин регулиращ пептид, азотен оксид и неговите прекурсори, серотонин и триптофан (150).

Фибромиалгията може да се припокрие с други синдроми:

- Синдром на хроничната умора
- Синдром на възбудимото черво
- Тензионно главоболие
- Мигрена
- Темпоромандибуларен синдром
- Миофасциален болков синдром
- Синдром на неспокойните крака
- Периодични движения на крайниците по време на сън
- Първична дисменорея
- Интерстициален цистит
- Посттравматичен стресов синдром.

Смята се, че тези заболявания могат да се разглеждат като членове на централни болкови синдроми. Тези синдроми са свързани с общ механизъм на повишена централна чувствителност, който включва свръхвъзбудимост на задно-роговите WDR неврони, (отговарящи за болковата и тактилна стимулация). Тази чувствителност е медиирана чрез различни синаптични и невротрансмитерни/ невромодулаторни механизми. Централната свръхчувствителност клинично се характеризира с хипералгезия, алодиния, резширение на рецептивното поле, удължено електрофизиологично време на възстановяване и неприятно болезнено усещане след приложение на стимула. Успоредно с централното възприятие на болката, в невроните от втори ред възниква преходно сумиране – прогресивно повишение на електрическия заряд в отговор на повторяеми краткодействащи болезнени стимули. Този механизъм е свързан с възникване на вторична болка, която е невропатна и се описва като пареща,

дълбока, изгаряща и се установява след отстраняване на болезнения стимул. Рецепторите за N-метил-D-аспартат (NMDA) са основните рецептори, които са отговорни за свръхбудимостта на невроните от втори ред. Невроните от втори ред имат възходяща проекция към таламуса, хипоталамуса, лимбичната система и соматосензорната кора. Тези супраспинални структури отговарят за сетивните и афективните параметри на болката. Низходящи пътища от кортико-ретикуларната система, locus ceruleus, мозъчния ствол и интерневрони в гръбначния мозък завършват в дорзалните рога на гръбначния мозък. Тези пътища използват различни медиатори – серотонин, норадреналин, γ-аминомаслена киселина (GABA), енкефалин и аденозин. В тази система серотонин-3-рецепторите имат активираща функция, серотонин-1А-рецепторите са инхибиторни. Описаните пътища могат да активират или инхибират болката в зависимост от мястото на действие на невротрансмитерите (6,7).

Дисрегулацията на ноцицептивната система на нивото на дорзалните рога на гръбначния мозък или на нивото на възходящите и низходящите пътища води до свръхчувствителност към болката. Факторите, които повлияват централната болкова чувствителност са следните:

- Генетични фактори
- Симпатикусова свръхактивност
- Ендокринна дисфункция
- Вирусни инфекции
- Периферни ноцицептивни стимули
- Лош сън
- Стимули от околната среда
- Психологически дистрес

Голяма част от проучванията при ФМ са фокусирани върху болката. Има данни, че болните с ФМ проявяват свръхчувствителност към други неприятни сетивни стимули, например силен шум, ярка светлина, неприятен мирис, медикаменти и химикали (30).

7. 2.1. Участие на серотонин в централната сензитизация.

Той се синтезира от аминокиселината триптофан чрез 5-хидроксилиране и декарбоксилиране. Инактивирането му се извършва чрез обратно захващане в пресинаптичния неврон и чрез оксидативно дезаминиране до 5-хидроксииндолоцетна киселина. Намаленото ниво на серотонин при ФМ е свързано с редукция на non-REM

съня и понижен праг на болка, соматични усложнения и депресия (12). В клинично проучване на Yunus M. B. и сътрудници през 1992 год. се установява статистически незначимо намаляване на триптофан в серума на пациенти с ФМ в сравнение със здрави контроли и сигнификантно намаление на степента на транпорта на триптофан през кръвно-мозъчната бариера при пациенти с ФМ (198).

През 1990 година Houvenagel E. (98) и през 1992 година Russel I. J. (151) потвърждават наличието на понижена концентрация на 5-хидроксииндолоцетна киселина (метаболит на серотонин и хомованилиновата киселина) и на 3-хидрокси-4-метоксифенилгликол (метаболит на норепинефрин) в ликвора при болни с ФМ в сравнение със здрави контроли и болни с ревматоиден полиартрит (98,158).

7. 2.2. Участие на субстанция Р в централната сензитизация.

Тя е един от най-добре изучените невропептиди. Има продължителен възбуден ефект върху някои отдели на ЦНС. Невротрансмисията от А-делта и С-влакната, идващи от спиналните ганглии към невроните на задните рога на гръбначния мозък, се реализира от субстанция Р и соматостатин. При сравнение на концентрацията на субстанция Р в ликвора на болни с неврогенна и идиопатична болка и здрави контроли се установява сигнификантно намалено ниво в двете групи пациенти в сравнение със здрави. Същата е и връзката при болни с ФМ и здрави контроли (171).

7. 3. Нервно-ендокринна регулация.

7. 3. 1. Участие на соматомедин С (растежен хормон или инсулин свързан растежен фактор (IGF-1).

Той е регулатор на анаболното действие на растежния хормон. Неговата концентрация в серума се влияе от секрецията на растежен хормон. Около 80% от тази секреция се осъществява през четвъртия стадий на съня. Установява се, че концентрацията на IGF-1 е значително по-ниска при пациенти с ФМ, сравнени със здрави. Тази разлика не е свързана с възраст, телесна маса или предишна терапия. Счита се също, че дефицитът на соматомедин С е причина за липсата на регенерация на мускулните клетки. Пониженото ниво на растежен хормон при ФМ предполага към микротравматизъм на мускулните клетки. При интензивен мускулен стрес (физически упражнения) има понижен отговор на концентрацията на растежен хормон, т.е. няма аксонално нарастване на нивото на растежния хормон. Сравнено със здрави при физически упражнения растежният хормон се увеличава около 8,4 пъти (162,163).

Растежният хормон се секретира през денонощието по цикличен механизъм под контрола на невропептидите на хипоталамуса - пониженият соматостатин потиска растежния хормон, рилизинг фактора на растежния хормон го стимулира. При инжектиране на пиридостигмин се блокира секрецията на соматостатин и нараства секрецията на растежен хормон (38). След инжектиране на пиридостигмин, отделянето на растежен хормон след физически упражнения при ФМ се увеличава. Това нарастване е 8,2 пъти по-високо, отколкото нарастване без пиридостигмин (38).

Преглед на други литературни източници показва промяната в метаболизма на растежния хормон и не добре адаптиран отговор на стрес. Проведени са голям брой функционални експерименти, които са в подкрепа на участието на адренергичната система при ФМ (61).

7. 3. 2. Роля на пролактина в нервно-ендокринната регулация на ФМ.

При ФМ се установява хиперпролактинемия. Доказват я различни клинични проучвания като отговор на стимулацията на thyrotropin-RH при пациенти с ФМ, сравнени със здрави (136).

7. 3. 3. Роля на ендорфини в нервно-ендокринната регулация на ФМ .

Те са ендогенни опиоидни пептиди, които регулират чувствителността в различни области. Ендогенната опиоидна система е свързана с рецепторите за субстанция Р (30).

7. 3. 4. Хипоталамо-хипофизарно-надбъбречна ос.

Хомеостазата е комплексно динамично и хармонично състояние на организма. Тя се регулира от хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, симпатикусовата нервна система и е подложена на метаболитни, травматични, възпалителни и психоемоционални фактори.

Corticotropin-rilising hormon (CRH) е най-важният регулатор на тази ос. Промените в нейната функция влияят и на други структури. Хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос е свързана функционално с много други хормони, с locus ceruleus в главния мозък и симпатикусовата нервна сиснема. Данните от циркадните ритми в кортизоловата секреция са противоречиви.

При ФМ се установява понижена концентрация на 24-часовия уринен свободен кортизол, но има нормална сутрешна пикова плазмена концентрация и повишена вечерна плазмена концентрация на общия и свободен кортизол, в резултат на което има промяна на нормалния кортизолов клирънс за 24 часа (30). Нормално се наблюдват 8 до

9 пика на кортизолова продукция за 24 часа. Най-вероятно при ФМ броят на тези пикове е по-малък, а плазмената концентрация на тези пикове е нормално висока. Тази дисрегулация води до общо по-ниска концентрация на кортизола за 24 часа. Много клинични проучвания доказват хипокортицизма при хора, които имат мускулен травматизъм или посттравматично заболяване (41), при хора, които живеят в постоянен стрес и при хора, които страдат от психическо заболяване и от синдром на хронична умора (30). Сигнификантно понижение от пиковото до най-ниското ниво на кортизола през деня е наблюдавано при болни с фибромиалгия, сравнени с контроли, но не е установена промяна в отношението АКТН/кортизол. Този факт се дължи на способността на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос да се възстановява след физиологична стимулация с храна, други дейности и дори болка. Понижената секреция на кортизол при болни с фибромиалгия се свързва с депресивна симптоматика и травматични преживявания в детството (30).

Стимулирането на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос с CRH и инсулин-индуцираната хипогликемия, са причини за мощна АСТН-екскреторна активност при болни с ФМ в сравнение със здрави контроли. Като отговор на тези стимули, продукцията на кортизол при ФМ е със средни стойности и е по-ниска в сравнение със здрави контроли (174). Наблюдават се функционални различия в хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос между ФМ, синдром на хронична умора и депресия.

При болни с ФМ се променя регулаторния механизъм на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и това се установява с помощта на нощния дексаметазонов супресионен тест (DST). Повишена е честотата на случаите с ФМ, при които не е възможна супресия с 1 мг DST, в сравнение с контролите. Други проучвания показват по-рядко липса на отговор към супресията. Установено е, че 0,5 мг DST води до нормална супресия на АСТН, до понижена супресия на кортизол при ФМ. При болни с ФМ се установява понижена концентрация на глюкокортикоид-свързващ глобулин. Хроничният стрес и IL-6 и IL-1 също води до понижено ниво на глюкокортикоид-свързващ глобулин (174).

7.4. Мозъчно кръвообращение (хипоперфузия на мозъчната кора)

Наблюдения върху хипоперфузията на мозъчната кора при болни с ФМ са направени още през 1976 година. Регионалното кръвообращение е изследвано с помощта на хелий 133 сцинтиграфия и фотонна емисионна компютърна томография (SPECT) при жени с

ФМ и здрави контроли. Регионалното кръвообращение в thalamus и двете крачета на nucleus caudatus е значително по-слабо при ФМ. Други методи за оценка на мозъчното кръвообращение при ФМ са функционална МРТ (fMRP) (81) и позитронна емисионна томография (PET) (199). Проучване с fMRP показва, че асоциацията на ФМ с депресия не променя аспектите на болката. Песимистичната нагласа е свързана с повишена активност в мозъчните зони, които отговарят за вниманието и емоционалните аспекти на болката. Това е резултат от промени във вторичната соматосензорна кора. Начинът, по който болните с ФМ мислят за своята болка оказва влияние върху обработката и възприемчивостта на болковите сигнали (81).

Доскоро се счита, че централната сенсибилизация се дължи на анормална функция на ноцицептивните / антиноцицептивните неврони на различни нива, оставяйки мозъчната структура непокътната. Появата на магнитен резонанс показва, че не само има функционална реорганизация на мозъчната кора при хронична болка, например ФМ и хронична болка в гърба, но също така има и реално анатомично намаляване на сивото вещество в различни региони на мозъка. Участвуващите области варират в зависимост от вида на хроничната болка, се появява обща картина, включваща cingulated cortex, орбитофронталната кора, инсула и гръбначния мозък.

При ФМ е доказано намаление на сивото вещество в лявата парахипокампална gyrus, cingulated gyrus, insula и медиалния фронтален кортекс. Намаляването на сивото вещество включва просто намаляване на размера на клетката или атрофия на невроните или глията и не означава непременно разрушаване на невроните. По този начин, при правилно лечение на хронична болка, сивото вещество може да си възвърне първоначалния си размер. Важен въпрос е дали продължителна хронична болка ще доведе до необратима дегенерация и дали атрофията на сивото вещество са причина или следствие на хронична болка. Медикаментите с централно действие могат да забавят или дори да обърнат промяната на сивото вещество (37).

7. 5. Хормонални промени

Установяват се патологични промени във функционалните тестове на щитовидната жлеза при 2/3 от болните. По-чести са отклоненията към хипофункция на щитовидната жлеза. Микседем е наблюдаван при вторична ФМ (99). Промени в щитовидната жлеза се наблюдават при 40% от болните с ФМ, в сравнение с 6,5% от контролите (30).

Понижената концентрация на T3, T4, THS при пациенти с ФМ е доказана от

Ferraccioli G. и съавтори (1990) в сравнение с група с ревматоиден артрит (67) и здрави (101). Няма разлика във физиологичния отговор при пациенти с ФМ и здрави контроли при стимулация с TSH (101). При стимулация с венозен TSH, при болни с ФМ се секретира по-малко TSH, T3, T4, в сравнение със здрави. Пониженото ниво на хормони на щитовидната жлеза е свързано с повишена чувствителност при излагане на студ и запек при болни с ФМ. Доминирането на женския пол и по-често развитие на ФМ след менопаузата е основание да се предполага връзката между женски полови хормони (естрогени и прогестини) и ФМ (101). Естрогените при жените се продуцират в отговор на гонадотропните хормони - LH и FSH. Те се отделят от предната част на хипофизата под въздействието на гонадотропин-рилизинг хормон, произведен от хипоталамуса. Нивото на естрогените се променя с пик непосредствено преди овулацията според отделянето на LH. Ефектите на естрогените при пременопаузалните жени не са сигурни така, както при постменопаузалните жени. Установени са понижените нива на естрогени под влияние на стрес в ранната менопауза. Установено е, че допълнителното приемане на естрадиол при перименопаузални жени регулира артериалното налягане и нивата на кортизол, АКТН, епинефрин и норепинефрин. Естрадиолът намалява последствията от страна на сърдечно-съдовата система при стрес. При жени с фибромиалгия концентрацията на естрадиол е понижено и това може да играе патогенетична роля. Предролага се връзка между хроничната дифузна болка и концентрацията на естрадиол. Пряката връзка между естрадиол и хроничната болка не е ясно потвърдена при фибромиалгия (101).

7. 6. Периферни механизми на регулация

7. 6. 1. Автономна нервна система (АНС).

Хомеостазата е необходима за нормално съществуване на организма в равновесие. Това включва нормално адаптиране в условията на стрес. Отговорни за това са както хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, така и АНС. Научните изследвания в последната декада показват, че пациентите с ФМ често имат дисфункция на нервната система в условията на стрес. АНС е основната регулаторна система на функциите - артериално налягане, сърдечна честота, дишане и температура. Тя балансира функциите на вътрешните органи, сърдечно-съдовата система, стомашно-чревния тракт, сексуалната активност. АНС се активира от центрове в гръбначния мозък, хипоталамус и таламус. Тези центрове приемат информация от лимбичната система и

други региони на мозъчната кора. Периферната нервна система има два клона - симпатикусов и парасимпатикусов. Те са с антагонистично действие. Катехоламините са симпатикусови невротрансмитери (30).

През 1989 г. Russel J. пояснява, че е повишена експресията на норадреналин и адреналин при пациенти с ФМ. Повишените нива на норадреналин при ФМ, са свързани с тревожност и повишена болезненост, но не с депресия (151). При пациенти с ФМ се установява вазоконстрикция на съдовете на ръцете - феномен на Рейно - резултат от повишена симпатикусова активност. Връзката на феномена на Рейно и ливедо ретикуларис при ФМ е показател на дисфункция на АНС. Причината за това е повишеното ниво на α-адренергични рецептори при около 40% от пациентите с ФМ. Вероятно те имат повишена плътност на α_2-адренергични рецептори, поради което реагират на струд и емоционални стимули (25).

В продължение на много години се счита, че абнормната активност на симпатикусовата нервна система участва в патогенезата на хроничния болков синдром. Това предположение се основава на наблюденията, че болката корелира с белезите на автономна дисфункция и с факта, че се блокират еферентните симпатикусови нервни влакна (25).

Някои автори стичат, че болката при ФМ е невропатна, а други, че е от смесен тип – има невропатна и възпалителна компонента. Тя се характеризира със стимул-зависима болкова перцепция, придружена с алодиния и парестезии (25). Различни контролирани проучвания определят, че симптомите при хората с ФМ са резултат от физическа и психическа травма. Прототипът на симпатикусовия болков синдром е комплексният регионален болков синдром тип I. Предполага се, че има връзка между рефлексна симпатикусова дистрофия и ФМ (25).

7. 7. Хипотеза за увреждане на мускулната тъкан.

Тя се базира на факти от клиничното протичане на болестта, която започва незабелязано от локален миофасциален синдром, прогресиращ бързо до развитие на мускулна умора, намаляване на способността за релаксация на мускулите, поява на силна локална мускулна болка, отчетена с долориметър, прерастване на тази локална мускулна болка в дифузна (62). Законът на Cannon има важно място в разбирането на хипотезата за увреждане на мускулната тъкан и установяване на причините (64). Мускулната тъкан притежава функцията да повишава своя тонус. Степента на

мускулния спазъм зависи от функцията на нерва, отговорен за съответния мускул. Големите функционални способности на нервната тъкан са причина за персистирането на мускулния спазъм и останалите патологични промени в мускулната тъкан (62). Миофасциалната болка е понятие, което в известна степен се припокрива с термините мускулна и сухожилна болка. С тази теория се обясняват и тригерните (болезнените) точки при ФМ. Болните с ФМ се оплакват от дифузни мускулни болки, спазми и „сухожилно разпъване". Болката може да произхожда и от залавните места на мускулите върху ставите. Типично е наличието на болки, произхождащи от различни анатомични структури по едно и също време. Пониженият праг на болка в чувствителните (болезнени, миофасциални, тригерни) точки остава основната клинична характеристика на ФМ. Активирането на миофасциалните (тригерни) точки при ФМ е причина на тяхно място да се появят типични мускулни уплътнения, наречени „миогелози". Те са резултат от порочния кръг спазъм–исхемия–болка–спазъм. „Миогелозите" могат да се палпират на местата на активираните тригерни точки като болезнени уплътнения. По повърхността им температурата е повишена, поради активирането им (62).

В хода на ФМ се установяват биохимични промени в цикъла на гликолизата, която се извършва в каналите на митохондриите. Това от своя страна води до промени в структурата на митохондриите при 2/3 от пациентите с ФМ. Променя се микроциркулацията, което вероятно се дължи на дефицит на азотен оксид. Намалява и продукцияна на енергия, в частност и АТФ. Модифицира се нивото на антиоксидантите с дефицит на глутатион. Намалява нивото на кислород в мускулната клетка. Всички тези промени се обясняват с чуствителността на мускулните клетки към микротравматизъм, което е фундаментален елемент в патогенезата на ФМ (97).

7. 8. Хипотеза за хипометаболизма.

Хипотезата за хипометаболизма се основава на данни за понижена функция на щитовидната жлеза и клетъчната резистентност на хормоните на щитовидната жлеза. Те водят до хипералгезия, хронична дифузна болка и скованост. Тиреоидната хормонална регулация води до понижаване на интензивността на метаболитните процеси в клетките на главния мозък. Тези импулси се предават по десцендентната антиноцицептивна система, което води до хронично променена перцепция за болка.

Повишаване на продукцията на субстанция Р.

Тя е системно висока при ФМ. Субстанция Р преминава през терминалите на ноцицептивните неврони и участва в бавните ноцицептивни сигнали. Хормоните на щитовидната жлеза нормално подтискат синтезата и секрецията на субстанция Р в много клетки на ЦНС. Това става чрез подтискане на транскрипцията на Preprotachynin-A-gene. Той е прекурсор на субстанция Р и неговия среден рецептор (150).

Установено е, че понижаването на хормоните на щитовидната жлеза чрез тиреоидектомия води до повишаване на субстанция Р в астроцитите на предната хипофиза, на много мозъчни ядра и най-чувствителните на болка дорзални влакна на гръбначния мозък (158).

Субстанция Р е повишена 100% в дорзалните пътища при болни с ФМ. Лечението с хормони на щитовидната жлеза намалява концентрацията на субстанция Р в предната хипофиза, мозъчните ядра и дорзалните ядра (158). Ексцесивната продукция на щитовидни хормони намалява субстанция Р до по-ниски от нормата нива.

7. 8. 2. Намаляване на ефективността на антиноцицептивната система.

Обяснява чрез намаляване на синтезата и секрецията на норепинефрин. В клетките на locus ceruleus нормалната концентрация на норепинефрин е основата на нормалната функция на антиноцицептивната система. Антиноцицептивните пътища, които започват от мозъчната кора и преминават през задните рога на гръбначния мозък съдържат два типа неврони - секретиращи серотонин и секретиращи норадреналин (6,7).

Серотонинът стимулира интерневроните да секретират опиати. Опиатите инхибират трансмисията чрез блокиране на захвата на невротрансмитерните субстанции (глутамат и субстанция Р). Опиатите блокират влизанието на калциеви йони и излизането на фосфатни йони през аферентните терминали на нервните влакна от тип С и А-делта фибри. Понижаването на норадреналиновата секреция през десцендентните неврони, понижава секрецията на серотонин селективно в интерневроните на задните гръбначно-мозъчни рога и вторично подтискат секрецията на опиати. Като резултат предаването на ноцицептивни сигнали в ЦНС се повишава, това води до повишена перцепция за болка (6,7,12).

Понижената норадреналинова продукция е замесена с повишена болкова перцепция при болните с ФМ. Тя се причинява от понижения метаболизъм на допамин и норепинефрин. В locus ceruleus на мозъка има висока концентрация на Т3-тиреоидните

хормони. Тиреоидните хормони регулират нивото на активност на два ензима в системата на допамина и норадреналина (12). Тирозин-оксидазата катализира превръщането на Thyrosine до DOPA, която след това се превръща в допамин (80).

Допамин-бета-хидроксилаза катализира конверсията на dopamine в noradrenaline. Понижената активност на този ензим при хипотиреоидизъм води до понижаване на норадреналиновите нива (30).

Тиреотропният хормон участва и в патогенезата на другите прояви на ФМ- мускулни и ставни болки, парестезии, когнитивни нарушения, депресия, лоша адаптация при излагане на студ и физически упражнения, сухота в очите и лигавиците, дисменорея и менорагия (37).

Важно е влиянието на тиреоидните хормони върху адренергичната система. Хипотезата за хипометаболизма остава да бъде проверена във времето, когато определението за ФМ може да включи и участие на състоянието на α-адренергичната система. Установено е, че 90% от болните с ФМ имат различни форми на заболяване на щитовидната жлеза - първичен хипотиреоидизъм или клетъчна резистентност за тиреоидните хормони (37).

8. Основни принципи при ФМ

8. 1. Всички пациенти с комплексни симптоми за ФМ имат нормално физикално изследване с изключение на чувствителност и болезненост при палпация на меките тъкани при премахване на болковите стимули.

8. 2. Изследването на меките тъкани за генерализирана болезненост, установена с мануална палпация води до становището, че специфичните болезнени точки според диагностичните критерии за ФМ от 1990 година не са достатъчни за потвърждаване на клиничната диагноза.

Препоръчителни изследвания при пациенти с хронична дифузна болка.

За отхвърляне на друго соматично заболяване е необходимо да се направи изследване на СУЕ, CRP, пълна кръвна картина, TSH, креатинин киназа. Тези изследвания могат да изключат ендокринно заболяване (хипотиреоидизъм), друго ревматично или неврологично заболяване (миопатия, множествена склероза). Полезно е да се направят допълнителни тестове за изключване на психологични проблеми, нарушения на съня. Изследването на концентрацията на витамин Д установява ниски стойности при болните с ФМ. Заместването с витамин Д не води до промяна на болковата

чуствителността при болните с ФМ. Установяването на положителни антинуклеарни антитела при 8-11% от болните с ФМ е сравнимо със здрави контроли и не е предпоставка за развитие на системно заболяване на съединителната тъкан (68).

8. 3. Фибромиалгията се диагностицира въз основа на клинични критерии. Предварително е необходимо да се изключи друго заболяване чрез изследване на СУЕ, CRP, пълна кръвна картина, TSH, креатинин киназа, АНА-скрининг.

Диагнозата трябва да се потвърди от специалист ревматолог след преглед на пациента от общопрактикуващия лекар (ОПЛ) и изключване на соматично заболяване. Препоръчително е ОПЛ да направи основните изследвания, описани в точка 3.

8. 4. Поставянето на диагноза ФМ е необходимо да стане възможно най-скоро след описанието на симптомите от пациента и да му се обясни същността на болестта и необходимостта от придържане към прегледите и терапията на специалиста ревматолог. Повтарянето на лабораторните изследвания е наложително, когато се появят нови оплаквания и симптоми при клиничния преглед.

Ревизираните критерии за диагноза фибромиалгия от 2010 година поставят под въпрос необходимостта от измерването на прага на болка в болезнените точки. Фибромиалгията представлява спектър от симптоми, които варират като интензивност и вид. Критериите от 2010 г улесняват лекаря в поставянето на диагноза, като попълването на въпросите по критериите от пациента е достатъчно, без да се задават допълнителни въпроси (185).

8. 5. Критериите за диагноза от 2010 г могат да се използват за клинично доказване на диагнозата ФМ, като оценяват всички придружаващи оплаквания. Тези критерии могат да се използват при контролни прегледи за преценка на промяната в симптомите на пациента.

Състоянията, при които се наблюдават подобни оплаквания като при ФМ могат да се групират като мускулоскелетни, неврологични, психически и свързани с прием на медикаменти.

От мускулоскелетните заболявания генерализирана болка има при възпалителните и системни болести (СЛЕ, полимиозит), полимиалгия ревматика. Когато не са високо-активни тези болести протичат с нормални СУЕ, СРП, кръвна картина. Повишаването на АНА и РФ не винаги е критерий за възпалително или системно заболяване. Миофасциалният болков синдром е свързан с локална болка и се характеризира с

«тригерни точки».

Неврологичните заболявания, които протичат с дифузна болка са множествена склероза, невропатии и миопатии. Хипотиреоидизмът също протича с дифузни болки и умора. Депресивните състояния протичат с болка и мускулна чувствителност. Те често се припокриват с ФМ.

ФМ може да се развие в хода или след инфекции, най-често вирусни – грип, хепатит С или синдром на придобита имунна недостатъчност, лаймска болест. Медикаменти, които често предизвикват дифузни болки са статините, бифосфонати и ароматазни инхибитори. ФМ може да придружи всички посочени заболявания като вторична или асоциирана при липса на активност на основното заболяване.

8. 6. Небходимо е да се направи диференциална диагноза между много заболявания и психически състояния, при които се наблюдава дифузна болка. Пациентите с други заболявания (ревматични, неврологични и психически) могат да имат вторична ФМ.

Недостатъчното познаване на клиничната картина е причина за закъсняване на диагнозата ФМ, неправилно лечение на пациента и повишаване на разходите за лекарства и професионални грижи. Общо-практикуващият лекар трябва да изследва пациента и да даде лечение максимално адекватно. При липса на достатъчен ефект от проведеното лечение в рамките на 1 месец, пациентът трябва да посети специалист. Обучението на специалистите по здравни грижи и психотерапевтите за правилното насочване към диагнозата е необходимо условие за лечението на болните. Необходим е мултидисциплинарен подход от ревматолог, психиатър, психотерапевт, кинезитерапевт и общопрактикуващият лекар за повишаване на комплайънса на болните към лечението.

8. 7. Лечението и проследяването на болните с ФМ е необходимо да се извърши от мултидисциплинарен екип.

8. 8. За определени пациенти, които имат психологичен проблем и са полиморбидни е необходима консултация с психотерапевт, психиатър и други специалисти.

Голяма част от болните са постоянно под контрола на мисълта, че ФМ води до лошо здраве. Прекалената психическа ангажираност на съзнанието на тези болни не води до очакваното терапевтично повлияване. Концепцията за индивидуалното развитие на болестта и за персонализацията на грижите и лечението е основна за успеха при болните. Разговорите между болния с ФМ и лекаря повлияват положително качеството

на връзката помежду им, качеството на лечението и на живота на болния (30).

8. 9. Персоналното отношение към болните с ФМ е важен фактор за поддържането на комплайънс и персистенс на лечението.

8. 10. Болните с ФМ и здравните работници трябва да знаят, че неврофизиологичните промени при тези пациенти имат значение за научното развитие в областта, но не са приложими в ежедневната практика и за провеждане на лечението.

8. 11. Генетичните фактори имат значение за развитието на ФМ, но развитието на клиничните прояви се влияе и от много външни фактори. Върху тях е необходимо да се фокусира вниманието на лекаря.

Резултатите от епидемиологични проучвания доказват, че хроничната болка и депресията са свързани помежду си. Причината за това не е съвсем ясна. Различни хипотези са развити, за да докажат връзката между болката и психическите заболявания - соматизация на психическите промени, психогенна болка, маскирана депресия, хроничен болков синдром и много други понятия. Всички научни разработки доказват коморбидност между болката и депресивните промени, като се разгледат физическите и менталните процеси на развитие на хроничната болка като комплексен феномен.

За да се изучи като комплексен феномен е необходимо да се отговори на следните въпроси:

- Кои характеристики на депресията са свързани с болка?
- Кои характеристики на болката са свързани с депресия?
- Депресията появява ли се преди болката или след наличието на хронична болка се развива депресия?
- Как се променя депресията в зависимост от продължителността на болката - краткотрайна или дълготрайна?

Теории за връзката между болка и депресия

Болката и депресията са свързани на различни нива – невробиологично, физиологично и поведенческо. На невробиологично ниво невротрансмитерите (серотонин, норепинефрин) играят основна роля както при депресивните болести, така и при модулацията на болката. Болковата трансмисия може да се наруши при афективните болести, промените за ноцицептивни стимули може също да предизвикат или да обострят афективните разтройства.

На психологическоо ниво се възприема хипотезата, че хроничната болка е една от формите на соматизация на отрицателните емоции. Те се експресират в различни промени на тялото, включително дифузна болка. Друга подобна концепция, е че някои индивиди имат способността за невротична настройка на организма в съчетание с психологичен стрес.

На поведенческо ниво депресията намалява социалните способности и активности при определения индивид. Комбинацията от действието на хроничната болка и депресията води до сериозно влошаване на състоянието на човека. Загубата на надежда, намалената енергия, промените в съня, намалената социална роля водят до задълбочаване на безсилието и депресията. Хроничният болков синдром се характеризира с развитие на вегетативни симптоми и депресия. Пациентът развива поведенчески отклонения – намаляване на физическата активност, прием на повече лекарства, намаляване на контактите в семейството и понякога прекъсване на връзката със семейството. Всичко това води до задълбочаване на болката и до невъзможност за прекъсване на порочния кръг.

През последните 20 години научните разработки се фокусират върху характера на болката при депресия. Данните показват, че хроничната болка при депресия е неспецифична. Например соматичната болка е изразена при 32,4% от пациентите с депресия, при 35,3% от пациентите с тревожност и при 47,2% при пациентите с депресия и тревожност едновременно. Това са данни на световната здравна организация при наблюдения в 15 центъра в САЩ. Депресията включва състояния на дистимия и депресия, а тревожността включва генерализирано тревожно разтройство, дистимия и агорафобия. Всички състояния са свързани с неспецифична хронична болка.

Най-вероятно психологичните симптоми не са специфични за депресията. Различни психологични симптоми са свързани с болката, но те са същите както при болните с болки в гърба и глабоволие, така и в контролната група. Разликата между двете групи е в обостряне на болката при усилие, промени в съня, хронична умора при пациентите с хронична болка.

Болка и депресия

В някои случаи се смята, че характеристиките на хроничната болка са строго свързани с депресията. Тези характеристики – интензивност, връзка с физическата

активност, брой дни с болка в последните 6 месеца, брой болезнени места по тялото, са залегнали в анализите. Физическата активност, която води до болка, е много сериозен индикатор за депресивни прояви, в сравнение с интензивността на болката. Връзката между интензивността на болката и депресията не е статистически сигнификантна. В същия анализ се посочва, че броят на дните с болка и броят на болезнените места през последните 6 месеца са сигнификантно свързани с депресивните прояви при тези хора (Von Korff, 1992). Хроничната дифузна болка води до изосряне и продължително протичане на депресивните прояви. Тези резултати свидетелстват, че хроничните дифузни синдроми са свързани с повишен стрес. Депресията е фактор за поява на остро главоболие и гръдна болка в по-висока степен от появата на болка в гърба, коремна или в темпоромандибуларните стави.

Депресията повишава сериозността и продължителността на болката. Проучване на Cherkin, 1993 с продължителност 7 седмици в първичната медицинска помощ при пациенти с болки в гърба показва, че при недостатъчно повлиялите се нивото на депресивни прояви остава по-високо от тези с повлияни болки в гърба, но намалява с времето. При 227 пациенти с подобрени болки в гърба, нивото на депресия намалява от 6 до 3 точки. При 39 болни с неповлияни болки в гърба, нивото на депресия намалява от 6 до 5 точки, не се увеличава. Изводът от наблюдението е, че хроничната депресия е непълно изучена, не е свързана право пропорционално с хроничната болка. В случая психологичното състояние и устойчивост на индивидите са отговорни за нивото на депресивните прояви (30).

Различни са резултатите в продължително 2-годишно наблюдение на пациенти с хронична болка. Депресията остава непроменена за този период при пациентите с със средна и силна болка. Пациентите, при които се е повлияла болката за 2 години депресивните прояви намаляват до минимални.

Болката и негативните емоции, които предизвиква са свързани със соматични и психологични симптоми. Те се трансформират във физически симптоми, които се засилват при стрес. Тези форми на соматосензорна трансформация е основата на психофизиологичния процес на неспецифична болка. Психологичния дистрес и оттеглянето от ежедневните активности задълбочава лошата адаптация към болестта.

8. 12. Въпросник за въздействието на фибромиалгията. Разработен е за да се направи оценка състоянието на болните с ФМ въз основа на въпроси за самостоятелен отговор.

Измерва физическата функция на болните, състоянието на работа на болните – отсъствие от работа, трудност при работата, депресия, тревожност, болка, скованост, умора, благополучие през изминалата седмица. Оригиналната версия е разработена през 1980 г от Burckhardt, C. S., Clark, S. R, & Bennett, R. M. в Медицинския университет в Орегон, САЩ. По това време фибромиалгията не е ясно дефинирана като синдром или болест, описват се някои нейни характеристики. Разработеният въпросник се опитва да улови общият спектър от проблеми и да насочи към същността и лечението на фибромиалгията. FIQ е публикуван за първи път през 1991 г и оттогава се използва като индекс за активността на заболяването и оценка на ефективността от лечението. Версията от 2009 г включва 21 въпроса, разделение в 3 подскали – физическа функция – 9 въпроса, общо състояние – 2 въпроса, други сивптоми – 10 въпроса (36).

SF 36 е въпросник за оценка на качеството на живот, физическата и психическа функция (122).

Оценката от 0 до 100% показва, че 0% е най-лошото здраве, а 100% е най-доброто здраве. В такъв случай по-високите стойности на скалата съответстват на по-добро качество на живот.

SF-36 е най-широко използваният по света общ въпросник за оценка на качеството на живот. Съществува валидизирана и адаптирана версия на български език, която е създадена по време на международния проект за измерване на качеството на живот - International Quality of Life Assessment project (IQOLA, SF-36v2, Standard, Bulgarian, © 1996, 2004 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Inc.) стартирал през 1991 година. След поискване е получено писмено уверение от директора на проекта IQOLA - Barbara Gandek, че българският вариант на SF-36 е получен по стандартна методология, както и разрешение за ползване. SF-36 се състои от 8 субскали изследващи различни сфери на живота. Чрез тази скала авторите дават възможност за сравнение на оценките от различните субскали с нормата за общата популация, която има бал 50 със стандартно отклонение 10. Така всеки резултат под 50 е всъщност под средното за общата популация. Ако резултатите са по-малки от 47 при групово или по-малки от 40 при индивидуално изследване, тогава се приема, че има нарушение на съответната функция. Резултатите могат да бъдат трансформирани и по скалата от 0 до 100, като оценка по-близка до 100 означава по-добро качество на живот. Използването на

базираните на нормата резултати (Norm-Based Scores – NBS) има редица предимства - по-лесна интерпретация, възможност за изчисляване на два обобщени показателя за физическо и психическо здраве, сравняване на оценките с други популации и др (122). Анализът на качеството на живот на пациентите с ФМ с SF-36v2 се основа на отнесени към нормата оценки (Norm-Based Scores - NBS) изчислени в съответствие с указанията за използването на предоставената от авторите българска версия на въпросника SF-36v2 (Quality Metric Inc.).

9. Клинични прояви при ФМ

9. 1. Болка

Този симтпом е основен и на него се основават критериите за поставяне на диагноза. В началото болката е локализирана, например в шиен, гръден или поясен отдел двустранно, на нивото на раменете, след което се превръща в дифузна и хронична. Болката е постоянна, по-силна при физическа активност, но присъства и в покой. Описва се от болните като пареща, опасваща, ирадииращa, режеща, спазматична. При долориметрия се установява болка в 11 от 18 болезнени точки (77). При изследване на дифузната болка се установяват болезнени области според критериите от 2010/2011 година. Болните не могат да локализират мястото на болката: мускули, сухожилия, ставни или периставни области (188). Наличието на болка и нейната възпроизводимост в ТТ е свързано и се базира на теорията за миофасциалните ТТ, наличието на „миогелози" и изчезване на симптомите при специфично лечение. Терапевтичното овладяване на ФМ е свързано точно с овладяване на активността на болезнените точки, с отпускане на миогелозите и предотвратяване на възможността за хронифициране на процеса (188). Единственият обективен метод за оценка на болката е долориметрията. Тя се извършва с долориметър на Fisher. Той представлява уред за измерване на налягането в болезнените точки с накрайник с площ 1 cm^2. Скалата на уреда е до 10 kg. Натискът се упражнява със скорост 1 $kg/cm^2/s$. Болният отбелязва момента, в който натискът прерастне в усещане за болка. Тази стойност се записва от ревматолога.

През 2008 г. психиатри и ревматолози от университета в Пиза, Италия (46), обобщават наблюдение при 117 жени с ФМ по отношение на болестност, образование, средна продължителност на ФМ, психическо състояние и социален статус на наблюдавания контингент. Използват долориметър за измерване на прага на болка в 18 ТТ само за поставяне на диагнозата ФМ. Не е правено по-нататъшно проследяване на

пациентите с ФМ (46). Оценката на болезнените точки, оценка на болката по VAS и оценка на умората, са използвани като методи за определяне на ефекта на антидепресанти при болни с ФМ в мета-анализи, включващи лечение с amitriptyline (43), cyclobenzaprine (42), clomyptamine (28), maprotiline (28). Измерване на прага на болка в болезнените точки е направено за всеки медикамент, без да са сравнявани помежду си.

9. 2. Умора, синдром на хронична умора.

Болните с ФМ се оплакват от постоянна умора. Тя е налице още сутрин при събуждане, придружена е с усещане за сутрешна скованост, понякога присъства до следобяд. Когато умората се придружава с уморяемост при физическо усилие, то е минимално и влошава общото състояние на болния (30).

9. 3. Нарушения на съня.

От нарушения на съня страдат 80% от болните с ФМ. Сънят е нездрав и невъзстановяващ, с голям брой събуждания и с намалена продължителност на бавния дълбок сън. Понякога се появяват и фази на апнея по време на сън. ЕЕГ-промени се установяват в non-REM фазата на съня и липсват в REM фазата на съня (52).

9. 4. Автономни симптоми.

Други симптоми, проявени в хода на ФМ са „дразним колон" (повече от 50% от случаите), главоболие или истинска мигрена (40% от случаите), промени в циркулацията (синдром на Рейно), съдова игра, дермографизъм, палпитации, съпроводени с тревожност до сърдечна невроза, „дразним пикочен мехур", кожни обриви, намаляване на способността за концентрация, намаляване на зрението и слуха, виене на свят и прилошаване, профузно изпотяване, миалгии, артралгии с чувство на подуване на пръстите, миоклоничен тремор на крайниците и др (30).

9. 5. Депресия, тревожност и стрес.

Коплексът от хронична болка, умора и промени в съня дава основание да се мисли за ларвирана (маскирана) депресия. Често тази депресия стои в основата на ФМ. Средно около 25% от болните с ФМ развиват истинска депресия и 50% от тях проявяват депресивни симптоми. При ФМ не са цитирани случаи на депресия с обсесивно-компулсивно разтройство (118). Може да се каже, че депресията при ФМ се проявява като реактивна, следствие на болковата симптоматика. Към тези депресивни елементи често се добавят и симптомите на тревожност, раздразнителност, чувство на вътрешно

напрежение и повишена емоционалност (90).

За да развие пациентът ФМ, трябва да има определени личностни характеристики. Отнася се за ”фибромиалгичната личност” с нейните типични особености. Тези хора са перфекционисти и максималисти, лесно се поддават на стрес, но крият това и са раздразнителни. Често се съмняват в себе си, мразят да се оплакват, поемат проблемите в себе си (8).

9. 6. Когнитивни и дисоциативни разтройства.

При много пациенти с ФМ се установяват промени в паметта. Когнитивните нарушения се установяват с тестове и стандартни критерии за оценка на паметта (94). Паметовият дефицит се свързва с намаляване на способността за концентрация на вниманието, като не се отразява на общото внимание. Понякога формалното когнитивно изследване може да е нормално, но мултисензорните процеси в ЦНС са наистина отслабени. Паметовият дефицит и промяната в сензорната перцепция характеризират фибромиалгичната личност като объркана, замъглена. В английската литература е въведено понятието “fibrofog”, което се характеризира като съвкупност от проблеми с паметта и мисловна объркаост. В този случай централните механизми на нервно-трансмитерна регулация остават напълно неизяснени (118). Проблемите с паметта са свързани с възприемането и преди всичко с биографичната памет до степен на пълна амнезия. В ежедневието паметта на пациента става изключително чувствителна и възприемчива за информация като телефонни номера, имена на приятели, адреси (118).

Дисоциативните разтройства се характеризират с промяна на възприемчивостта на фибромиалгичната личност за околния свят, който изглежда чужд и нереален. С развитието на дисоциативните промени, клиничните симптоми не могат да се опишат ясно. Пациентите обясняват, че се чувстват объркани за време и място, изолирани от останалите, отчуждават се от интимните отношения в семейството (161).

В тази концепция за фибромиалгичната личност, може да помогне сравнението между когнитивните трудности на личността и моделът за дисоциация (разпад). Дисоциативните промени при ФМ могат да бъдат и по-незначителни, като се имат предвид пациентите, които не събират достатъчно критерии за дисоциация на личността. Тези промени са сравними с on-off вариациите на „блещукаща светлина”. Циклите представляват моментни състояния на пациента, резултат от загубата на

информационен стимул за кратки периоди от време, много по-чувствителни от периодите на краткотрайна загуба на съзнанието при petit mal (161).

10. Диференциална диагноза на ФМ.

10. 1. Диференциална диагноза на първична с придружаваща ФМ.

Необходимо е да се изключат всички останали болести, които могат да доведат до дифузни болки. Трябва да се направи диференциална диагноза на всички състояния, които протичат със смесена и невропатна болка.

10. 2. Диференциална диагноза на вторичните форми на ФМ.

Необходимо е да се търсят и изключат следните ревматични заболявания:

- възпалително ставно заболяване,
- системно заболяване на съединителната тъкан,
- синдром на карпалния канал,
- инсерционити, тендовагинити, бурсити,
- васкулит на малките и средни кръвоносни съдове,
- паникулити при ревматични, кожни болести и инфекции,
- хематом, разкъсани мускулни влакна, мускулно разтягане,
- миалгии при вирусни инфекции, особено от групата на Coxakie, HbsAg, HIV, грип и други,
- миалгия при усилие,
- алгодистрофия в нейния оточен стадий,
- болки при хипермобилен синдром,
- дифузни миалгии и артралгии при неопластични заболявания,
- миалгии при ендокринни и електролитни нарушения,
- неврологични заболявания - множествена склероза, миастения гравис, ранен паркинсонов синдром в неговата ригидна форма,
- психични заболявания - депресия.

Съчетанието на ФМ с ревматоиден полиартрит е установено при 12% от болните, на ФМ с артроза при 7%, ФМ със СЛЕ при 7% от пациентите. В тези случаи клиничното изследване на пациентите е основното за поставяне на правилната диагноза.

11. Припокриване на фибромиалгия със системен лупус еритематозус.

СЛЕ е автоимунна болест с мултиорганно засягане и уврежда ставите, кожа, бъбреци, бял дроб, сърце, кръвоносните съдове и мозъка. Честотата на болестта е между 14 и 50

болни на 100 000 население. СЛЕ е причина за по-висока смъртност в сравнение с възпалителните ставни болести. Важна и обективна оценка за активността на болестта е Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), който оценява с определен брой точки проявите от увредените органи и системи. Наличието на придружаваща ФМ при СЛЕ е изследвана от различни автори и е установена при 20% от болни със СЛЕ. Наличието на ФМ при СЛЕ е с по-висока честота от общата популация. Проучване на болните със СЛЕ в Бразилия дава информация за хроничната болка и връзката й с болестната активност на СЛЕ. Болните попълват въпросник за влиянието на фибромиалгията (FIQ), за симптомите са разпитани болните според скалата Simptom severity Index (SSI). Болката при ФМ е оценена с Generalized Pain Index (GPI). Активността на СЛЕ е оценена с 8 точки за васкулит и промени в ЦНС, с 4 точки за нефрит и артрит, с 2 точки за имунологичните промени, с 1 точка за конституционални и хематологични нарушения. Болните със СЛЕ, включени в наблюдението са с ниска или липса на болестна активност (SLEDAI=0,1-0,3). Установено е, че при 12% от болните със СЛЕ има ФМ. Средната възраст на болните със СЛЕ е 40 години, на тези с ФМ е 44 години, на болните със СЛЕ и ФМ е 43,5 години. Резултатите показват, че има сигнификантна разлика в броя на областите с хронична болка (GPI) между групата само с ФМ и тази с ФМ и СЛЕ. По-голям брой болезнени области - 15,05 се установяват в групата с ФМ, при болните с ФМ и СЛЕ този брой е 11,75 (p=0,0001). Няма сигнификантна разлика в скора SSI между двете групи. По отношение на хроничната болка групата с ФМ има чувствително по-силна болка (87,5 мм по VAS), болните само със СЛЕ (35 мм по VAS), болните с ФМ и СЛЕ - (71,25 мм по VAS). Голяма разлика има по отношение на общото здраве, като болните само със СЛЕ имат по-лошо общо състояние и тези в другите две групи. Същите са резултатите за социалните и емоционалните аспекти на общото състояние, на жизнената активност. Следователно при болните само със СЛЕ, активността на болестта оказва по-сериозни негативни ефекти от тези в другите две групи. Наличието на епизоди на депресия са по-чести при болните с ФМ (80%) и тези с ФМ и СЛЕ (60%), в сравнение с тези само със СЛЕ (15%). Изводите от наблюдението са, че съчетанието на ФМ със СЛЕ води до влошаване на качеството на живот, общото състояние и менталното здраве в сравнение само с болните със СЛЕ. Резултатите показват, че болката и разтройството на емоционалното състояние са по-изразени при болните само с ФМ. Според друго канадско наблюдение

съчетанието на ФМ и СЛЕ е свързано с промяна на резултата от скалата SF-36. Влиянието на ФМ за влошаване на здравния статус при болните със СЛЕ не е свързано с активността на болестта, защото SLEDAI=0,1-0,3 (127,190,70,117).

Фибромиалгията се изследва при болни със СЛЕ от екип от ревматолози от Италия с цел да се проследи връзката на хроничната болка, умора и качеството на живот при болните със СЛЕ. Болката при СЛЕ е резултат от различни причини и може да бъде възпалителна, периферна и централна невропатна болка. В резултат на възпалителния процес на ставите при СЛЕ се отделят различни цитокини – IL-6, IL-17, IFNα, IL-18, TNFα, B-lymphocyte stimulator. Тези възпалителни медиатори играят ключова роля в диференциацията, матурацията и активацията на имунокомпетентните клетки. Това води до локален възпалителен процес и тъканно увреждане. Друг вид болка при СЛЕ е лупусното главоболие при 32-66% от пациентите. То е резултат от различни причини, включително невролупус. Връзката между когнитивните нарушения и депресията, болката и умората при болните с невро-психичен СЛЕ не е достатъчно ясна. Автоантителата реагират кръстосано помежду си - двойноверижна ДНК, N-метил-D-аспартат рецепторите, антиендотелни и антифосфолипидни антитела. Те са най-честите фактори, свързани с развитието на невро-психичен СЛЕ. Депресията, болката и умората също може да са симптоми, свързани с ЦНС. Осем до четиридесет процента от болните със СЛЕ съобщават за коремна болка. Тя е резултат от различни причини, най-често васкулит на мезентериалните съдове и панкреаса. Болката при кожен лупус е свързана с афти в устата и булозни кожни лезии. За хронична дифузна болка съобщават 65-80% от болните със СЛЕ. В случая патогенетичните механизми на тази болка са резултат от централна сензитизация, променено възприятие на периферните ноцицептори и патологични процеси за централна болка, водещи до алодиния и хипералгезия (69).

Умора се наблюдава при 50 до 80% от болните със СЛЕ. Често тя не е свързана със степента на болестна активност и органни промени. В клинични наблюдения се изследва връзката между придружаваща ФМ и активността на СЛЕ, какви са възможните географски, психологически, социални и културни фактори за активиране на ФМ. В Индия 8,2% от болните със СЛЕ развиват ФМ, в Мексико – 9,5%, в Испания – 10%, в Турция – 25%. Установява се, че болните със СЛЕ и ФМ имат много повече и по-изразени клинични симптоми, сравнени с болни само със СЛЕ при еднаква активност на лупуса (88,172,127,69).

Проучване при 119 болни със СЛЕ установява ФМ при 21% от тях. Резултатите показват, че активността на болестта и степента на органна увреда от СЛЕ не корелират с влошеното качество на живот. Друг автор Friedman установява ФМ при 5% от болните със СЛЕ, няма силна корелация между болестната активност и органната увреда при СЛЕ и влошеното качество на живот. Фибромиалгията е придружаваща и има своите клинични симптоми при болните (70).

Taylor изследва болни със СЛЕ и ФМ в Израел и установява, че те имат понижено качество на живот, в сравнение с болните със СЛЕ без ФМ. Друг автор Akkasilpa установява, че 17,3% от болните със СЛЕ имат повече от 11 болезнени точки и те са сигнификантно свързани с техния HAQ скор. В проучването на италианските равматолози с ФМ са 33% от болните със СЛЕ. Съществува тясна връзка между хроничната болка и умората, но няма връзка между степента на болестна активност на СЛЕ и ФМ (192). Установява се, че 16,7% от болните със СЛЕ имат ФМ и този процент е по-голям от процента на болните с кожен лупус и ФМ. Болните със СЛЕ и ФМ съобщават по-често за главоболие, умора, алопеция, сутрешна скованост и ставни болки. Болката при тези пациенти е свързана с усещането за намалена функционална способност, повишена тревожност и депресивност. Резултатите показват, че болните с ниско ниво на контрол на болката имат по-често умора, скованост, повече физикални симптоми и дистрес от пациентите с по-висок праг на болка. Ниският праг на болка при пациентите със СЛЕ е причина за намалена функционална способност, повишени икономически разходи, понижена работоспособност, ниско енергийно ниво, понижено качество на живот. При болните със СЛЕ скалата SF-36 има по-нисък резултат от общата популация. Болестта ФМ също е свързана с понижен резултат от SF-36. За провеждане на правилно лечение е необходимо да се оцени болестната активност на СЛЕ. Използват се с добър резултат за лечение на болката при болните със СЛЕ и ФМ аналгетици, антиепилептични средства и инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (69).

Проследяване на 50 болни със СЛЕ и 50 здрави контроли в научна разработка на Zaid S. И съавтори показва, че 26% от болните със СЛЕ имат ФМ, за разлика от здравите – само 2%. Средната продължителност на СЛЕ е 4,4 години. Преобладават болните с високо-активен СЛЕ – 30 (60%). От главоболие се оплакват 72% от болните със СЛЕ и 52% от контролната група, от нарушения в съня страдат 80% от болните със СЛЕ и 16%

от контролната група. Умора имат 60% от болните със СЛЕ и 8% от контролите, от тревожност страдат 48% от болните със СЛЕ и 18% от здравите. В литературните източници се посочва, че 17-22% от болните със СЛЕ имат ФМ. Не се установява сигнификантна разлика в активността на СЛЕ, оценена със SLEDAI и наличието на ФМ. Изводът е, че ранното поставяне на диагноза ФМ при болни със СЛЕ и лечението със специфична терапия може да допринесе за повишаване на качеството на живот на болните (201).

12. Припокриване на фибромиалгия с остеоартроза

Остеоартрозата е хронична дегенеративна болест, при която се уврежда ставния хрущял, субхондралната кост, намалява ставната междина и се образуват остеофити. Протича с краткотрайна скованост и хронична болка. ФМ също протича с хронична болка и повишена чувствителност на болка. ФМ и остеоартрозата могат често да се съчетаят със скованост, нарушения на съня и хронична болка, но двете са различни болести. Установено е, че 13% от болните с остеоартроза страдат от ФМ. Изследването на болката при остеоартроза и ФМ от Arthritis Research Facility в Обединеното кралство установява, че съществува връзка между хроничната болка и промените при остеоартроза. Изследователите заключават, че лечението трябва да е насочено към повлияване на централните механизми на развитие на хроничната болка. Установява се повишена активност на insula cortex за възприемане на болката. Отбелязват, че възприемчивостта за болка е намалена в други структури на мозъка – дорзолатерална префронтална кора. Изследователите установяват, че процесите на емоционална възприемчивост също се осъществяват в insula cortex. Те смятат, че при по-добър контрол над тази област на мозъка ще има по-добър контрол върху болката. За болните с ОА и ФМ повишаването на физическата активност има положителен ефект върху контрола на болката. Прилагането на различни спортове – тичане, колоездене, плуване, физически упражнения във вода е с лечебен ефект върху комбинираните симптоми при ОА и ФМ (120).

Наличието на умора е вторият симптом по честота след хроничната болка, който тревожи болните с ФМ и ОА. Болните с ФМ са по-чувствителни на негативни реакции и стрес, отколкото болните само с остеоартроза.

Kleinman N. извършва анализ на разходите за лечение на ФМ и ОА за една година през 2009 година и установява, че лечението на ФМ изисква 8453 щатски долара, за ОА

– 11253 щатски долара за здравни грижи, отсъствие от работа, медикаменти (106).

Друг изследовател Sabariego C. през 2011 година потвърждава сходни данни за директни и индиректни разходи при тези болни (152). Ozcetin A. и съавтори през 2007 година изследват пациенти с гонартроза, ревматоиден артрит и фибромиалгия. Установяват, че качеството на живот е значително по-ниско при болните от трите групи, които имат придружаваща депресия и/или тревожност (138).

Остеоартрозата (ОА), болките в гърба и кръста, фибромиалгията са най-честите хронични болести, които се срещат в общата популация. Те са значима причина за нарушения на ежедневието и инвалидност. Генетични, психосоциални и фактори на околната среда играят ключова роля в патогенезата на трите болести. Често срещани оплаквания са болки и скованост в ставите, мускулите и лигаментите, които не винаги се свързват със силната хронична болка. Важно обяснение за това са механизмите на централна сензитизация, абнормна болкова модулация, неефективен ендогенен контрол на болката, които са основни при тези състояния.

Критериите за диагноза на ACR от 1990 година имат някои ограничения. Наличието на понижен праг на болка в болезнените точки при натиск е задължителен критерий за поставяне на диагноза ФМ. Не е необходимо да се установи кои са точно тези 11 от 18 болезнени точки и да се изключат всички други фактори, които могат да причинят реакция на болка при пациентите (188,193). Недостатък на критериите за диагноза от 1990 година е фактът, че не се оценяват промените в биологичните изследвания и рентгенографиите на болните. Това предполага изключване на всички останали болкови синдроми (188,193).

В критериите за поставяне на диагноза от 1990 година не се включват придружаващите симптоми – промени в съня, главоболие, „дразним пикочен мехур", „дразним колон", изпотяване, сърдечни палпитации, Рейно-подобен феномен. Необходим е опитът на лекаря да снеме подробна анамнеза, да направи пълен клиничен преглед и комплексно изследване, да изключи всички други болести. Тези факти за избегнати в критериите за диагноза от 2010 година, като се оценяват всички придружаващи клинични оплаквания (188,193).

При критериите от 2010 година липсва точното оценяване на болката с долориметрия, а се описват от болния като болезнени или неболезнени 19 области от човешкото тяло. Критериите от 2010 година не отхвърлят тези от 1990 година. Двата вида критерии

могат да се използват от лекарите за поставяне на диагноза, но е необходимо лекарят да има долориметър. По този начин се дава възможност да изследователя да избере по кои критерии да работи, като ACR към този момент набляга повече на новите критерии от 2010 година.

13. Лечение на ФМ.

Терапевтичната програма се състои от медикаментозно и немедикаментозно лечение (табл.1).

Най-важният фактор за подобряване на състоянието на болните с ФМ е насочен към:

- повлияване в положителен аспект на адаптацията и качеството на живот,
- адекватно лечение на хроничната болка, промените в съня, депресията,
- изработване на правилна стратегия и индивидуален подход при всеки болен,
- редовни прегледи при общо-практикуващ лекар и специалист ревматолог.

Медикаментите, използвани за лечение на ФМ, са насочени към повлияване на основните механизми, отговорни за развитие на клиничните симптоми при болните. Правилно начертаната стратегия и новите хоризонти в развитието на медикаментозното лечение се базират на големи мултицентрови, плацебо-контролирани и двойно-слепи клинични проучвания върху ефикасността и поносимостта на нови групи медикаменти.

Лечението при фибромиалгията е насочено не само към болката, но и към всички симптоми, които нарушават качеството на живот на болния. За тази цел се използват медикаменти, които са проучени и доказали своя ефект при повлияване на пътищата за поява на клиничните симптоми при фибромиалгия.

Видове лечение	ОПЛ (%)	Ревматолози (%)
Аналгетици	77	73
Трициклични антидепресанти	42	25
Серотонинергични антидепресанти	55	17
Седативни средства, хипнотици	33	31
Морфини	3	3
Акупунктура	42	41
Хипноза	9	16
Хидротерапия	31	45
Релаксация	74	90
Физиотерапия	85	93
Плуване	78	80
Ходене	68	71
Йога	53	67
Стречинг	27	68
Колоездене	33	37

Табл.1. Препоръчано лечение за ФМ в практиката от френската медицина (Според Blotman F. and al., 2005 г.)

За лечение на ФМ от юни 2007 година са регистрирани Duloxetine, Milnacipran и Pregabalin в САЩ чрез US Food and Drug Administration (FDA). В хода на лечението на болни с ФМ в реалния живот е доказана 83% ефективност за Duloxetine, 85% за Milnacipran и 90% за Pregabalin (91).

За да се прецени кой медикамент да се даде като първо средство на избор трябва внимателно да се изслуша пациента, да се разпита подробно за ключовите му симптоми. Например при неспокоен, неосвежаващ сън и хронична умора първо средство на избор е Pregabalin. Той ще подобри качеството на съня, паралелно ще повлияе болката. При нарушения на настроението и болка се препоръчва duloxetine, при водеща умора и болка е подходящ milnacipran (50,147). През последните 5 години се препоръчва комбинирана фармакотерапия за различните симптоми при фибромиалгия. Установява се, че 22,6% от пациентите приемат 5 медикамента

едновременно за ФМ, 13,3% се лекуват с комбинация от 4 медикамента, 19,9% приемат 3 медикамента, 21,5% - 2 медикамента (142). За оценка на вида и броя на медикаментите за лечение на ФМ се използва въпросникът Fibromyalgia Impact Questionare (FIQ).

13.1. Медикаментозно лечение на ФМ

13. 1. 1. Антидепресанти

13. 1. 1. 1. Трициклични антидепресанти

- от амитриптилинов тип **-** Amitriptyline, Clomipramine**,** Imipramine**,** Trimipramine,

- от нортриптилинов тип – Nortriptyline, Desipramine,

13. 1. 1. 2. Селективни МАО-инхибитори – Moclobemid,

13. 1. 1. 3. Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) - Citalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine,

13. 1. 1. 4. Селективен антагонист и инхибитор на обратното захващане на серотонин (SARI) – Trazodone,

13. 1. 1. 5. Инхибитори на обратното захващане на норадреналин и серотонин (SNRI) - Duloxetine, Milnacipran, Venlafaxine,

13. 1. 2. Антиепилептични средства с аналгетичен ефект – Pregabalin,

13. 1. 3. Хипнотици – Zolpidem, Zopiclone,

13. 1. 4. Антагонисти на допаминовите рецептори от II генерация –Pramipexole,

13. 1. 5. Миорелаксанти,

13. 1. 5. 1. Централни – Tolperizone,

13. 1. 5. 2. α2- адренергични агонисти,

13. 1. 6. Аналгетици – Tramadol,

13. 1. 7. Антагонисти на серотониновите 5-HT-3-рецептори –Tropisetron,

13. 1. 8. Растежен хормон,

13. 1. 9. Анестетици – Lidocaine,

13. 1. 10. Други.

Представители на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин (SNRI) са регистрирани за лечение на ФМ в САЩ.

В последните 2 години търсенето на ефективни медикаменти за лечение на ФМ е насочено към новите селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин, които имат по-малко нежелани лекарствени реакции от трицикличните

антидепресанти.

Duloxetine, приет в доза 60 mg и 120 mg дневно от 207 болни за 12 седмици, сравнен с плацебо, показва силен аналгетичен ефект, чувствително намаляване на броя на болезнените точки, повишаване на активността и работоспособността на болните и подобряване на качеството на живот. Намаляването на силата на хроничната болка е с повече от 50% при 30% от лекуваните с duloxetine. Болните са оценявани по 10-степенна VAS, по намаляване на броя на болезнените точки, въпросник за оценка на качеството на живот (QoL) и функционалната активност (FIQ) (приложение 3). Отбелязва се статистически сигнификантно повишаване на средния праг на болка в болезнените точки при прием на 120 mg duloxetine, сравнен с плацебо Установено е, че е duloxetine по-добър от плацебо по отношение на общия резултат за FIQ и по-високата стойност на FIQ, сковаността, но не и в другите подскали на FIQ (болка, умора, сутрешна умора). Има повече отговори на болните с ФМ, определени като намаляване с най-малко 50% на средната оценка на тежестта на болката при самооценката с duloxetine, отколкото с плацебо. Това намаление е значително само при жени (17).

Във второ проучване ефикасността на duloxetine при ФМ е оценена в 12-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 354 жени с ФМ. Пациентите са приемали duloxetine 60 mg веднъж дневно (n = 118), 60 mg два пъти дневно (n = 116) или плацебо (n = 120). В двете групи, лекувани с duloxetine в сравнение с плацебо е установено намаление с най-малко 30% от средната оценка на тежестта на болката в сравнение с плацебо (duloxetine 60 mg веднъж дневно, 55% респондери, p <0,001, duloxetine 60 mg два пъти дневно, 54%, p = 0.002, плацебо, 33% отговорили). В сравнение с пациентите на плацебо, болните, лекувани с duloxetine 60 mg един път или два пъти дневно, също имат значително по-голямо подобрение по-всички изследвани показатели на проучването в сравнение с плацебо. И в двете проучвания duloxetine се понася добре и неговият ефект върху симптомите на ФМ е независим от неговия ефект върху настроението. Няма значима разлика между двете дози (60 и 120 mg / d) на duloxetine (17,162).

Milnacipran инхибира обратното захващане на норадреналин и серотонин в ЦНС. В терапевтични дози инхибира N-methyl-D-aspartate-рецепторите. Приложен в доза 200 mg дневно в две паралелни групи - еднократен и двукратен прием при 125 пациенти в двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, milnacipran редуцира с 50% хроничната болка, умората, сутрешната скованост и общата физическа активност в

сравнение с плацебо-групата - 13% за 8 седмици. Повече от 70% от пациентите, лекувани с milnacipran, или съобщават за цялостно подобрение в сравнение с 38% от тези в групата на плацебо ($p < 0.01$). От пациентите, лекувани два пъти дневно с milnacipran, 37% съобщават за поне 50% намаление на интензивността на болката, в сравнение с 14% от пациентите, лекувани с плацебо ($p < 0.05$). Умората, сковаността и общото състояние, оценени чрез използване на подкалите FIQ, са значително подобрени в групата с milnacipran, в сравнение с плацебо групата. Процентът на повлияване при пациенти, получаващи milnacipran, е сходен при пациенти с и без коморбидна депресия. Пациентите с депресия имат по-голям отговор към плацебо, отколкото при пациентите без депресия. Затова най-голямата разлика между лекарството и плацебо е установена при пациенти без депресия. Milnacipran се понася добре и 84% от всички лекувани пациенти приемат най-високата доза (200 mg / ден) без проблеми с поносимостта. Повече нежелани лекарствени реакции са имали болните, при които медикаментът е прилаган един път дневно. В статиите не се описва промяната на прага на болка, а само на дифузната хронична болка (73,175).

Активно действащата субстанция на venlafaxin и активният метаболит O-desmethylvenlafaxine избирателно блокират усвояването на серотонин в аксоплазмата на серотонинергичните неврони в ЦНС. Ефектът му върху болката се дължи на потенциране на невротрансмитерната активност на ЦНС (162). Въпреки че няколко отворени проучвания на venlafaxin при лечение на ФМ предполагат намаляване на симптомите на ФМ, 6-седмично плацебо-контролирано проучване показва, че venlafaxin (75 mg / дневно) ($n = 45$) е неефективно при болка, измерена с визуална аналогова скала в сравнение с плацебо ($n = 45$). Тук е важно да се отбележи, че при дозата на venlafaxin, използвана в това проучване, е вероятно да се инхибира само обратното поемане на 5-HT. Прилага се в доза 75-150 mg дневно. Има ефект и върху депресивните прояви. Не се установява статистически значим ефект на venlafaxin върху прага на болката и хроничната дифузна болка (155,204).

Mirtazapin действа главно като a_2 -адренергичен рецепторен антагонист и като такъв има непряко въздействие както върху серотонергичната, така и на норадренергичната невротрансмисия. Така се счита, че е антидепресант с двойно действие, макар и с механизъм, различен от SNRIs. При 26 пациенти с ФМ, които са завършили 6-седмично открито проучване с mirtazapin, 10 (38%) са отговорили с намаление на поне 40% от началните нива на болка, умора и нарушения на съня. Въпреки това, се изискват

двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания, за да се потвърдят тези резултати (162).

Теоретичните постановки и емпиричните наблюдения показват добрият ефект на антидепресантите при лечението на ФМ. Обширните клинични проучвания дават убедителни доказателства за ефикасността на трицикличните антидепресанти докато ползата от SSRIs при болни с ФМ е неясна. Характерна особеност, обичайна за amitriptiline, duloxetine и milnacipran, която ги отличава от SSRIs, е тяхната способност да блокират обратното поемане на norepinephrine и serotonin. Предполага се, че този двоен механизъм на действие може да бъде включен в облекчаването на болката и други симптоми при ФМ. Има доказателства за модифицирана серотонергична и норадренергична невротрансмисия в ФМ. Доказателства за важна роля на norepinephrine при облекчаване на болката като цяло са получени от проучване при пациенти без депресия с хронична болка в гърба. Участието на двете моноаминови системи в контрола на болката има ясна невроанатомична основа. Налице е участие на norepinephrine и serotonin в посредничеството на ендогенни аналгетични механизми чрез низходящи инхибиращи пътища на болка в мозъка и гръбначния мозък. Дисфункция на тези norepinephrine и serotonin-медиирани низходящи болкови инхибиторни пътища може да доведе до повишена чувствителност към болка (хипералгезия) и дори при индуциране на болка (алодиния) и е потенциален механизъм за болка, изпитвана от пациенти с ФМ. Болните с ФМ, лекувани с антидепресанти, се чувстват облекчени от болка и други симптоми в резултат на ефекта на тези лекарства (162).

Антиепилептични средства с аналгетичен ефект $\alpha_2\delta$-лиганди - Pregabalin

Едновременно с клиничните изпитвания на SNRI при ФМ, се акцентуира върху клиничното изпитване на антиепилептични средства за лечение на хронична болка. Pregabalin има висок афинитет на свързване на $\alpha_2\delta$-рецепторите на калциевите канали на ЦНС, в резултат на което намалява инфлукса на калциеви йони в нервните окончания и нивото на невротрансмитерите глутамат и субстанция Р. Той е структурен дериват на гама-аминомаслената киселина (GABA). Не блокира натриевите канали, не е активен спрямо рецепторите за опиоидни субстанции, за серотонин и допамин.

Ефикасността на pregabalin при ФМ е доказан в две двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания - едно 14-седмично и едно 6-месечно. Прилаганите дози са 300, 450, 600 mg дневно. Ефектът е оценяван по 10-степенна VAS за болка и FIQ.

Отбелязва се редукция с 50% на ключовите симптоми при ФМ - болка, умора и безсъние при 14-седмичното проучване в доза 450 mg дневно и в 30% при 6-месечното спрямо плацебо. В статията не се посочва измерване и оценка на прага на болка, а само на средния болков скор. Той намалява с 50% след проведеното лечение. При 56% от болните се отчита добър терапевтичен отговор за 6 месеца (147).

Друго клинично проучване сравнява ефикасността на pregabalin 150 mg три пъти дневно, alprazolam 1 mg 3 пъти дневно и плацебо върху промените в съня. Pregabalin сигнификантно редуцира отклоненията във вълновата активност за 1 минута и намалява продължителността на бавновълновия сън. Pregabalin като монотерапия намалява силата на болката и повлиява промените в съня и умората - ключови симптоми при ФМ. Всичко това е свързано с повишаване на качеството на живот и общото състояние на болните (147).

Хипнотици

Безсънието е важен симптом, който нарушава комфорта на болните с ФМ. Небензодиазепиновите седативни средства zolpidem и zopiclon удължават съня, но не повлияват останалите симптоми на ФМ, поради което тяхното приложение като монотерапия е лимитирано (58). Подходящо е комбинирането с други медикаменти за повлияване на болката - трициклични антидепресанти, ibuprofen и $\alpha_2\delta$-лиганди (149).

Миорелаксанти.

Tizanidine е централен α_2-адренергичен агонист. Той се прилага при повишен мускулен тонус при множествена склероза и мозъчно-съдови инциденти. В отворено наблюдение е проследен ефектът му върху съня, болката и качеството на живот при пациенти с ФМ. Дневната доза е между 4 mg и 24 mg. Доказано е, че tizanidine намалява нивото на субстанция Р в ликвора при болни с ФМ. Медикаментът има положителен ефект върху хроничната болка. В клиничното наблюдение не се коментира ефекта на tizanidine върху броя на болезнените точки и прага на болката (149).

Baclofen (50-60 mg дневно) е лекарствено средство, което намалява повишения тонус на скелетната мускулатура, причинено от увреждане на гръбначния мозък. Той е ГАМК-агонист и намалява пресинаптично освобождаването на възбудни аминокиселини. Механизмът на действие включва хиперполаризация на асцендентните нерви и инхибиране на моносинаптичните и полисинаптичните рефлекси на ниво гръбначен мозък. Baclofen бързо и почти напълно се абсорбира в гастроинтестиналния тракт.

Максимална плазмена концентрация (Cmax 500-600 ng/ml) се достига за 2-3 часа след приема и концентрация над 200 ng/ml се поддържа до 8 часа. Около 15% от приетата доза се метаболизира в черния дроб чрез дезаминиране. Времето на полуелиминиране е 2,5 до 4 часа. Средната дневна терапевтична доза за лечение на фибромиалгия е 30 mg за период от 3 до 6 месеца.

Многоцентрово проучване за оценка на клиничната ефективност и поносимост на Baclofen при 4201 пациенти с болки в гърба е проведено в международна клиника МЕДЕМ – Санкт Петербург Baclofen в доза от 30 мг на ден (112). Резултатите показват намаление на болката в покой и през нощта 7 пъти в края на лечението, сравнено с началото. Baclofen в комбинация с други медикаменти може значително да намали времето за лечение на болките в гърба. Baclofen е с добра поносимост (112).

Опиоидните аналгетици са по-слабо ефективни по отношение на невропатната, отколкото на ноцицептивната болка. Потискат интензивността на спонтанната невропатна болка с 30%. Не са подходящи за дълготрайно лечение при пациенти с хронична болка, защото влошават депресията. Комбинирането на опиоидите с НСПВС повишава аналгезичната активност, без да повишава съществено страничните ефекти (2,3).

Dihydrocodeine tartarate е опиоиден аналгетик за лечение на хронична умерена до силна болка с бавно освобождаване. Таблетките (2 x 60 mg или 90 mg) се дозират на 12 часа и трябва да се поглъщат цели. Опиумът, източник на различни опиоидни алкалоиди (морфин, тебаин, папаверин), се добива от Papaver somniferum.

Морфин, диацетилморфин (хероин), кодеин и оксикодон са полусинтетични опиодни аналгетици (2,3).

Oxycodone и oxycodone-комбинациите са полусинтетични опиоиди, много близки до морфина. Oxycodone – използва се в клиничната практика от 1917 г. или над 75 години клиничен опит с Oxycodone. Медикаментът е комбиниран μ- и κ-рецепторен агонист, поради което е по-ефективен и с по-малко странични ефекти от морфина по отношение на невропатната болка. Оксикодон (Oxycontin) е опиоден аналгетик, производно на тебаина. Действа предимно върху κ-опиоидните рецептори (κ2b – опиоиден агонист), активният му метаболит Oxymorphone се свързва с μ-опиоидните рецептори. Свързва се κ-, μ-рецепторите в главния и гръбначния мозък; агонист на ендогенните ендорфини и енкефалини. Най-честите странични ефекти – гадене, повръщане, сънливост,

обърканост, неустойчивост (49).

Комбинацията Oxycodone/naloxon - Targin е щадяща за гастроинтестиналния тракт. Targin® е с доказани предимства в сравнение с Tramadol, Morphine, OxyCodone.

Опиоидни рецептори и техните основни функции

Рецептор	**Субтип**	**Основни функции**
delta (δ)	δ1 δ2	Аналгезия Антидепресивен ефект Модулират μ-опиоид-рецептор медиираната депресия на дихателния център
kappa (κ)	κ1 κ2 κ3	Аналгезия Антиконвулсивен ефект Депресия Миоза, Невропротективна Седация, стрес
mu (μ)	μ1 μ2 μ3	Аналгезия Миоза Еуфория Потискане на дихателния център Забавят мотилитета на гастроинтестиналния тракт
Ноцицептин рецептори	OR1	Страх Депресия

Табл. 2. Опиоидни рецептори (49)

Фиг. 4. Действие на опиоидните аналгетици

Неопиоидните аналгетици включват няколко медикамента, които са по-слабо ефективни от НСПВС. Прилагането на по-ниски дози от по-силните аналгетици има по-малко странични реакции от прилагането на високи дози от по-слабите.

Paracetamol (до 1000 mg дневно) може да се приложи при слаба болка.

Tramadol hydrochloride (50 – 400 mg дневно) има директно опиоидно (μ-рецепторен агонист) и индиректно неопиоидно, моноаминергично действие. Потиска пресинаптично обратния захват на норадреналин и активира освобождаването на серотонин. Прилага се перорално в обикновени или таблетки с бавно освобождаване и е ефективен за лечение на невропатната болка. В дневни дози 200-400 mg е еквивалентен на ibuprofen 1200-2400 mg.

Paracetamol/Tramadol (Paratramol) с дозировка 325 mg/ 37,5 mg се използва за лечение на умерена до силна болка. Съчетава свойствата на опиоиден и неопиоиден аналгетик. Дневната доза не трябва да е повече от 8 таблетки. Противопокано е приложението му заедно с МАО-инхибитори, не се препоръчва приложението му заедно с карбамазепин, алкохол и други опиодни аналгетици. С внимание трябва да се комбинира с антидепресанти, поради възможността за потискане на ЦНС. След приложение пикови плазмени концентрации се достигат след 1,8 часа за трамадол и 0,9 часа за парацетамол. Paratramol се абсорбира добре и почти напълно след перорално приложение. Средната бионаличност след еднократна употреба е 75%, а след многократна употреба може да достигне 90% .

Ефективността и поносимостта на лечението с Paracetamol/Tramadol (Paratramol) е доказано при пациенти с Low back pain в сравнително, мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано проучване при 119 пациенти, провели 10-дневно лечение с 325 mg/ 37,5 mg Paracetamol/Tramadol или 50 mg Tramadol (148).

Tramadol може да се комбинира с SNRI за по-добро повлияване на всички симптоми. Комбинираното лечение с tramadol/acetaminophen за 3 месеца демонстрира ефикасност при 75,6% в сравнение с плацебо - 55,8% (148).

Венозно приложение на ketamine при фибромиалгия. Graven-Nielsen T. и съавтори изследват ефикасността на венозен разтвор на ketamine 0,3 mg/kg за 2 лечебни периода и прекъсване от една седмица при пациенти с фибромиалгия. Изследвани са 29 болни в двойно-сляпо кръстосано плацебо-контролирано проучване. Резултатите показват наличие на ефект при 15 от 17 лекувани с ketamine във втората половина на проучването. Оценката на болката е направена с долориметрия, кожна и интрамускулна електрическа стимулация. Резултатите показват редукция на болката в покой и при движение, намаляване на локалната и дифузна болка, повишаване на болковия праг. Инфузиите с ketamine нямат отчетлив ефект върху болковия праг при електростимулация. Авторите отчитат редукция на мускулната болка и скованост в хода на лечението (50).

Sorensen J. и съавтори изследват ефикасността на венозен разтвор на ketamine 0,3 mg/kg на ден в продължение на една седмица при 11 пациенти с фибромиалгия (114). Авторите отчитат сигнификантна редукция на болката ($p<0,05$) след инфузията и на 20 и 60 минута след края на инфузията ($p<0,01$-$p<0,001$). Статистически сигнификантна разлика се установява и върху прага на болката и намаляване на броя на болезнените точки. Не се установява разлика в повлияването на мускулната скованост между ketamine и плацебо.

Noppers I. и съавтори (137) оценяват ефикасността на венозен разтвор на ketamine 0,5 mg/kg на ден при 12 пациенти с ФМ и midazolam 5 mg при 12 болни с ФМ. Оценка на болката е направена след 15 минути от края на инфузията и се установява редукция с 50% при 8 болни, лекувани с ketamine и при 3 болни, лекувани с midazolam. Няма статистически значима разлика в резултатите върху болката в края на първата и 11 седмица от лечението.

Основните НЛР при лечението с ketamine са тахиаритмии и халюцинации, които се наблюдават при приложение на по-високи дози.

Поради наличието на невроендокринни промени при ФМ, приложението на растежен хормон - somatomedin C, повлиява във висока степен болката и качеството на живот. Това доказва клиничното проучване при 50 жени с ФМ, лекувани с растежен хормон (26).

Анестетици - procain, lidocain.

Частично облекчаване на болката в тригерните точки за кратко време (2-3 месеца) се постига с локално инжектиране на 1% procain или lidocain.

НСПВС и кортикостероидите не са ефективни при ФМ. Тази неефективност се използва като диагностичен критерий в началния стадий на ФМ за изключване на други ревматични болести (197,141,47).

Ефективността на медикаментите и проучванията с тях са представени в табл. 3.

Видове медикаменти	Лечение на ФМ				Проведени проучвания
	болка	сън	умора	настроение	
Amitriptyline	+	+	+	+/-	465/4÷12 седмици
Milnacipran	+	-	+	-	125/плацебо/12 седмици
Duloxetine	+	+	+	+/-	125/плацебо/12 седмици
Moclobemid	+	+	+	-	60/плацебо/16 седмици
Pregabalin	+	+	+	Няма данни	529/плацебо/6 месеца
Tropisetron	+	+	+	+	418/плацебо/10 дни
Growth hormon	+	+	+	Няма данни	50/плацебо/ 9 месеца

Табл. 3. Сравнение на медикаментите при ФМ.

13. 2. Немедикаментозно лечение

Прилага се за повлияване на генерализираните мускулни болки и постоянната мускулна контрактура, на нарушенията в съня и общата активност на болния с много добър ефект.

13. 2. 1. Физиотерапия

13. 2. 1. 1. Масаж - има релаксиращ и аналгетичен ефект, повлиява депресивните симптоми (33,13)

13. 2. 1. 2. Мануална терапия, електро- и ултразвуково лечение. Намалява броя на болезнените точки, интензивността на болката и безсънието (11).

13. 2. 1. 3. Гимнастика

Аеробните упражнения подобряват болката, умората, промените в съня, комфорта на болния, функционалните промени при ФМ - дихателната и сърдечната функция, дермографизма, проявите от хранисмилателната система, индивидуалния усет за болка в 47% от страдащите (144). Програмите се изработват за период от 6 месеца до 2 години. За този период от време значително се подобрява качеството на живот (173,79,80).

13. 2. 1. 4. Стречинг

Ефективността се отчита за период от 3 до 9 месеца. Изработва се индивидуален режим в зависимост от степента на проявите на ФМ. Прагът на болка не се повишава сигнификантно в сравнение с началото (56).

13. 2. 1. 5. Хидротерапия, балнеотерапия

Понижава прага на болката и мускулния спазъм, премахва придружаващите прояви на депресия. Резултатите се отчитат след 12 процедури от упражнения във вода и плуване (30).

13. 2. 2. Релаксация и когнитивна терапия.

Акцентуира върху решаването на проблеми, свързани със стрес в работата и семейството, комуникацията на хората в обществото и тяхната социална заетост. Помага на болните да превъзмогнат негативните мисли за възприемането на проблемите и света около тях, да повишат прага на възприемчивостта за болка и да се упражни контрол върху нея, да се спре процеса на хронифициране на болката. С тази терапия се повлияват 38,6% от болните с висок индекс на активност, граничещ с инвалидност (169).

13. 2. 3. Акупнктура

Има аналгетичен ефект и подобрява кръвообращението в тригерните точки при 25% от болните. Препоръчва се електроакупунктура (136).

13. 2. 4. Транскутанна електрическа нервна стимулация (TENS) е неинвазивен метод за повлияване на болката. Постига се чрез електрическа стимулация на периферните

нерви с електроди, поставени на повърхността на кожата. Базира се на теорията за контрол на болката. Според нея стимулацията на големите аферентни фибри причинява инхибиция на малките ноцицептивни фибри чрез активация на инхибиторните интерневрони в substancia gelatinosa в дорзалните пътища на гръбначния мозък. TENS предизвиква отделяне на ендорфини, които потискат болката. В практиката се използват различни честоти на електрическия ток.

- високочестотна терапия (40-150 Hz, 50-100 μs продължителност на пулсовата вълна, средно-честотна интензивност),
- нискочестотна терапия (1-4 Hz, 100-400 μs продължителност на пулсовата вълна, високо-честотна интензивност),
- средна честота (1-4 Hz, 100-250 μs продължителност на пулсовата вълна, високо-честотна интензивност),
- хиперстимулация (1-4 Hz, 10-500 μs продължителност на пулсовата вълна, високо-честотна интензивност).

13. 2. 6. Изработване на правилен режим на хранене, хигиена на съня.

Стратегията на лечението при болните с ФМ трябва да изпълва критериите за повлияване на индивидуалните оплаквания на болните, особено в ранните стадии на болестта. Според здравословното състояние и качеството на живот да се избира терапия с възможност за актуализиране в хода на проследяването.

Нефармакологичното лечение може да се извърши само с активното участие на болните и трябва да се комбинира с фармакологичното лечение. Социалната помощ и психологичната дискусия с болните е важна част от осигуряването на добро качество на живот. Пациентите с ФМ трябва да бъдат стимулирани да поддържат високо качество на живот, което ще помогне за бързото социализиране.

Съвременните препоръки включват мултикомпонентна терапия за ключовите симптоми при ФМ – болка, умора, депресия и тревожност. Тя е ефективна при болните с първична и вторична ФМ, след като е съобразена с клиничните оплаквания и лечението на другото ревматично заболяване – системно, дегенеративно или възпалително-ставно. Транскраниалната магнитна стимулация помага за понижаване на психологичните фактори, болката и депресивните симптоми. Този метод води до директна стимулация на първичната моторна кора. Подобрява качеството на съня и останалите симптоми при ФМ. Този метод води до 40% подобрение на клиничните оплаквания при болните с ФМ.

Пациентите с фибромиалгия трябва да използват упражнения /аеробика, водна гимнастика/, които допълнително повлияват клиничните прояви.

Използването на алтернативна медицина все по-широко навлиза за лечение на ФМ. Това включва акупунктура, хранителен режим и добавки. Все още няма достатъчно убедителни проучвания, които да потвърдят ефективността и да оценят действието на тези методи за лечение на ФМ (119,143). При липса на лечение за ФМ, препоръките за лечение трябва да бъдат насочени към намаляване на симптомите, като целите на пациента са ясно определени. Идеалното управление на ФМ изисква активно участие на пациентите в практиките, свързани със здравето, може се съсредоточи върху нефармакологични стратегии. При фармакологично лечение е необходимо да се оцени ефикасността и профила на страничните ефекти. Тъй като средните отговори на терапията са скромни се счита, че няма „златен стандарт“ на лечението. Самоефективността, вниманието към психологическия стрес и спазването на препоръките за лечение, стратегии, които могат да бъдат допълнени от когнитивно-поведенческата терапия, оказват благоприятно влияние върху резултата. Пациентите трябва да бъдат стимулирани да развиват добри умения за справяне с проблема и да се стремят към нормален модел на живот. Тези принципи са важни при болните с вторична ФМ, като са ефективни при основната ревматична болест.

Редовната физическа активност трябва да бъде в основата на лечението и да получи най-високата степен на препоръка. Въпреки че много пациенти с ФМ използват различни допълнителни и алтернативни лекарства, при липса на доказателства, никой не може да бъде препоръчан, но приемането им от пациента трябва да се насърчава.

Идеалното лечение за ФМ е вероятно комбинация от лекарства, често в по-ниски дози, но с потенциални ползи. След започване на лечението трябва да се обърне внимание на ефикасността и на развитието на странични ефекти, много от които могат да имитират симптомите на ФМ. Умората може да се влоши от габапентиноиди, антидепресанти или аналгетици; депресията може да бъде засилена от опиоиди и канабиноиди; стомашно-чревните симптоми могат да бъдат засегнати от нестероидни противовъзпалителни средства, опиоиди и антидепресанти; нарушенията на съня могат да се влошат от опиоиди и антидепресанти. Общественото образование и социалният маркетинг помагат да се лекува ФМ и да се повиши качеството на живот.

Препоръчва се използването на доказателствена медицина на гореспоменатите методи при ФМ (Фигура 5).

Фигура 5. Терапевтичен подход при ФМ

ФМ е състояние, свързано със значителни преки и непреки разходи за здравеопазване. В Съединените щати разходите за пациент с ФМ са над 2000 щатски долара през 1997 година, 4000 щатски долара на година на пациент за Канада и Европа. Нефармакологичните терапии показват, че са ефективен и необходим компонент на лечението. Разходи за тях са три пъти по-големи от тези за фармакологичното лечение. Съпътстващите заболявания – ревматични болести, депресия, увеличават разходите и изискват внимание. Образованието и знанията на здравните специалисти са важни за по-ефективно диагностициране и лечение на болните с ФМ, свързано с ограничаване на разходите.

IV. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРИЯ ОБЗОР

Направеният литературен обзор доказва обособяването на ФМ като самостоятелна болест със своите клинични харакретистики и разнообразие на симптомите и протичането. Обосновано е многообразието на етиологичните фактори, клиничните прояви и разнообразието от медикаменти и немедикаментозни методи, използвани за лечение на ФМ. Създадени са нови критерии за диагноза на ФМ, които обхващат всички възможни клинични показатели и оплаквания на болните. През последните 10 години изследователите са насочени към задълбочено изследване на ендокринни фактори и провъзпалителни показатели, които участват в патогенезата на ФМ. Изследването е насочено към придружаваща/вторична ФМ и оценката на участието й при СЛЕ, остеоартроза и възпалителни ставни болести. Особено подчертано е оценяването на качеството на живот и състояние на депресия, тревожност, умора и работоспособност. Търсят се най-добрите медикаментозни и немедикаментозни средства за постигане на добро състояние на болните и вграждането им в работата и поддържане на социалните контакти.

Фибромиалгията е хетерогенно заболяване. Като основен патофизиологичен механизъм се приема нарушението на регулацията на болката, което води до алодиния и хипералгезия.

В световната литература липсват достатъчно клинични наблюдения и проучвания, сравнения между броя на болезнени области и точки, степента на умората, депресията и тревожността, тяхното влияние върху ежедневните дейности при болни с първична ФМ и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза. Няма данни в България за състоянието и степента на засягане на болните със СЛЕ и остеоартроза от ФМ. Няма данни за България от изследването на етиологични фактори за възникването на болестта.

Това предизвика и наложи настоящата разработка към изследване на протичането и характеристиките на болни с първична и вторична ФМ, към проучване на корелациите на болестта с възпалителни и хормонални маркери и сравнението на качеството на живот, депресия, тревожност и професионална натовареност при различни групи болни с ФМ.

V. ЦЕЛ НА РАБОТАТА

Целта на настоящото клинично изпитване е да се сравнят протичането и характеристиките на болни с първична и вторична фибромиалгия, да се проучат корелациите на болестта с възпалителни и хормонални маркери, с качеството на живот, депресия, тревожност и професионална натовареност при различни групи болни, сравнени с контролна група здрави лица.

ЗАДАЧИ:

I. Да се сравнят протичането и характеристиките на групи болни с първична и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза, спрямо контролна група здрави лица.

1. Да се анализират клиничните прояви на първичната спрямо вторичната ФМ.

2. Да се сравнят клиничните прояви – хронична болка, умора, ежедневни дейности, самообслужване, подвижност, депресия, тревожност, социална претовареност и да се оцени връзката между тях при болни с първична и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза, спрямо контролна група здрави лица.

3. Да се оцени качеството на живот при болни с първична и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза, сравнени с контролна група здрави лица.

II. Да се анализират хормоналните промени при фибромиалгия.

4. Да се оцени тиреоидния статус и честотата на тиреоидната патология при болни с първична ФМ.

5. Да се установи концентрацията на серумния кортизол и нейната корелация при болни с и без автоимунен тиреоидит и първична ФМ.

6. Да се оцени връзката на автономната невропатия при болни с различен тиреоиден статус и първична ФМ.

7. Да се оцени връзката между естрадиол, кортизол, АСТН и автономната невропатия при болни с първична ФМ.

8. Да се оцени връзката между клиничните прояви и хормоналните промени при първична ФМ

9. Да се оцени връзката между качеството на живот чрез обобщените показатели на физическо и психическо здраве и хормоналните промени при ФМ

III. Корелации с маркери на възпалението

10. Да се сравнят нивата на някои възпалителни маркери (интерлевкин-17) при болни с ФМ и здрави контроли.

11. Да се анализира връзката между наличието на тиреоиден автоимунитет и нивата на възпалителните маркери – интерлевкин-17 при болни с ФМ и здрави лица.

IV. Да се изготви алгоритъм за подход при първична и вторична ФМ въз основа на клиничните характеристики при изследваните болни в България.

V. Да се изготвят препоръки за диагноза и лечение при първична и вторична фибромиалгия.

VI. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.

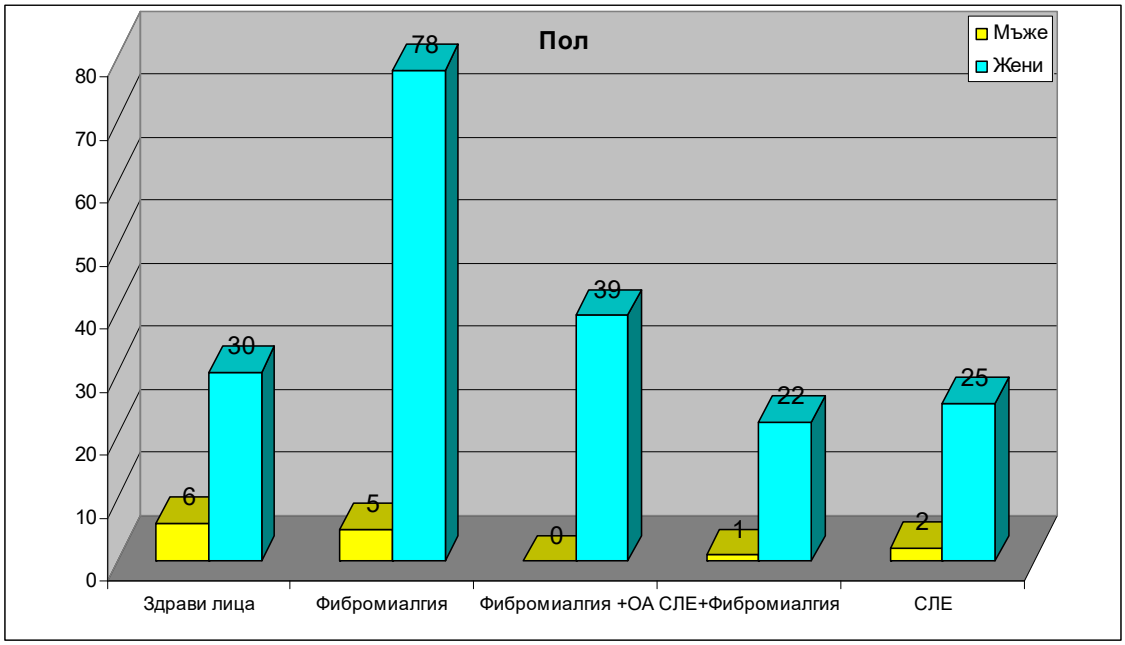
1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ:

Настоящото проучване е проспективно и е извършено в Клиника по Ревматология на УМБАЛ «Св. Иван Рилски» и Медицински център «Фокус 5» за периода септември 2013 – септември 2017 година. Изследвани се амбулаторно и стационарно болни. Те са разделени в 4 групи и 1 контролна група здрави лица.

Направи се анамнестично проучване на протичането на заболяването:

- разпределение по пол,
- средна възраст на болните,
- възраст на поява на първите симптоми,
- продължителност на заболяването,
- образование на болните,
- възможни етиологични фактори за възникването на заболяването.

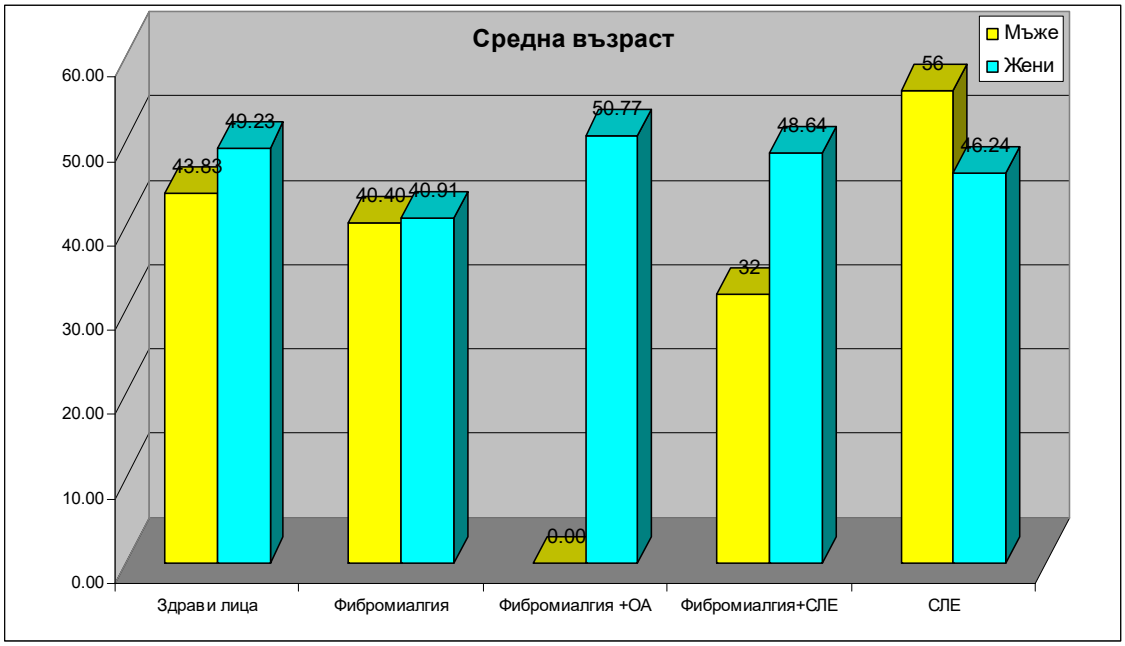
Разпределението по пол на всички болни, сравнени със здрави лица, е представено на граф. 1. Във всички групи преобладават жените, сравнени с мъжете със статистически достоверна разлика ($p<0,05$).



Граф. 1. Разпределение на болните по пол от всички групи и здравите лица

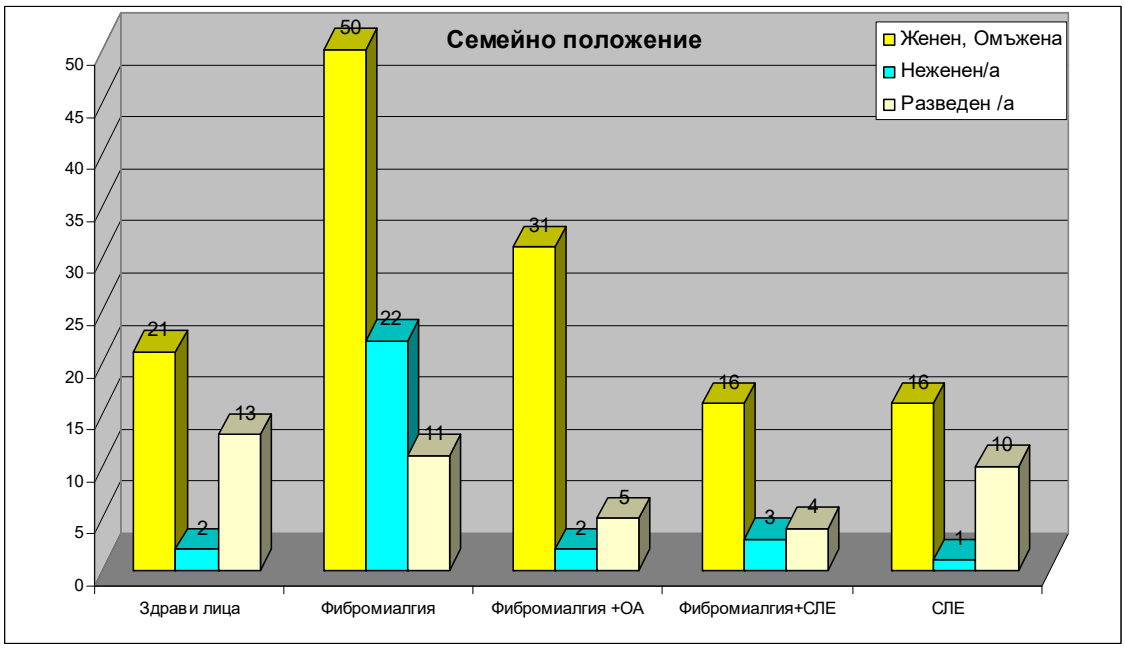
Разпределението по средна възраст на болните от всички групи и здравите лица е

представено на граф. 2.



Граф. 2. Разпределение по средна възраст на болните от всички групи и здравите лица (p<0,05 за ОА спрямо другите групи, p>0,05 между всички останали групи).

Разпределението по семейно положение на болните и здравите лица е представено на граф. 3 (p>0,05).

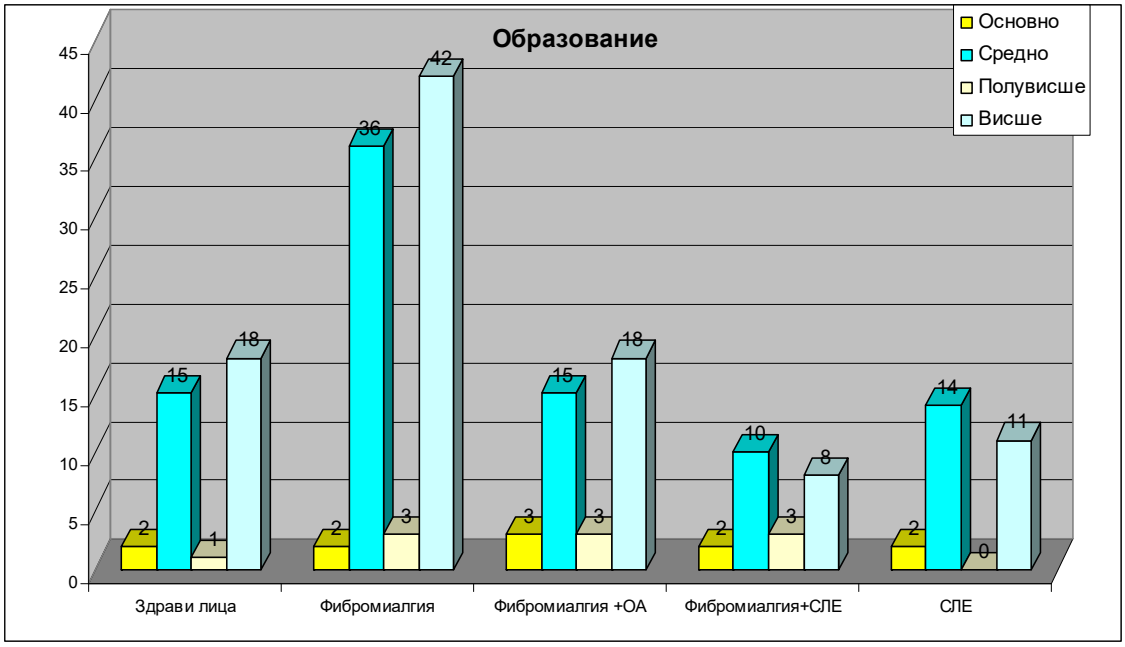


Граф. 3. Разпределение по семейно положение на болните и здравите лица

С достоверна разлика е броят на болните – женен/омъжена спрямо несемейни и разведени лица (p>0,05). Семейни са 50 (60,2%) болни с първична ФМ, 31 (81,6%)

болни с вторична ФМ при остеоартроза, 16 (69,6%) болни с вторична ФМ при СЛЕ, 16 (59,3%) болни със СЛЕ и 21 (58,3%) здрави лица. Несемейни са 22 (26,5%) болни с първична ФМ, 2 (5,2%) болни с вторична ФМ при остеоартроза, 3 (13%) болни с вторична ФМ при СЛЕ, 1 (3,7%) болни със СЛЕ и 2 (5,6%) здрави лица. Разведени са 11 (13,3%) болни с първична ФМ, 5 (13,2%) болни с вторична ФМ при остеоартроза, 4 (17,4%) болни с вторична ФМ при СЛЕ, 10 (37%) болни със СЛЕ и 13 (36,1%) здрави лица.

Разпределението на болните и здравите лица по образование е представено на граф. 4 (p>0,05).

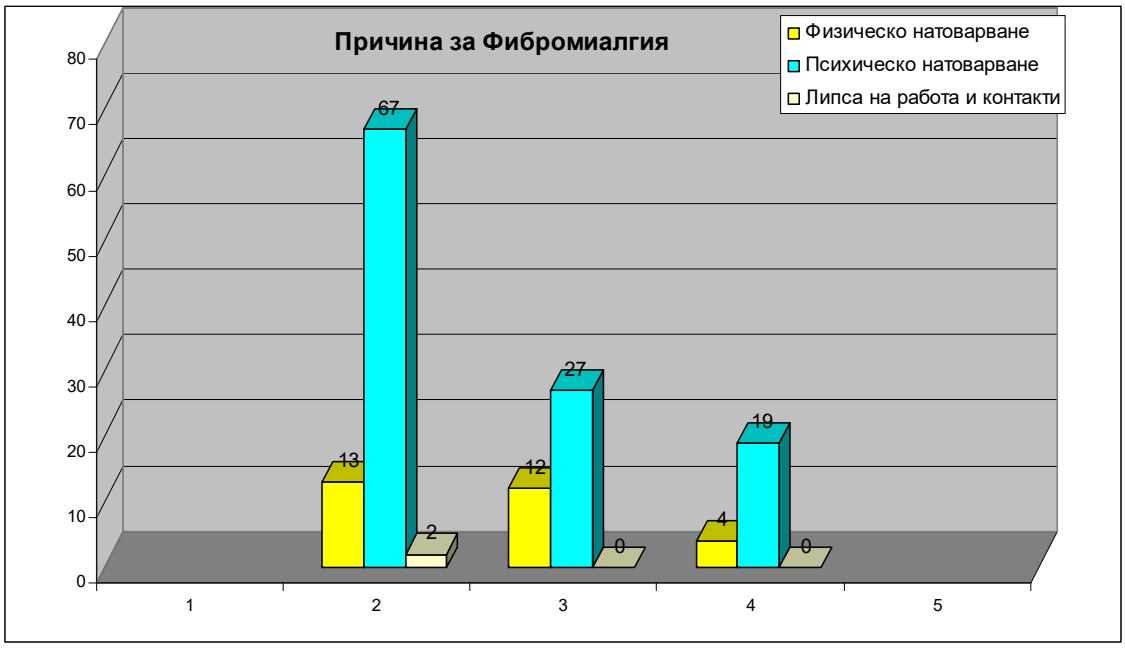


Граф. 4. Образование на болните от терапевтични групи и здравите лица.

Няма статистически достоверна разлика между болните от отделните групи (фибромиалгия, фибромиалгия+ОА, фибромиалгия+СЛЕ, СЛЕ) и здравите лица по демографски характеристики (p<0,05 за ОА спрямо другите групи) и разпределение по образование (p>0,05).

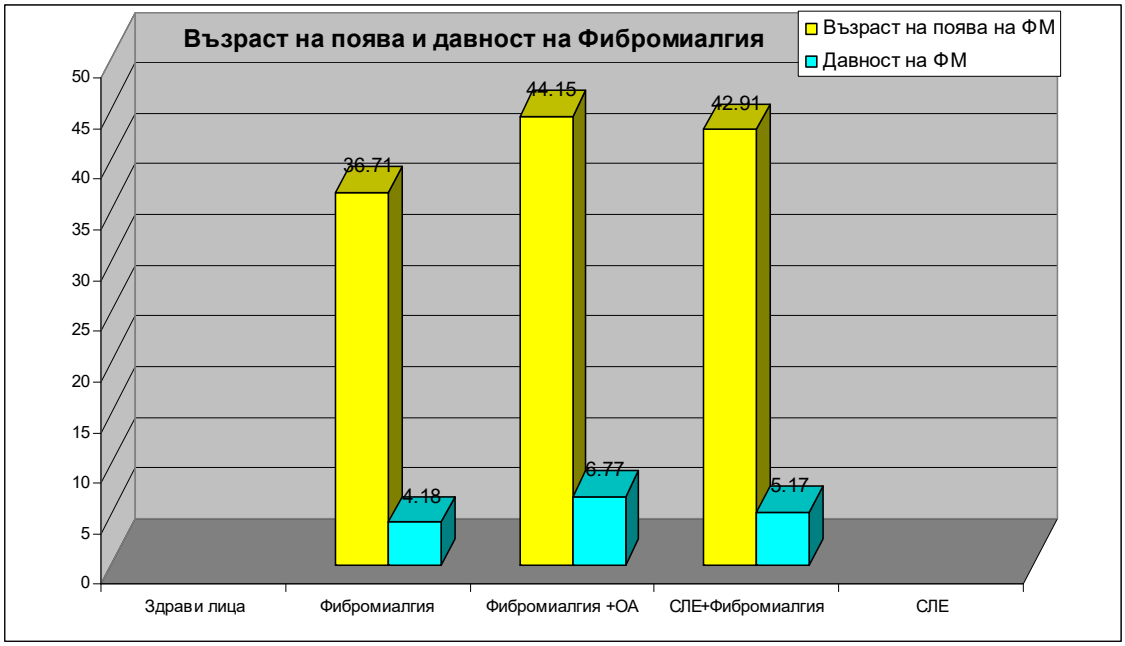
Разпределението на болните по етиологични причини за ФМ е с достоверна разлика (p<0,05) между отделните причини, но няма достоверна разлика в групите болни (p>0,05). Резултатите са представени на граф. 5. Физическото натоварване е изтъкнато като причина за ФМ от 13 болни с първична фибромиалгия, от 12 – с вторична фибромиалгия при остеоартроза, от 4 – с вторична фибромиалгия при СЛЕ, общо 29

болни. Водеща причина е психическото натоварване и е посочено от 68 болни с първична фибромиалгия, от 27 – с вторична фибромиалгия при остеоартроза, от 19 – с вторична фибромиалгия при СЛЕ; общо 113 болни. Липсата на работа е посочен като причина за ФМ само при 2 болни с първична фибромиалгия.



Граф. 5. Разпределение на болните по етиологични причини за ФМ от всички групи (2-ФМ, 3–ФМ+ОА, 4-ФМ+СЛЕ)

На граф. 6 е представена средната възраст и давността на поява на фибромиалгия в трите групи болни с ФМ. Давността на поява на ФМ в групата болни с първична ФМ е 4,18 години, на болните с ФМ+ОА е 6,77 години, на болните със СЛЕ+ФМ е 5,17 години. Най-ниска е средната възраст на поява на фибромиалгия на болните с първична ФМ – 36,71 години със статистически достоверна разлика ($p<0,05$) спрямо болните с ОА+ФМ и СЛЕ+ФМ, в групата с ОА+ФМ – 44,15 години, в групата със СЛЕ+ФМ е 42,01 години.



Граф. 6. Възраст на поява и давност на ФМ

Демографските показатели, разпределението по причини за фибромиалгия и образованието на всички групи болни и здравите лица са предтавени на табл. Обобщените характеристики за всички групи са представени на табл. 5.

1. 1. Група болни с първична фибромиалгия

Характеристиките на болните от тази група са представени на табл. 4. Продължителността на болестта е от 1 до 20 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 20 до 64 години (табл. 4).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	83
Брой / % жени	78; 94%
Брой/ % мъже	5; 6%
Възраст (год.), средна± SD (стандартно отклонение) ранг	40,68±11,15
Продължителност на ФМ	4,2±3,2
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	36,53±10,32

Табл. 4. Демографски характеристики на болните с първична фибромиалгия

Група болни	С първична фибромиалгия	С вторична фибромиалгия при остеоартроза	С вторична фибромиалгия при СЛЕ	Със СЛЕ без фибромиалгия	здрави лица
Демографски характеристики					
Брой болни	83	39	23	27	36
Брой / % жени	78; 94%	39; 100%	22; 95,7%	25; 92,6%	30; 83,3%
Брой/ % мъже	5; 6%	0; 0%	1; 4,3%	2; 7,4%	6; 16,7%
Възраст (год.), средна± SD (стандартно отклонение) ранг	40,68±11,15	50,77±10,73	47,9 ±8,86	46,96±11,7	46,53±9,9
Продължителност на ФМ	4,2±3,2	7±4,9	5,17±3,38	няма	няма
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	36,53±10,32	43,2±10,0	42,9±7,58	няма	няма
Причина за ФМ					
Психическо натоварване	81.9	69.2	82,6	-	-
Физическо натоварване	15.7	30.8	17,4	-	-
Липса на работа	2.4	0	0	-	-
Общо	100	100	100	-	-
Образование					
Основно	2	3	2	2	2
Средно	36	15	10	14	15
Висше	42	18	8	8	18
Полувисше	3	3	3	0	1

Табл. 5. Характеристики на болните с първична и вторична ФМ

Най-честата причина за развитие на ФМ според болните са психологически проблеми, последвано от физическо натоварване и липса на работа. В тази група са най-много болните, които изтъкват психическото натоварване като етиологична причина за ФМ (табл. 6). По тази етиологична причина в групата разликата е сигнификантна, сравнена с другите причини ($p<0,05$).

Причина за ФМ	Честота	Процент
Психическо натоварване	68	81,9
Физическо натоварване	13	15,7
Липса на работа	2	2,4
Общо	83	100

Табл. 6. Етиологични причини за ФМ при болните с първична фибромиалгия

1.2. Група болни с вторична фибромиалгия при остеоартроза

Болните с остеоартроза са оценени в момента на прегледа със спондилартроза и/или гонартроза без сериозни ограничения във функционалния капацитет по представени рентгенографии и ревматологичен преглед. Демографските характеристики на болните от тази група са представени на табл. 6. Продължителността на болестта е от 1 до 26 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 20 до 65 години. Те не се различават статистически сигнификантно от характеристиките на останалите терапевтични групи ($p>0,05$).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	39
Брой / % жени	39; 100%
Брой/ % мъже	0; 0%
Възраст (год.), средна ± SD (стандартно отклонение) ранг	50,77±10,73
Продължителност на ФМ	7±4,9
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	43,2±10,0

Табл. 7. Демографски характеристики на болните с вторична фибромиалгия при остеоартроза

Разпределението според причините за развитие на ФМ в групата е представено табл. 8. На първо място са психологическите проблеми, последвани от физическо натоварване и липса на работа.

Причина за ФМ	Честота	Процент
Психическо натоварване	27	69,2
Физическо натоварване	12	30,8
Липса на работа	0	0
Общо	37	100

Табл. 8. Етиологични причини за ФМ при болните с вторична фибромиалгия при остеоартроза

1. 3. Група болни с вторична фибромиалгия при СЛЕ

Демографските характеристики на болните от тази група са представени на табл. 9. Продължителността на болестта е от 1 до 12 години. Възрастта на поява на ФМ варира от 22 до 55 години (табл. 9).

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	23
Брой / % жени	22; 95,7%
Брой/ % мъже	1; 4,3%
Възраст (год.), mean± SD (стандартно отклонение) ранг	47,9 ±8,86
Продължителност на ФМ	5,17±3,38
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	42,9±7,58

Табл. 9. Демографски характеристики на болните с вторична фибромиалгия при СЛЕ

Етиологичните причини са представени на табл. 10. Като основна причина за развитие на ФМ - психологически проблеми и стрес съобщават 19 болни, 4 болни изтъкват физическото натоварване, никой не посочва липса на работа.

Етиологични причини	Честота	Процент
Психическо натоварване	19	82,6
Физическо натоварване	4	17,4
Липса на работа	0	0
Общо	23	100

Табл. 10. Етиологични причини за ФМ при болните с вторична фибромиалгия при СЛЕ

1. 4. Група болни със СЛЕ без фибромиалгия

Демографски характеристики на болните от тази група са представени на табл. 11

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	27
Брой / % жени	25; 92,6%
Брой/ % мъже	2; 7,4%
Възраст (год.), mean± SD (стандартно отклонение) ранг	46,96±11,7

Табл. 11. Демографски характеристики на болните със СЛЕ без фибромиалгия

Демографските характеристики не се различават съществено от тези на болните с фибромиалгия (p>0,05).

Образованието на болните със СЛЕ без фибромиалгия е представено на табл. 11.

Образование	Честота	Процент
Основно	2	7,4
Средно	14	51,85
Висше	11	40,75
Общо	27	100

Табл. 12. Образование на болните със СЛЕ без фибромиалгия

1. 5. Група здрави лица

Демографски характеристики на здравите лица са представени на табл. 13.

Демографски характеристики	Стойности
Брой	36
Брой / % жени	30; 83,3%
Брой/ % мъже	6; 16,7%
Възраст (год.), mean± SD (стандартно отклонение) ранг	46,53±9,9

Табл. 13. Демографски характеристики на здравите лица

Демографските характеристики не се различават съществено от тези на болните с фибромиалгия (p>0,05).

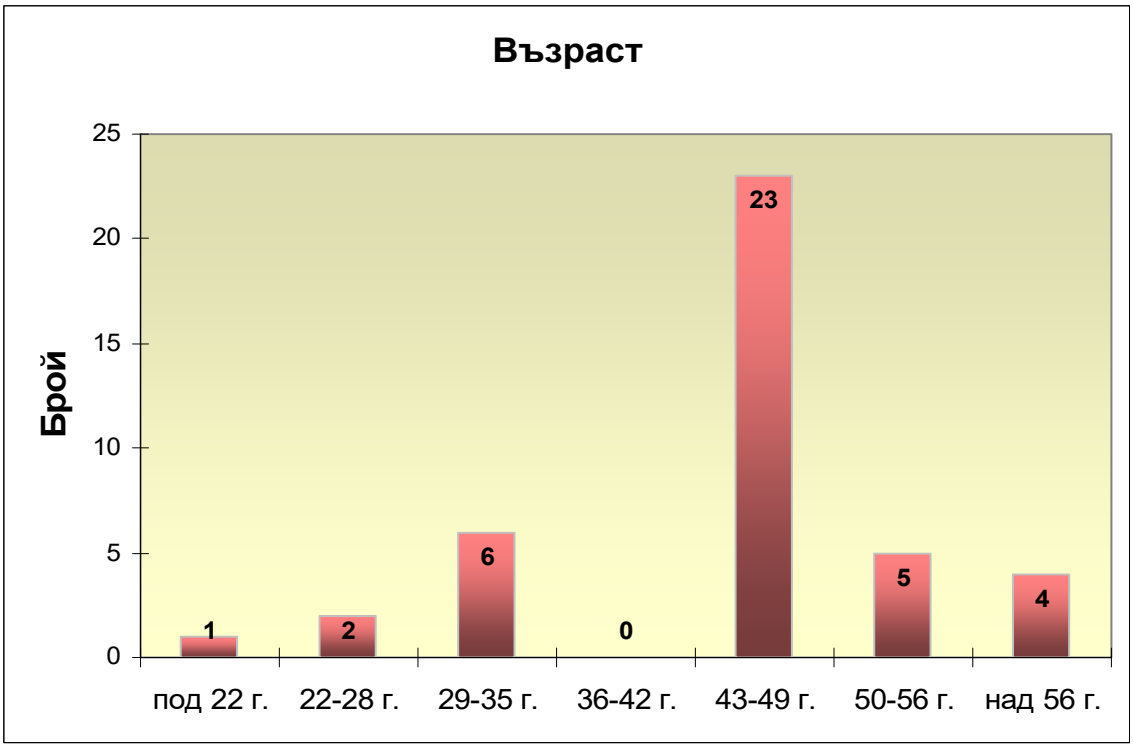
Образованието на здравите лица е представено на табл. 14.

Образование	Честота	Процент
Основно	2	5,5
Средно	15	41,7
Полувисше	1	2,8
Висше	18	50
Общо	36	51,85

Табл. 14. Образование на здравите лица

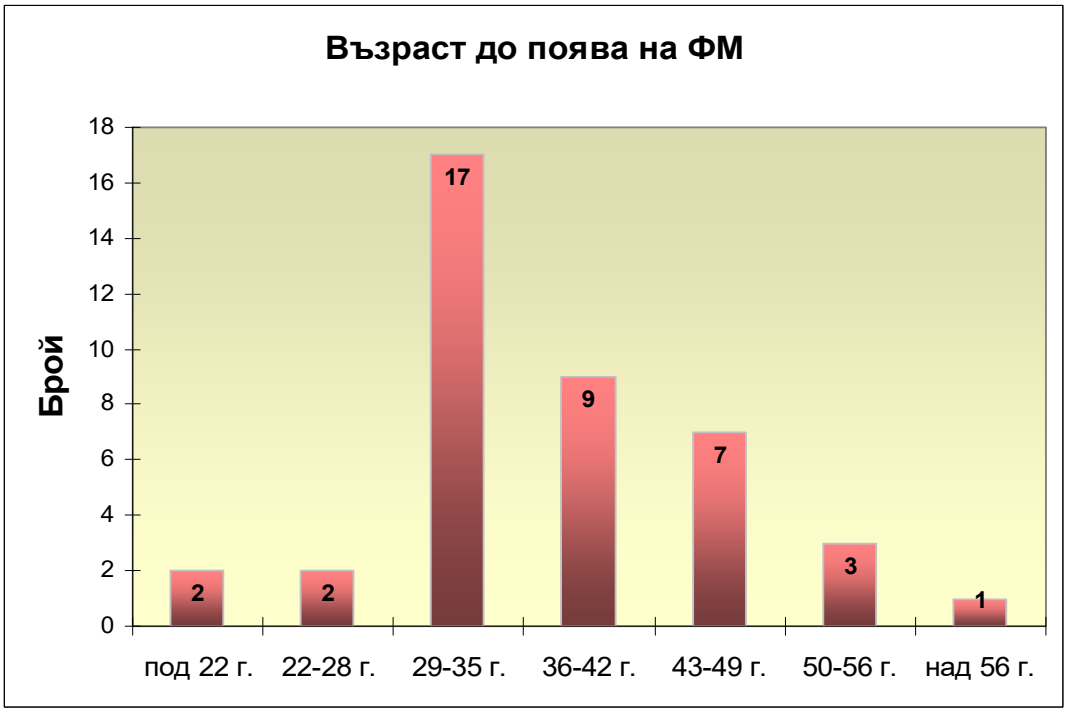
1.6. Група болни с първична фибромиалгия, която участва в изследването на хормоналния статус, функцията на автономната нервна система и клиничната картина В група болни с първична фибромиалгия е направено изследване на хормони на щитовидната жлеза и кортизол, автономна дисфункция и връзка с фибромиалгията. Фибромиалгията е диагностицирана въз основа на критериите на Американския колеж по ревматология 1990 и 2010/2011 г. Включени са 41 жени на средна възраст 46.1±10.5 години. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. От болните 53,5% (23) са жени в менопауза, нито една от тях не приема хормонално-заместителна

терапия. Разпределението на болните по възраст е представено на граф. 7.



Граф. 7. Разпределение на болните по възраст.

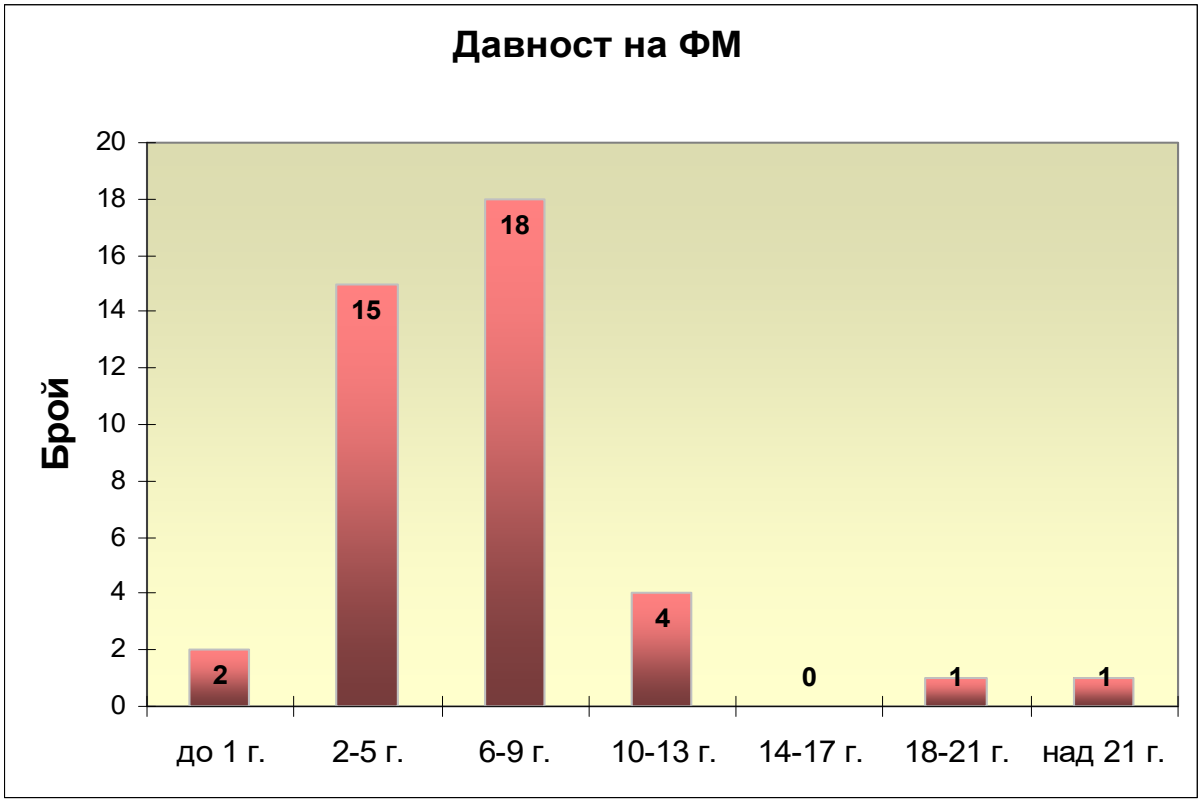
Разпределението на болните по възраст на поява на ФМ е представено на граф. 8. Най-много са болните във възрастта 29-35 години, когато се появява ФМ – те са 17 болни, последвани от възрастовата група 36-42 години – 9 болни.



Граф. 8. Разпределение на болните по възраст на поява на ФМ

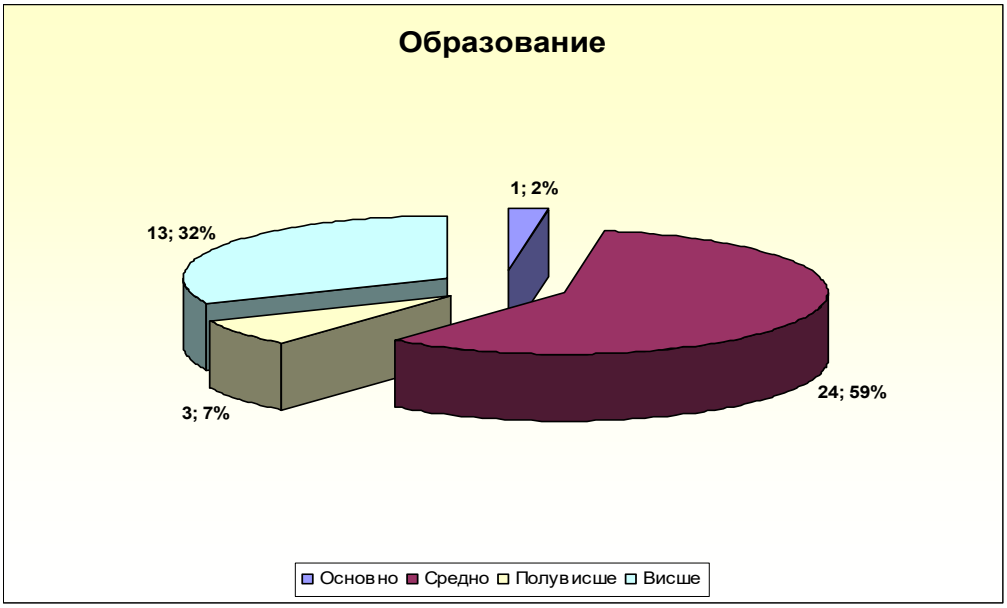
При 18 жени давността на фибромиалгията е в диапазон 6-9 години, при 15 жени – между 2-5 години, при 4 – между 10-13 години, при 2 жени – до 1 години и по 1 жена в диапазон 18-21 г и повече от 21 години. Разпределението на болните по давност на ФМ е представено на граф. 9.

Като причина за фибромиалгия 21 жени (51%) посочват психическото натоварване и стрес, 19 жени (46%) посочват физическото натоварване, само 1 жена – липсата на работа. От участващите 30 жени (73%) са омъжени.



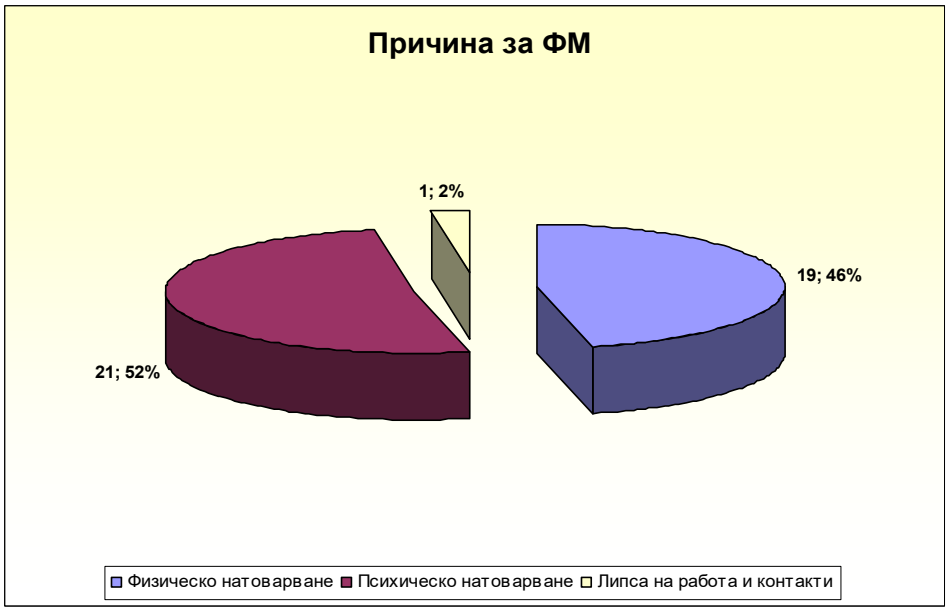
Граф. 9. Разпределение на болните по давност на ФМ

Разпределението на болните по образование е представено на граф. 10. Най-много са болните с основно образование – 24 (59%), последвани от жените с висше образование – 13 (32%).



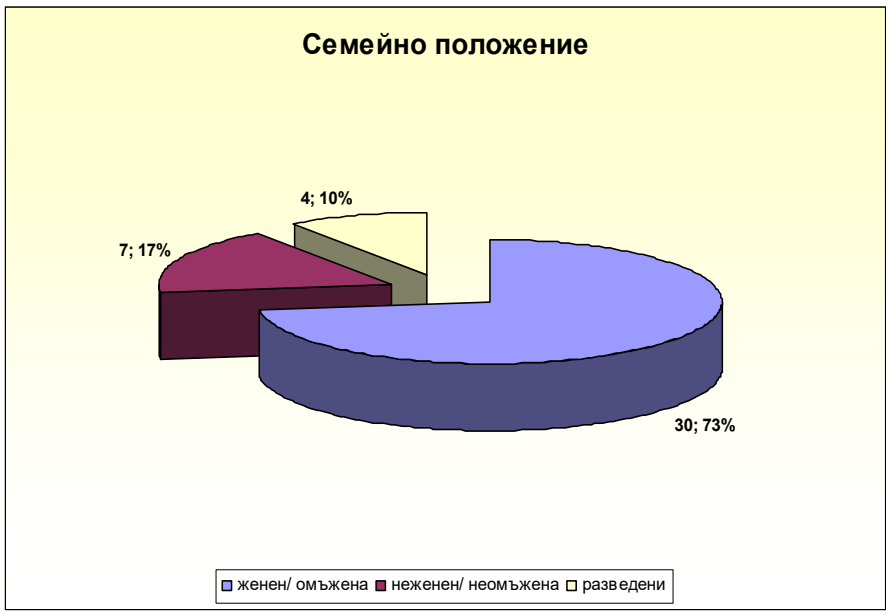
Граф. 10. Разпределение на болните по образование

Разпределението на болните според причината за възникване на фибромиалгия е представено на граф. 11. Като причина за фибромиалгия 21 жени (51%) посочват психическото натоварване и стрес, 19 жени (46%) посочват физическото натоварване, само 1 жена – липсата на работа.



Граф. 11. Разпределение на болните според причината за възникване на фибромиалгия

От участващите 30 жени (73%) са омъжени, 7 са неомъжени (17%), 4 са разведени (10%) (граф. 12)



Граф.12. Разпределение на болните според семейното положение

1.7. Група болни с фибромиалгия, която участва в изследването на IL17

В изследването участват 43 жени с фибромиалгия на средна възраст 46,1±10,5 години. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. Двадесет и три жени (53,5%) са в менопауза, нито една от тях не приема хормонално-заместителна терапия.

1.8. Група болни с първична фибромиалгия, която участва в изследването на тригеминални рефлекси.

Двадесет здрави доброволци (5 жени и 15 мъже, средна възраст 32,02 ± 6,6 години) са използвани за сравнение при мигателен, масетерен-инхибиторен, а 32 здрави доброволци (17 жени и 15 мъже, средна възраст 36,5 ±12,2 години) са използвани за тригемино-цервикален рефлекс= Изследвани са 50 болни (36 жени и 14 мъже, на средна възраст 42,02 ± 13,39 години) с хронично тензионно главоболие (ХТГ). Главоболието е двустранно (при 21 болни) или двустранно с преобладаваща страна (при 29 болни). Изследвани са 10 болни (10 жени, на средна възраст 48,33 ± 13,07 години) с първична фибромиалгия и 14 болни (11 жени и 3 мъже, на средна възраст 45,5 ± 14,9 години) с лека и умерена степен на депресия по скалата на Zung.

Използваните методи за оценка на болните и здравите лица са представени в табл. 15.

2. 1. Анамнеза и преглед на болните/ здравите лица.
- когнитивни симптоми
- други симптоми
2. 2. Измерване на прага на болката в 18 болезнени точки – - среден праг на болка - брой болезнени точки
2. 3. Оценка на фибромиалгията по критериите от 2010/2011 година
- дифузна болка в 19 области от човешкото тяло
- умора
- неосвежаваща почивка
- сума на оценка на умора, неосвежаваща почивка, когнитивни и други симптоми
2. 4. Оценка на умората чрез въпросници
- FSS - Fatigue Severity Scale
- MFIS - Modified Fatigue Impact Scale
2.5. Оценка на влиянието на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ
- FIQ – физикална част
- FIQ – общи симптоми
- FIQ – социална част
2.6. Оценка на качеството на живот на болните с ФМ и здравите лица с SF-36
2.7. Оценка на ежедневните дейности с EuroQol - 5D-3L
2.8. Оценка на тревожност и депресия с въпросник HADS
2.9. Оценка на депресия с въпросник на ZUNG
2.10. Оценка на депресия с въпросник на Von Zerssen
2.11. Оценка на социалната претовареност
2.12. Оценка на общото състояние по VAS скала
2.13. Изследване на хормони на щитовидната жлеза, кортизол, естрадиол при група болни с първична фибромиалгия
2.14. Изследване на концентрацията на IL-17 при група болни с фибромиалгия
2.15.Оценка на болестната активност на СЛЕ със скалата SLEDAI
2.16. ЕМГ изследване на тригеминални рефлекси при част от болните с първична ФМ
2.17. Статистически методи

Табл. 15. Методи за изследване на болните с ФМ и здравите лица

ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ:

2. 1. Анамнеза и преглед на болните.

При анамнезата на болния се обърна специално внимание на давността на ФМ, началото на възникване на заболяването, наличието на етиологични фактори за възникване на ФМ, социалната заетост, семейно положение и образованието на болния. Болните със СЛЕ са разпитани за клиничните прояви на болестта, оценена е активността на болестта в момента на прегледа със скалата SLEDAI. Болните с остеоартроза са разпитани за наличието на болка в коленни и тазобедрени стави, гръбначен стълб. По време на прегледа се оцени, че ФМ е водеща и наличието на остеоартроза е доказана с рентгенографии на коленни стави и/или гръбначен стълб. Направи се пълен ревматологичен преглед при всички болни за оценка на клиничната активност на остеоартрозата и СЛЕ.

2. 2. Измерване на прага на болката в 11 от 18 болезнени точки.

Измери се прага на болка във всички болезнени точки с долориметрия в kg/cm^2 с долориметър на Fisher. Оцени се с точна цифра стойността на прага на болката и се установи броя на болезнените точки. Единственият обективен метод за оценка на болката се извършва с долориметър на Fisher. Той представлява уред за измерване на налягането в болезнените точки в kg/cm^2 с накрайник с площ $1cm^2$, производител Wagner instruments, USA. Скалата на уреда е до 10 kg. Натискът се упражнява с налягане 1 kg/cm^2 за секунда. Болният отбелязва момента, в който натискът прерастне в усещане за болка (фиг. 6).

Фиг. 6. Долориметър на Fisher.

В резултатите и таблиците номерата на оценените болезнени точки са както следва:

1. Оксипитална област Л
2. Оксипитална област Д
3. Шиен отдел C_5-C_7 Л
4. Шиен отдел C_5-C_7 Д
5. Мускулус супраспинатус Л
6. Мускулус супраспинатус Д
7. Втора костохондрална става Л
8. Втора костохондрална става Д
9. Мускулус трапециус Л
10. Мускулус трапециус Д
11. Латерален епикондил Л
12. Латерален епикондил Д
13. Голям трохантер Л
14. Голям трохантер Д
15. Глутеус Л
16. Глутеус Д
17. Коляно Л
18. Коляно Д

2. 3. Оценка на фибромиалгията по критериите от 2010/2011 година чрез въпроси към болния

- дифузна болка в 19 области от човешкото тяло
- умора
- неосвежаваща почивка
- когнитивни симптоми
- други симптоми
- сума на оценката от умора, неосвежаваща почивка, когнитивни и други симптоми

2.4. Оценка на умората.

Умората се оцени по скала за умора (FSS - Fatigue Severity Scale) (Приложение 1) и модифицирана скала за умора (MFIS - Modified Fatigue Impact Scale), (Приложение 2). Модифицираната скала за умора се състои от физикална, когнитивна и психосоциална подскала. Зададени са 21 въпроси, оценявани с точки от болните. Тези въпроси служат за оценка на промяната във физическата активност, когнитивните функции и социалните контакти.

2.5. Оценка на влиянието на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ чрез въпросник FIQ (Приложение 3).

Включва въпроси за самостоятелен отговор. Измерва физическата функция на болните, състоянието на работа на болните – отсъствие от работа, трудност при работата, депресия, тревожност, болка, скованост, умора, благополучие през изминалата седмица. Разработеният въпросник се опитва да улови общия спектър от

проблеми и да насочи към същността и лечението на ФМ. Версията от 2009 г включва 21 въпроса, разделение в 3 подскали – физическа функция – 9 въпроса, общо състояние – 2 въпроса, други симптоми – 10 въпроса.

2.6. Оценка на качеството на живот на болните с ФМ и здравите лица с SF-36

SF-36 е въпросник за оценка на качеството на живот, физическата и психическа функция. Оценката от 0 до 100% показва, че 0% е най-лошото здраве, а 100% е най-доброто здраве. В такъв случай по-високите стойности на скалата съответстват на по-добро качество на живот.

SF-36 се състои от 8 подскали, изследващи различни сфери на живота. Чрез тази скала авторите дават възможност за сравнение на оценките от различните подскали с нормата за общата популация, която има средна стойност 50 със стандартно отклонение 10. Резултатите могат да бъдат трансформирани и по скалата от 0 до 100, като оценка по-близка до 100 означава по-добро качество на живот. Използването на базираните на нормата резултати (Norm-Based Scores – NBS) има редица предимства - по-лесна интерпретация, възможност за изчисляване на два обобщени показателя за физическо и психическо здраве, сравняване на оценките с други популации и др. (Приложение 4).

2.7. Оценка на ежедневните дейности с EuroQol - 5D-3L (Приложение 5)**.**

Той е въпросник за изследване на здравното състояние. Отговаря се на въпроси, свързани с подвижност, самообслужване, обичайни ежедневни дейности, болка/дискомфорт, тревожност/ депресия.

2.8. Оценка на тревожност и депресия с въпросник HADS (Приложение 6)**.**

HADS (Snaith & Zigmond, 1994) е самооценъчен въпросник, развит за определяне на тревожни и депресивни състояния. Той е развит за прилагане в непсихиатрични организации и не отчита симптомите, от които могат да страдат само хората с психично заболяване, като физическа болка и загуба на телесна маса. Пациентите са помолени да изберат един отговор от четири, предложени за всеки въпрос. Те трябва да отговорят спонтанно и да получат инструкции да не мислят прекалено дълго за отговорите си. Точките на всеки отговор са дадени в дясната колонка. Въпросите с нечетни номера (1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13) са свързани с тревожността, а въпросите с четни номера (2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14) са свързани с депресията. Оценяване: събират се отделно точките на „Т“-тата (въпросите за тревожност и отделно точките на „Д“-тата (въпросите за депресия). Нормите за нивото на тревожност и депресия са:

0-7 – нормално, 8-10 – слабо изразен, 11-14 – средно изразен, 15-21 – сериозно изразен.

2.9. Оценка на депресия с въпросник на ZUNG (Приложение 7)**.**

Тестът е разработка на У. Зунг (205). Служи за откриване и количествена оценка на депресивни състояния и за динамично проследяване на изменението им. Твърденията изразяват симптоми, преживявания, оплаквания от депресивно естество. Задачата на изследваните е да се определи честотата на проявлението на съответния феномен през последните 7 дни. Това става по скалата:

(1). Никога или много рядко

(2). Понякога

(3). Често

(4). Винаги или много често

Резултат от диагностиката - сумата от оценките по всички въпроси. Оценката се прави по следната скала:

По-малко от 40 точки - няма депресивно състояние,

от 41 до 47 точки - леки депресии,

от 48 до 55 точки - умерени депресивни състояния,

повече от 55 точки - тежки депресивни състояния

2.10. Оценка на депресия с въпросник на Von Zerssen (Приложение 8)**.**

Скалата включва двойки прилагателни, които означават противоположни състояния. Необходимо е да се отбележи с хикс (X) в кутийката вдясно прилагателното, което най-добре отговаря на сегашно състояние на пациента. Не трябва да се мисли дълго. Избира се онова прилагателно от двойката, което в по-голяма степен или по-често може да се отнесете към човека през последната една седмица (по-скоро едното или по-скоро другото; кое от тях е доминиращо или преобладава напоследък).

Резултати: От 0 до 6 точки – вашето състояние може да се квалифицира като хипертимия, т.е. необичайно приповдигнато настроение и свръхактивност. Това състояние (особено когато не е провокирано от позитивно събитие с голяма значимост за индивида или когато е прекалено продължително) понякога може да създава проблеми на индивида и на околните и да се развие до състояние с клинична значимост.

От 7 до 16 точки – състоянието ви може да се квалифицира като нормотимия, т.е. нормално настроение и активност (или отсътвие на депресия).

От 17 до 26 точки – състоянието ви може да се квалифицира като състояние на загриженост с развиване на депресивна реакция. Обикновено такова състояние предизвикват негативни събития в ежедневието, които често се обозначават като „ежедневен стрес“.

От 27 до 41 точки – състоянието може да се определи като „невротична депресия“, т.е. невроза с депресивен облик. Препоръчително е да се обърнете за консултация със специалист за по-детайлна оценка на състоянието ви.

От 42 до 56 точки – имате изразена депресия и в този случай настоятелно се препоръчва специализирана помощ.

2. 11. Оценка на социалната претовареност (Приложение 9)**.**

2. 12. Оценка на общото състояние по VAS скала. Използва се 10 мм скала за оценка на степента на болката. Началото на скалата е 0 мм и отговаря на най-добро състояние, 100 мм или 10 см отговаря на най-лошо състояние.

2. 13. Изследване на хормони на щитовидната жлеза, кортизол, естрадиол при група болни с първична фибромиалгия

2. 13. 1. Изследване на концентрацията на TSH, TSH-R Ab, ACTH, Estradiol, Cortisol при болни с първична фибромиалгия и здрави контроли. Използвани са китове за изследване на серум на Roche Diagnostics, за изследване на cortisol се използва серум и урина. Изследването е направено по проект „Грант 2015” на Медицински университет-София.

2. 13. 2. Ехографско изследване на щитовидната жлеза с апарат при група болни с първична фибромиалгия. Оценени са размерите на щитовидната жлеза, наличие на дифузни и огнищни промени. Всички ехографски прегледи са проведени от един изследовател.

2. 13. 3. Изследване на автономната нервна система с помощта на апарат CARDIOSYS EXTRA, който дава възможност за мониторинг и запис на 12-канално ЕКГ с последващ спектрален анализ (вариабилност на сърдечната честота, вариабилност на QT-интервала, QT-дисперсия), както и за провеждане на тестовете на Ewing, изследващи сърдечно-съдовата автономна нервна функция при болни с първична ФМ и здрави контроли.

2. 14. Изследване на концентрацията на IL-17 при група болни с първична

фибромиалгия/ ФМ+ОА. Изследването е направено по проект „Грант 2016” на Медицински университет-София.

2.15. Оценка на болестната активност на СЛЕ със скалата SLEDAI

Изследвани са СУЕ, С-реактивен протеин, фибриноген, пълна кръвна картина, биохимични изследвания, имунология - АНА-скриниг, двойноверижнаДНК, стойности на комплемента С3 и С4 при болните със СЛЕ.

2. 16. ЕМГ изследване на тригеминални рефлекси при част от болните с първична ФМ

Мигателният рефлекс е предизвикан чрез повърхностни електроди, разположени на разстояние 2 cm около изхода на n. supraorbitalis на повърхността на черепа и електростимулация с продължителност на стимула 0,5 ms. Десет последователни стимула са подавани от страната с преобладаваща болка или от дясната страна при двустранно хронично тензионно главоболие и от дясната страна при здравите контроли, при болните с ФМ и депресия. Отвеждано е с повърхностни електроди двустранно по срединната линия на долния клепач и на гърба на носа. За предотвратяване на хабитуацията отделните стимули са подавани през интервали най-малко 40 s. Полученият сигнал е амплифициран, ректифициран и усреднен. Параметрите латенция (ms) и площ (mV*ms) на R1 и R2 са отчетени при интензитет 1,5 пъти рефлексния праг.

Масетерният инхибиторен рефлекс е отведен от m. masseter двустранно с повърхностни електроди, като пациентите са инструктирани да стискат зъбите си колкото е възможно най-силно до достигане на пълен интерферентен електромиографски патерн. Електростимулация с продължителност на стимула 0,2 ms се извърши с повърхностен електрод върху commissura labialis. Интензитетът на стимула е 2,5 пъти над рефлексния праг. Латентното време и продължителността на супресорните периоди са измервани от пресечната точка на ректифицирания и усреднен сигнал и линията, показваща 80% от основната активност. Оценени са следните параметри - латенция и продължителност на двата супресорни периода в ms. Тригемино-цервикалния рефлекс е отвеждан двустранно от m. sternocleidomastoideus в покой с повърхностни електроди, поставени на 3 см разстояние по дължината на мускула. Електростимулация с продължителност 0,2 ms е прилагана последователно двустранно върху n. supraorbitalis. Интензитетът на стимулация е 1,5 пъти над рефлексния праг, възприемано от изследваните като силно, но не болезнено усещане

(около 40-60 mA). Оценени са следните параметри - латенция (ms), продължителност (ms), площ (mV*ms) и амплитуда пик-до-пик (mV).

2. 17. Статистически методи

Статистическата обработка на данните се извърши чрез софтуерната статистическа програма SPSS-13.0. Използвани са посочените по-долу методи на медицинската статистика (1,15,128,161).

2. 17. 1. Дескриптивна статистика - определяне показателите за средно равнище.

Извършен е описателен анализ по един или няколко признака, като обобщаващи показатели – относителен дял/ брой (N), средна аритметична стойност (Mean), медиана, мода. Проведен е диагностичен анализ, за да се оценят определени зависимости между променливи, които са признаци на измервания на силни скали Тествани са многомерни връзки и са анализирани с помощта на изградени множествени линейни модели.

2. 17. 2. Дескриптивна статистика - определяне показателите за разсейване:

- Стандартно отклонение на средната аритметична стойност (SD),
- Стандартна грешка на средната аритметична стойност (SE),
- 95% Доверителен интервал за средната аритметична стойност (95%CI), Минимум, Максимум.

Дескриптивната статистика е използвана за описание на демографските показатели на болните и здравите – пол, възраст, средна възраст, възраст при начало на оплакванията от ФМ; причините за развитие на ФМ.

2. 17. 3. Тест за наличие на разлика в средните величини, сравняване на средни величини. Извършен е анализ на разликата в средните величини, като статистическата значимост на проявените разлики са тествани с помощта на модели за тестване на средна разлика (Еднофакторен вариационен анализ ANOVA). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични методи, като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод. Резултатите съвпадат за всички случаи. Този метод е използван за сравняване на параметрични средни величини на изследваните клинични показатели при болните – болка, умора, депресия, тревожност, подвижност, самообслужване. Използван е в резултатите за анализ на изследваните тригеминални рефлекси, тиреодния статус на болните с ФМ.

Paired Sample T–Test е използван за получаване на резултатите от сравнението. Прагът на болка е кодиран като 1 при стойност <4 kg/cm^2 и като 0 при стойност >4 kg/cm^2. Прагът на болка се усреднява за всяка болезнена точка (Mean) и са изчислени SD, SE, 95% CI.

Проведени са тестове за проверка на разлика в изчислени емпирични относителни дялове, χ-квадрат анализ за тестване на зависимости между променливи, базирани на слаби скали на измерване. Направените изводи са потвърдени с алтернативни оценки на емпиричните нива на значимост, които не зависят от традиционните, базиращи се на приблизителни нива на значимост.

2. 17. 4. Определяне на зависимости – обикновена линейна регресия и корелация

Търси се обикновена линейна регресия и корелация между средните аритметични стойности на показателите - проверка на еднаквост на вариациите в средните величини по групи пациенти.

Корелационният анализ е използван за получаване на резултатите от всички анализи, които определят дали има статистическа или нестатистическа зависимост между отделните клинични показатели при групите болни - болка, умора, депресия, тревожност, подвижност, самообслужване, влияние на ФМ върху ежедневните дейности, общо състояние на болните оценени с VAS.

Използван е корелационен коефициент на Pearson при 95% доверителен интервал. Изчислена е значимостта – означена със звездичка за всеки корелационен коефициент на Pearson *p<0,05, **p<0,001. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност от 0,05. Ако тя е по-малка от 0,05, тествания ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0,05, тествания ефект се приема за статистически незначим. Корелационните коефициенти на Pearson предполагат, че разпределението и при двете изследвани променливи е нормално. Корелационните коефициенти на Spearmen е подходящ, когато горното изискване е нарушено. Корелационният коефициент може да се движи в рамките от -1 до 1 и показва силата и посоката на връзката. Значимостта показва, че има достатъчно

данни да се каже, че се коефициентите се различават от нула и могат да се интерпретират.

2. 17. 5. Непараметрични методи – Man-Whitley U, Kruskal-Wallis или Wilcoxon.

Като гранична стойност за равнището на значимост се приема $p<0,05$, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

2. 17. 6. Регресионен анализ – използва се за анализ на връзка между показателите на качеството на живот и допълнителни лабораторни изследвания. Като независими променливи (фактори) са използвани лабораторните изследвания, а като резултат са съответните показатели на качеството на живот, т.е. има 10 различни модела. Моделите характеризират способността на съответните фактори да описват (или предсказват) резулатите за изследваните променливи за качество на живот. Резултатите от проведените регресионни модели показват, че лабораторните показатели от хормоналното изследване не могат да се потвърдят като силни предсказващи фактори, които имат връзка с качеството на живот. Това е така, както за обобщените показатели за физическото здраве, както и за по-детайлните показатели от качеството на живот, за много от които не може да се докаже силна връзка.

2.17.7. Общи линеарни модели – търсят се връзки на много фактори, коя от тях ще даде по-голяма тежест на присъствие в модела.

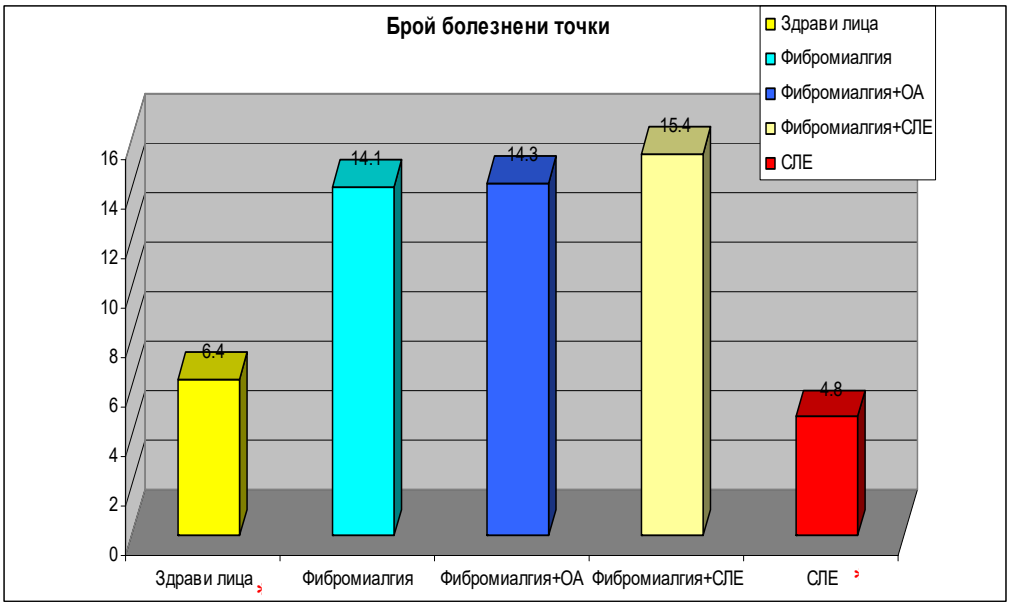
VII. РЕЗУЛТАТИ:

1. Резултати от оценка на броя на болезнените точки в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ.

Използвани са дескриптивни описателни анализи, като се използват средни стойности, стандартно отклонение, средна стандартна грешка при 95% доверителен интервал.

За оценка на тази зависимост се използва Paired Samples Test. Средна е стойността на прага на болката в определената болезнена точка за всички пациенти от групата. Тази разлика има стандартно отклонение, средна стандартна грешка при 95% доверителен интервал.

Средната стойност на броя на болезнени точки при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 13. Най-голям среден брой болезнени точки имат болните с ФМ+СЛЕ – 15,4, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 15,4±1,9, мин. 14,61, максимум 16,26 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,4); следвани от групата с ФМ+ОА – 14,3 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 14,3±2,1, мин. 13,58, максимум 14,93 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,33). Болните с първична ФМ има среден брой болезнени точки 14,1 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 14,1±1,88, мин. 13,67, максимум 14,49 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,21). Здравите имат 6,4 броя болезнени точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 6,4±3,79, мин. 5,06, максимум 7,7 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,65). Болните със СЛЕ имат 4,8 болезнени точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,8±2,4, мин. 4,03, максимум 5,97 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,47). (граф. 13).



Граф. 13. Брой болезнени точки при групите болни и здрави контроли в момента на поставяне на диагнозата (*p<0,05 за болните с ФМ спрямо здравите лица и пациентите със СЛЕ)

В контролната група здрави, средната стойност на броя на болезнените точки е 6,4, при болните със СЛЕ без ФМ средният брой на болезнените точки е 4,8. Статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на броя на болезнените точки в контролната група и болните със СЛЕ, сравнени с броя на болезнените точки в групите с ФМ – първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ. На табл. Са посочени статистически достоверната разлика в броя на болезнените точки p<0,05 между отделните групи. По броя на болезнените точки се различават с достоверна разлика групата на първичната фибромиалгия с болните с ФМ+СЛЕ и между ФМ+СЛЕ и ФМ+ОА.

Средният брой болезнени точки е важен показател за поставяне на диагнозата. Той може да се използват в практиката за сравняване на болните и за проследяване на ефекта при избора на подходящо средство за лечение на ФМ.

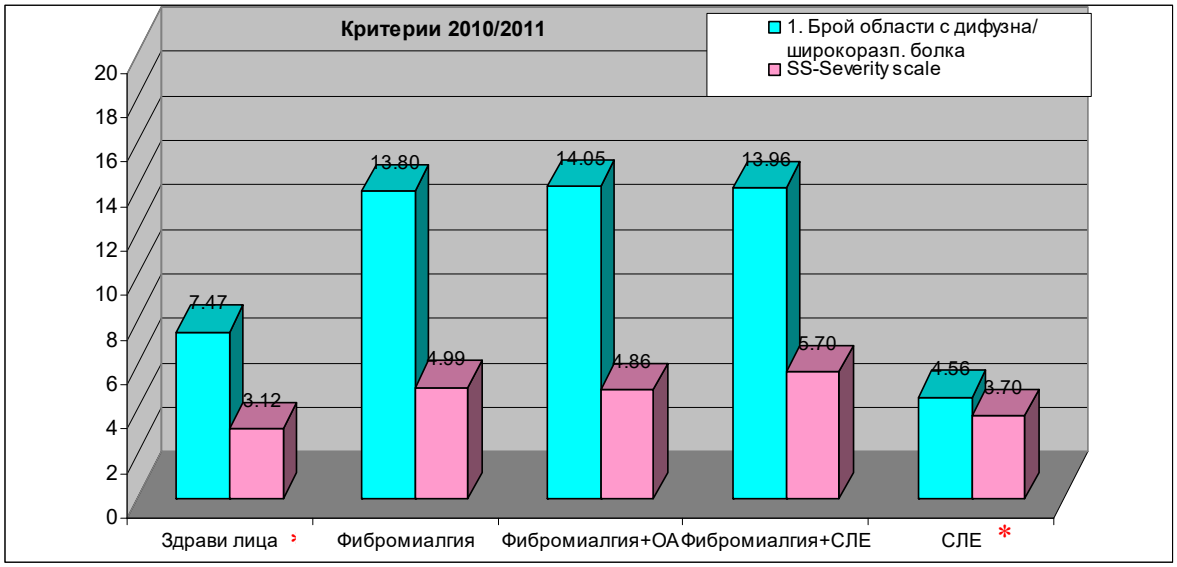
Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,6126
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0000
	3 ФМ+ОА	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0460
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,2430
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,0460
	3 ФМ+ОА	0,2430
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,6126
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 16. Статистически сигнификантна разлика в броя на болезнените точки p<0,05 между отделните групи.

2. Резултати от оценка на броя на областите с дифузна болка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

На графика 14 е представено, че достоверна разлика по критериите за поставяне на диагноза ФМ от 2010/2011 година се наблюдава между всички групи болни и групата здрави контроли и СЛЕ (*p<0,05)

Средната стойност на броя области с дифузна/широко разпространена болка при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 14. Най-голям среден брой области с дифузна/ широко разпространена болка имат болните с ФМ+ОА – 14,05, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 14,05±2,75, мин. 13,15, максимум 15,17 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,49); следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 13,96 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 13,96±1,8, мин. 13,18, максимум 14,73 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,37).



Граф. 14. Критерии за диагноза от 2010/2011 година – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (*p<0,05)

Болните с първична ФМ има среден брой области с дифузна болка/ широко разпространена 13,8 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 13,8±2,1, мин. 13,34, максимум 14,25 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,23). Здравите имат 7,47 броя области с дифузна/ широко разпространена болка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 7,47±3,57, мин. 6,08, максимум 8,57 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,61). Болните със СЛЕ 4,56 броя области с дифузна/ широко разпространена болка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,56±1,63, мин. 3,91, максимум 5,2 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,31) (граф. 14).

По критерия брой на области с дифузна/широко разпространена болка от 2010/2011 година статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности в контролната група, сравнени с броя на областите с хронична дифузна болка във всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, включително и СЛЕ.

На табл. 17 са посочени статистически достоверната разлика в броя на областите с дифузна/ широко разпространена болка p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,0020
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,9991
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,9991
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	1,0000
	3 ФМ+ОА	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,0020
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 17. Статистически сигнификантна разлика в броя на областите с дифузна/ широко разпространена болка p<0,05 между отделните групи.

3. Резултати от оценката на критерия от 2010/2011 година неосвежаваща почивка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Средната стойност на неосвежаваща почивка при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 15. Най-голяма средна стойност на тази сума имат болните с ФМ+СЛЕ – 1,87, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,87±0,55, мин. 1,63, максимум 2,11 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11); следвани от групата с първична ФМ – 1,75 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,75±0,6, мин. 1,62, максимум 1,88 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните с ФМ+ОА имат сумата от критериите за ФМ от 2010 година 1,74 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,74±0,68, мин. 1,52, максимум 1,96 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11). Здравите имат 1,25 точки за неосвежаваща почивка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,25±0,57, мин. 1,06, максимум 1,46 при 95% интервал на доверителност, стандартна

грешка 0,1). Болните със СЛЕ имат 1,15 точки за неосвежаваща почивка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,15±0,36, мин. 1,0, максимум 1,29 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,07) (граф. 15).

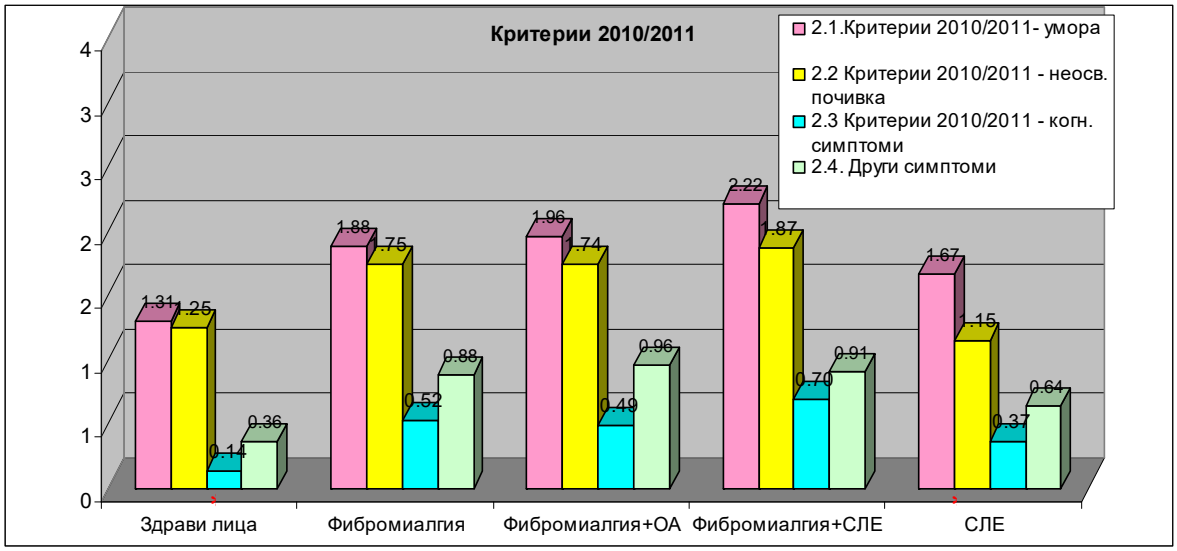
По критерия за ФМ от 2010/2011 година неосвежаваща почивка статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на здравите и болните със СЛЕ, сравнени с всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Несигнификантна разлика е между групите на здравите и СЛЕ, а също и между болните от всички групи с ФМ - първична ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ. Следователно като критерий неосвежаващата почивка има диагностична стойност в групите с ФМ и не е силно изразена в групата на здравите и СЛЕ. На табл. 18 са посочени статистически достоверната разлика за неосвежаващата почивка p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0012
	3 ФМ+ОА	0,0157
	4 ФМ+СЛЕ	0,0020
	5 СЛЕ	0,9829
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0012
	3 ФМ+ОА	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,9883
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0157
	2 Фибромиалгия	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,9962
	5 СЛЕ	0,0002
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0020
	2 Фибромиалгия	0,9883
	3 ФМ+ОА	0,9962
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,9829
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0002
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 18. Статистически сигнификантна разлика на неосвежаващата почивка p<0,05 между отделните групи.

Следователно този критерий е достатъчно значим, за да участва в поставянето на диагноза ФМ.

4. Резултати от оценка на критерия от 2010/2011 година умора в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ



Граф. 15. Критерии за диагноза от 2010/2011 година – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (*p<0,05)

Средната стойност на умората (оценява се от 1 до 3 точки) при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 15. Най-голям брой точки за умора се установява при болните с ФМ+СЛЕ – 2,22, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,22±0,52, мин. 1,99, максимум 2,44 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11); следвани от групата с ФМ+ОА – 1,96 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,96±0,5, мин. 1,99, максимум 2,33 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,09). Болните с първична ФМ имат умора със средна стойност 1,88 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,88±0,56, мин. 1,78, максимум 2,03 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Здравите имат 1,31 точки за умора (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,31±0,51, мин. 1,28, максимум 1,66 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,09). Болните със СЛЕ имат 1,67 точки за умора (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,67±0,55, мин. 1,45, максимум 1,89 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11) (граф. 15).

По критерия умора за диагноза ФМ от 2010/2011 статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със

стойностите във всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, включително и СЛЕ.

Болните със СЛЕ са с по-добри статистически значими показатели за критерия умора от групата с ФМ+СЛЕ. Няма значима разлика по критерия умора между трите групи с фибромиалгия. На табл. 19 са посочени статистически достоверната разлика в броя на областите с хронична дифузна болка p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,0020
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,9991
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,9991
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	1,0000
	3 ФМ+ОА	1,0000
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,0020
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 19. Статистически сигнификантна разлика в точките за критерия умора за диагноза ФМ от 2010/2011 година p<0,05 между отделните групи.

5. Резултати от оценката на критерия когнитивни нарушения от 2010/2011 година в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Средната стойност на когнитивните нарушения при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 15. Най-голяма средна стойност имат болните с ФМ+СЛЕ – 0,7, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,7±0,7, мин. 0,39, максимум 1,0 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,15); следвани от групата с първична ФМ – 0,52 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,52±0,61, мин. 0,4, максимум 0,66 при

95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните с ФМ+ОА имат когнитивни нарушения за ФМ от 2010 година (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,49±0,5, мин. 0,3, максимум 0,62 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,08). Здравите имат 0,14 точки за когнитивни нарушения (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,14±0,4, мин. 0,02, максимум 0,27 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните със СЛЕ имат 0,37 точки за когнитивни нарушения (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,37±0,63, мин. 0,12, максимум 0,62 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,12) (граф. 15).

По критерия за ФМ когнитивни нарушения от 2010/2011 година статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на здравите сравнени с всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0006
	3 ФМ+ОА	0,0284
	4 ФМ+СЛЕ	0,0168
	5 СЛЕ	0,6823
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0006
	3 ФМ+ОА	0,9993
	4 ФМ+СЛЕ	0,9763
	5 СЛЕ	0,9473
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0284
	2 Фибромиалгия	0,9993
	4 ФМ+СЛЕ	0,8460
	5 СЛЕ	0,9995
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0168
	2 Фибромиалгия	0,9763
	3 ФМ+ОА	0,8460
	5 СЛЕ	0,6275
СЛЕ	1 Здрави	0,6823
	2 Фибромиалгия	0,9473
	3 ФМ+ОА	0,9995
	4 ФМ+СЛЕ	0,6275

Табл. 20. Статистически сигнификантна разлика за когнитивни нарушения p<0,05 между отделните групи.

Несигнификантна разлика е между групите на здравите и СЛЕ, а също и между болните от всички групи с ФМ - първична ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ. Следователно като

критерий конгитивните нарушения има диагностична стойност в групите с ФМ и не е силно изразена в групата на здравите и СЛЕ. На табл. 20 са посочени статистически достоверната разлика за когнитивни нарушения p<0,05 между отделните групи. Следователно този критерий е достатъчно значим за да участва в поставянето на диагноза ФМ.

6. Резултати от оценката на критерия други симптоми от 2010/2011 година в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Средната стойност на другите симптоми при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 15. Най-голяма средна стойност имат болните с ФМ+ОА – 0,96, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,96±1,18, мин. 0,5 9, максимум 1,36 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,19); следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 0,91 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,91±0,51, мин. 0,59, максимум 1,14 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,19). Болните с първична ФМ имат други симптоми за ФМ 0,88 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,88±0,53, мин. 0,76, максимум 0,99 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Здравите имат 0,38 точки за други симптоми 0,38 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,38±0,55, мин. 0,18, максимум 0,57 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,13). Болните със СЛЕ имат 0,64 точки за други симптоми (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 0,64±0,69, мин. 0,32, максимум 0,87 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,13) (граф. 15).

По критерия други симптоми за ФМ от 2010/2011 година статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на здравите сравнени с всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Несигнификантна разлика е между групите на здравите и СЛЕ, а също и между болните от всички групи с ФМ - първична ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ. Следователно като критерий други симптоми има диагностична стойност в групите с ФМ и не е силно изразена в групата на здравите и СЛЕ. На табл. 21 са посочени статистически достоверната разлика за други симптоми p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0008
	3 ФМ+ОА	0,0006
	4 ФМ+СЛЕ	0,0069
	5 СЛЕ	0,2585
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0008
	3 ФМ+ОА	0,4981
	4 ФМ+СЛЕ	0,8435
	5 СЛЕ	0,0735
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0006
	2 Фибромиалгия	0,4981
	4 ФМ+СЛЕ	0,7463
	5 СЛЕ	0,0354
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0069
	2 Фибромиалгия	0,8435
	3 ФМ+ОА	0,7463
	5 СЛЕ	0,1182
СЛЕ	1 Здрави	0,2585
	2 Фибромиалгия	0,0735
	3 ФМ+ОА	0,0354
	4 ФМ+СЛЕ	0,1182

Табл. 21. Статистически сигнификантна разлика за други симптоми при ФМ (p<0,05) между отделните групи.

Следователно този критерий е достатъчно значим за да участва в поставянето на диагноза ФМ.

7. Резултати от оценката на критерия от 2010/2011 година SS – (Severity Scale) – скала за тежест на ФМ или сума от симптомите точка 2 **в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ.**

Средната стойност на сумата от симптоми SS (Severity Scale) при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 14. Най-голяма средна стойност имат болните с ФМ+СЛЕ – 5,7, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,7±0,76, мин. 5,36, максимум 6,03 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,16); следвани от групата с първична ФМ – 4,99 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,99±1,34, мин. 4,68, максимум 5,27 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,15). Болните с ФМ+ОА имат сума от симптомите за ФМ 4,86 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,86±1,63, мин. 3,95, максимум 5,00 при 95% интервал на доверителност,

стандартна грешка 0,26). Здравите имат 3,12 точки за сума от симптомите (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,12±1,57, мин. 2,42 максимум 3,52 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,27). Болните със СЛЕ имат 3,7 точки за сумата от симптомите (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,7±0,95, мин. 3,32, максимум 4,08 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,18) (граф. 14).

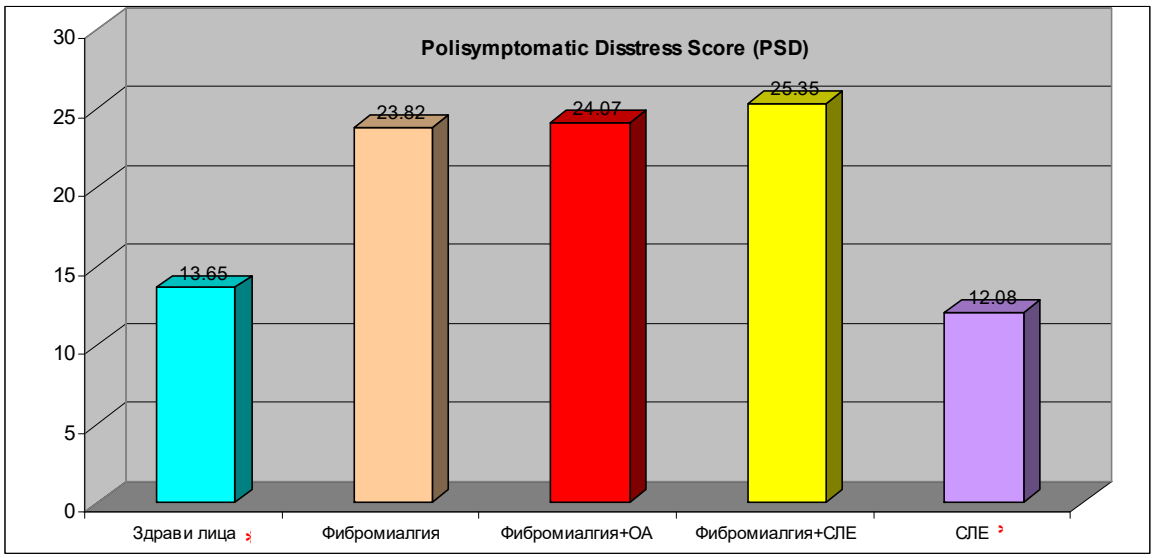
По критерия сума от симптомите или SS – (Severity Scale) – скала за тежест на ФМ от 2010/2011 година статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на здравите и болните със СЛЕ, сравнени с всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, между групите на здравите и СЛЕ, а също и между болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ. Следователно като критерий **SS** – (Severity Scale) има диагностична стойност в групите с ФМ. На табл. 22 са посочени статистически достоверната разлика за други симптоми p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,0363
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0569
	4 ФМ+СЛЕ	0,0247
	5 СЛЕ	0,0000
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,0569
	4 ФМ+СЛЕ	0,0007
	5 СЛЕ	0,0236
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,0247
	3 ФМ+ОА	0,0007
	5 СЛЕ	0,0000
СЛЕ	1 Здрави	0,0363
	2 Фибромиалгия	0,0000
	3 ФМ+ОА	0,0236
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000

Табл. 22. Статистически сигнификантна разлика (p<0,05) за сума от симптомите или SS – (Severity Scale) – скала за тежест на ФМ от 2010/2011 година между отделните групи.

Следователно този критерий е достатъчно значим, за да участва в поставянето на диагноза ФМ.

8. Резултати от Polisymptomatic Disstress Score (PSD)



Граф. 16. Резултати от Polisymptomatic Disstress Score (PSD) - сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (*p<0,05)

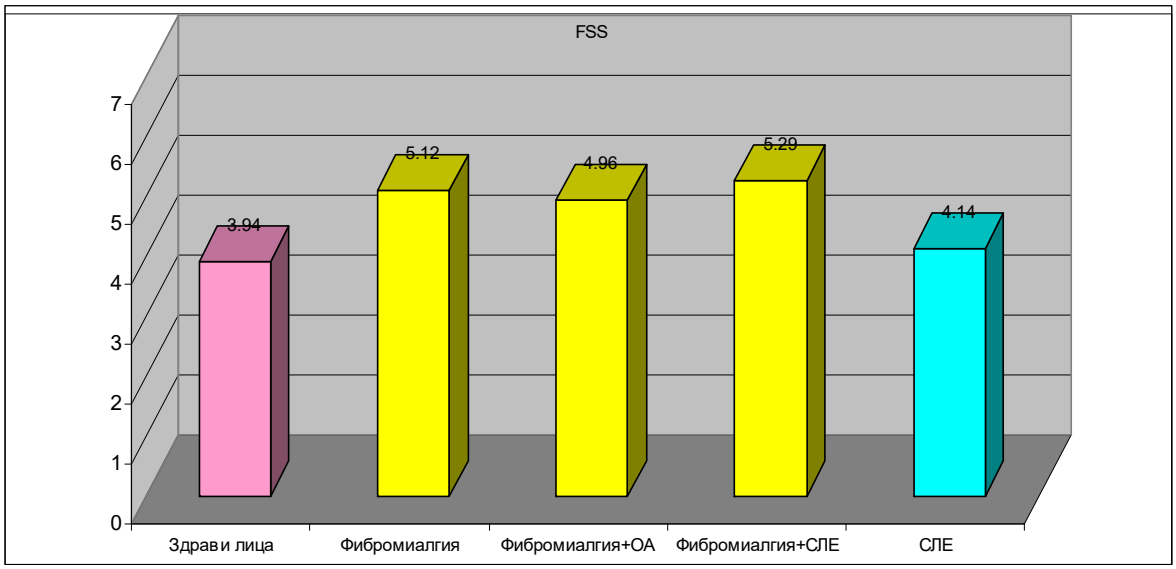
Клинично наблюдение при първична и вторична ФМ при болни с ревматоиден артрит от Wolfe F. обобщава данните за 1525 болни с първична ФМ и 12037 болни от данните на САЩ с ревматоиден артрит /от тях 22,3% имат ФМ/ (183). През 2016 година сумата от оценката за хронична дифузна болка и другите клинични симптоми е обобщена в полисимптоматичен дистрес (PSD).

Анализът на резултатите от сумата от оценката за дифузна болка и другите клинични симптоми е обобщена в полисимптоматичен дистрес (PSD) при нашите изследвани болни показва, че има сигнификантна разлика на трите групи болни с ФМ, сравнени със здравите лица и болните със СЛЕ ($p<0,05$). Няма достоверна разлика между трите групи болни с ФМ ($p>0,05$). Този резултат е аналогичен на резултата от броя на болезнените области и скалата SS (граф. 16).

9. Резултати от оценката на умората по скала FSS.

Оценката на показателя умора при болните с ФМ+СЛЕ е 5,20 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,20±1,38, мин. 4,58, максимум 5,77 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,29), следвани от групата с ФМ - 5,12,

(средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,12±1,6, мин.4,83, макс. 5,55, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,18). Болните с ФМ+ОА имат умора със средна стойност 4,96 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,96±1,32, мин. 4,53, максимум 5,39 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,21). Болните със СЛЕ имат 4,14 точки за умора по FSS (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,14±1,73, мин. 3,41, максимум 4,78 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,33). Умората по FSS при здравите е 3,94 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,94±2,02, мин. 3,27, максимум 4,68 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,35) (граф. 17). По показателя умора няма статистически достоверна разлика в средните величини.



Граф. 17. Оценка на умората по скала FSS – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ

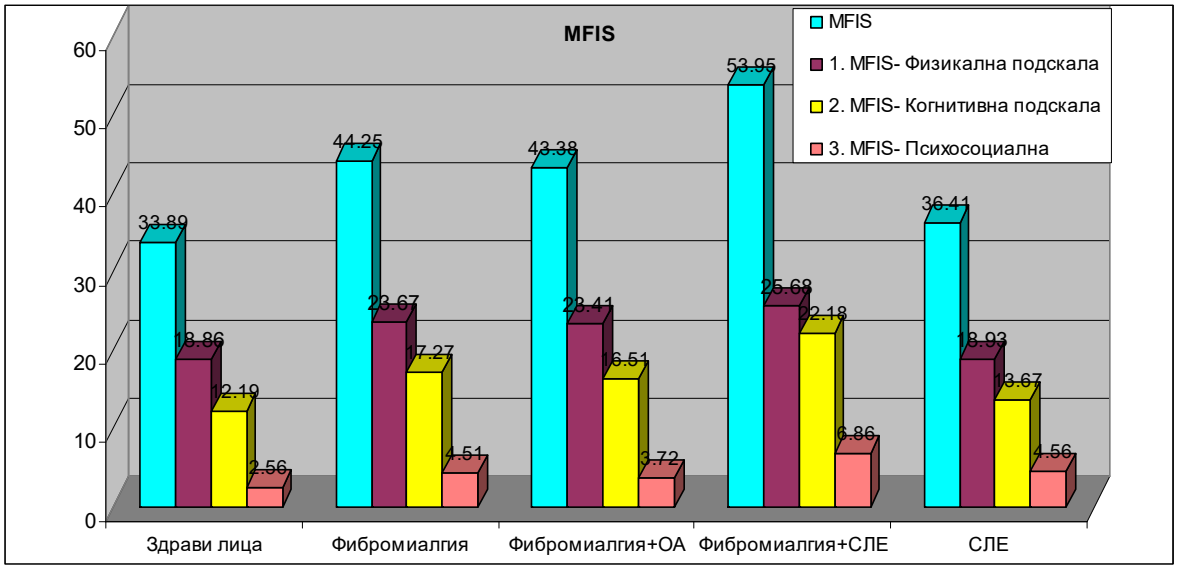
По клиничния показател умора по скалата FSS статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите само с групата с първична ФМ Няма значима разлика по клиничния показател умора между трите групи с фибромиалгия. Няма значима разлика по клиничния показател умора между здравите и групите ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, СЛЕ. На табл. са посочени статистически достоверната разлика в умората по FSS p<0,05 между отделните групи (табл. 23).

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0312
	3 ФМ+ОА	0,1744
	4 ФМ+СЛЕ	0,0970
	5 СЛЕ	1,0000
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0312
	3 ФМ+ОА	0,9958
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0611
ФМ+ОА	1 Здрави	0,1744
	2 Фибромиалгия	0,9958
	4 ФМ+СЛЕ	0,9996
	5 СЛЕ	0,2939
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0970
	2 Фибромиалгия	1,0000
	3 ФМ+ОА	0,9996
	5 СЛЕ	0,1653
СЛЕ	1 Здрави	1,0000
	2 Фибромиалгия	0,0611
	3 ФМ+ОА	0,2939
	4 ФМ+СЛЕ	0,1653

Табл. 23. Статистически сигнификантна разлика за умора по FSS между отделните групи.

10. Резултати от оценката на хроничната умора по MFIS.

Хроничната умора е изследвана чрез модифицирана скала за умора. MFIS има три подскали – физикална, когнитивна и психосоциална. Физикалната подскала показва резултатите от физическата активност и работоспособността на болния в ежедневието (MFIS-физикална подскала). Психосоциалната подскала представя резултати от възможностите за контакти и социална дейност на болния в обществото (MFIS-психосоциална подскала). Когнитивната подскала представя резултатите от възможностите за когнитивни функции на болния (MFIS-когнитивна подскала). (граф. 18).



Граф. 18. Хронична умора по MFIS – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (p<0,05 за здрави спрямо всички болни с ФМ)

Оценката на хроничната умора по MFIS при болните с ФМ+СЛЕ е 53,95 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 53,95±16,78, мин. 46,51, максимум 61,39 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,58), следвани от групата с ФМ – 44,25, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 44,25±17,31, мин.40,42, макс. 48,04, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,92). Болните с ФМ+ОА имат умора със средна стойност 43,38 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 43,38±13,26, мин. 39,09, максимум 47,68 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,12). Болните със СЛЕ имат 36,41 точки за умора по MFIS (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 36,41±16,77, мин. 29,77, максимум 43,04 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,23). Умората по MFIS при здравите е 33,89 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 33,89±18,07, мин. 27,74, максимум 40,56 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,15).

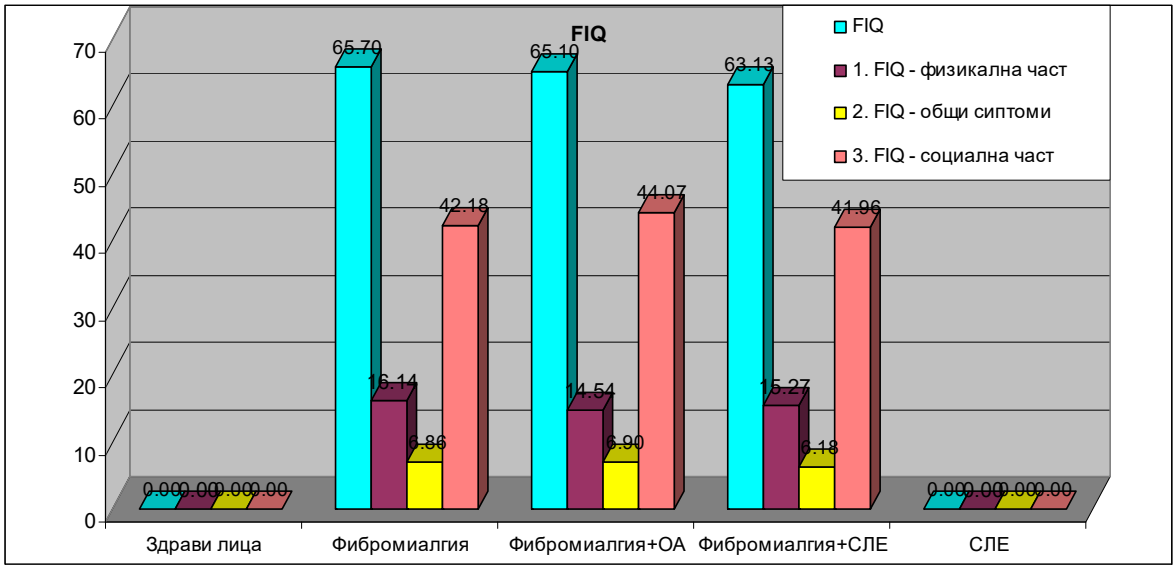
По клиничния показател хронична умора по скалата MFIS статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Няма значима разлика в хроничната умора по скалата MFIS между трите групи с фибромиалгия. Няма значима разлика по клиничния показател умора между групите ФМ и ФМ+ОА, ФМ+ОА и СЛЕ. **Повишаващият се стрес и натовареност сред населението и всички фактори за развитие на фибромиалгия са причини, водещи до придружаваща умора.**

Болните със СЛЕ са с близки показателни за хронична умора със здравите лица и със статистически значима нискостепенна умора с групата с ФМ+СЛЕ. На табл. 23 са посочени статистически достоверната разлика в умората по MFIS p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0036
	3 ФМ+ОА	0,0197
	4 ФМ+СЛЕ	0,0000
	5 СЛЕ	0,6012
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0036
	3 ФМ+ОА	0,7902
	4 ФМ+СЛЕ	0,0159
	5 СЛЕ	0,0349
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0197
	2 Фибромиалгия	0,7902
	4 ФМ+СЛЕ	0,0179
	5 СЛЕ	0,0949
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0000
	2 Фибромиалгия	0,0159
	3 ФМ+ОА	0,0179
	5 СЛЕ	0,0003
СЛЕ	1 Здрави	0,6012
	2 Фибромиалгия	0,0349
	3 ФМ+ОА	0,0949
	4 ФМ+СЛЕ	0,0003

Табл. 24. Статистически сигнификантна разлика за хронична умора по MFIS p<0,05 между отделните групи.

11. Резултати от оценката на влиянието на фибромиалгията върху върху живота на болните с ФМ (FIQ).



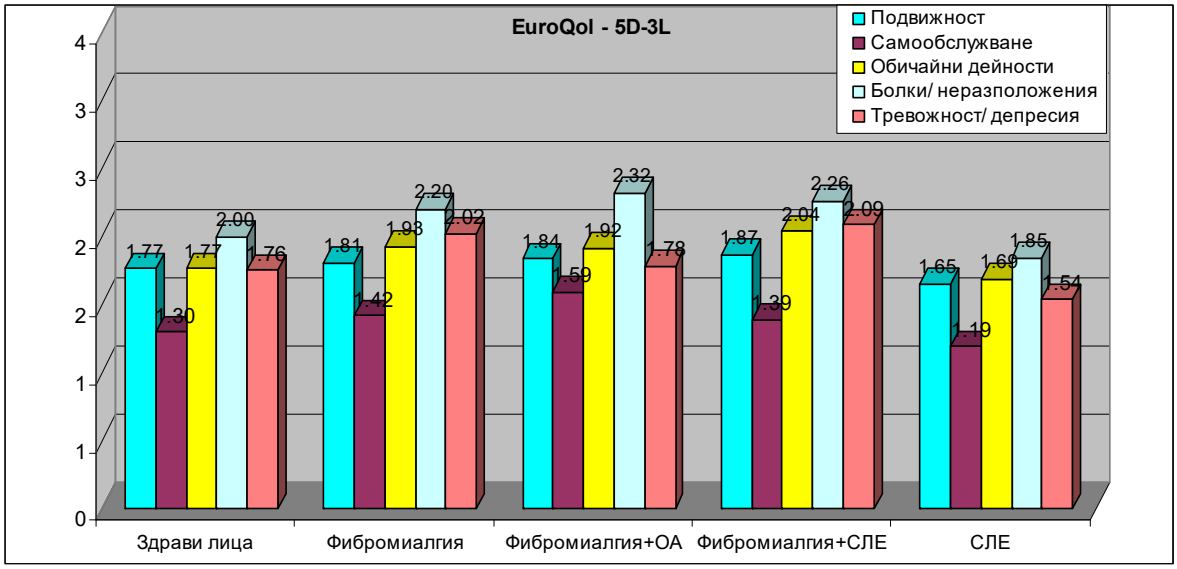
Граф. 19. Влияние на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ (FIQ).

Оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ в групата с първична ФМ е 65,70 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 65,70±19,63, мин. 61,41, максимум 69,99 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,15), следвани от групата с ФМ+ОА – 65,10, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 65,10±17,55, мин.59,41, макс. 70,79, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,81). Болните с ФМ+СЛЕ имат оценка със средна стойност 63,13 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 63,13±22,88, мин. 54,29, максимум 74,58 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 4,88) (граф. 19).

Оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ е със статистически незначима разлика p=0,88 в средните аритметични стойности между групата с ФМ и ФМ+ОА, p=0,80 между ФМ и ФМ+СЛЕ и p=0,90 между ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ.

Следователно болестта фибромиалгия влияе по еднакъв начин върху живота на болните с първична и вторична ФМ с тенденция към влошаване на ежедневните дейности и социалния живот при минимален брой точки от скалата 16 и максимален 110. Наличието на друго ревматично заболяване СЛЕ или ОА не повлиява оценката на влиянието на фибромиалгията върху живота.

12. Резултати от оценка на здравното състояние (EuroQol – 5D-3L) - подвижност, самообслужване, обичайни дейности, болка/неразположение, тревожност/депресия.



Граф. 20. Резултати от оценка на здравното състояние (EuroQol–5D-3L) - подвижност, самообслужване, обичайни дейности, болка/неразположение, тревожност/депресия. при групите болни и здравите лица.

Оценката на подвижността (минимален брой точки 1, максимален 3) при болните с ФМ+СЛЕ е 1,87 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,87±0,46, мин. 1,67, максимум 2,07 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,1), следвани от групата с ФМ+ОА – 1,84, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,84±0,37, мин. 1,71, макс. 1,96, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните с ФМ имат умора със средна стойност 1,81 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,81±0,4, мин. 1,72, максимум 1,89 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,04). Болните със СЛЕ имат 1,65 точки подвижност (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,65±0,49, мин. 1,46, максимум 1,85 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,10). Подвижността при здравите е 1,77 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,77±0,58, мин. 1,54, максимум 1,98 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11) (граф. 20).

На табл. 25 са посочени разликите в подвижността $p<0,05$ между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	1,0000
	3 ФМ+ОА	0,9994
	4 ФМ+СЛЕ	0,9971
	5 СЛЕ	0,9982
Фибромиалгия	1 Здрави	1,0000
	3 ФМ+ОА	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,9997
	5 СЛЕ	0,8063
ФМ+ОА	1 Здрави	0,9994
	2 Фибромиалгия	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,6926
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,9971
	2 Фибромиалгия	0,9997
	3 ФМ+ОА	1,0000
	5 СЛЕ	0,7091
СЛЕ	1 Здрави	0,9982
	2 Фибромиалгия	0,8063
	3 ФМ+ОА	0,6926
	4 ФМ+СЛЕ	0,7091

Табл. 25. Оценка на подвижността при болните с ФМ, здравите и СЛЕ – няма статистически сигнификантна разлика между отделните групи.

Направеният анализ показва, че ежедневната активност и подвижност е сходна при болните и здравите. В случая ФМ, ОА и СЛЕ не влияят на този показател. Оценката на самообслужването (минимален брой точки 1, максимален 3) при болните с ФМ+ОА е 1,59 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,59±0,5, мин. 1,43, максимум 1,76 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,08), следвани от групата с ФМ – 1,42, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,42±0,5, мин. 1,31, макс. 1,53, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,05). Болните с ФМ+СЛЕ имат оценка на самообслужване със средна стойност 1,39 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,39±0,58, мин. 1,14, максимум 1,64 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,12). Болните със СЛЕ имат 1,19 точки за самообслужване (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,19±0,4, мин. 1,03, максимум 1,35 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,08). Самообслужването при здравите е 1,30

(средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,30±0,45, мин. 1,10, максимум 1,45 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,08).

На табл. 26 са посочени разликите в самообслужването p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,8096
	3 ФМ+ОА	0,0834
	4 ФМ+СЛЕ	0,9970
	5 СЛЕ	0,9983
Фибромиалгия	1 Здрави	0,8096
	3 ФМ+ОА	0,5801
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,1864
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0834
	2 Фибромиалгия	0,5801
	4 ФМ+СЛЕ	0,8500
	5 СЛЕ	0,0078
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,9970
	2 Фибромиалгия	1,0000
	3 ФМ+ОА	0,8500
	5 СЛЕ	0,8584
СЛЕ	1 Здрави	0,9983
	2 Фибромиалгия	0,1864
	3 ФМ+ОА	0,0078
	4 ФМ+СЛЕ	0,8584

Табл. 26. Оценка на самообслужването при болните с ФМ, здравите и СЛЕ

По клиничния показател самообслужване статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности само между болните със СЛЕ и ФМ+ОА. Няма значима разлика в самообслужване между трите групи с фибромиалгия и здравите лица.

Резултати от оценката на обичайни дейности.

Оценката на обичайни дейности (минимален брой точки 1, максимален 3) при болните с ФМ+СЛЕ е 2,04 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,04±0,47, мин. 1,84, максимум 2,25 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,01), следвани от групата с ФМ – 1,93, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,93±0,54, мин. 1,81, макс. 2,04, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните с ФМ+ОА имат оценка на обичайните дейности със средна стойност 1,92 (средна аритметична стойност±стандартно

отклонение 1,92±0,54, мин. 1,81, максимум 2,04 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). Болните със СЛЕ имат 1,69 точки за обичайни дейности (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,69±0,47, мин. 1,5, максимум 1,88 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,08). Самообслужването при здравите е 1,30 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,30±0,45, мин. 1,10, максимум 1,45 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,09).

На табл. 27 са посочени разликите за обичайните дейности p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,8505
	3 ФМ+ОА	0,9338
	4 ФМ+СЛЕ	0,4402
	5 СЛЕ	1,0000
Фибромиалгия	1 Здрави	0,8505
	3 ФМ+ОА	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,9791
	5 СЛЕ	0,3119
ФМ+ОА	1 Здрави	0,9338
	2 Фибромиалгия	1,0000
	4 ФМ+СЛЕ	0,9831
	5 СЛЕ	0,5184
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,4402
	2 Фибромиалгия	0,9791
	3 ФМ+ОА	0,9831
	5 СЛЕ	0,1195
СЛЕ	1 Здрави	1,0000
	2 Фибромиалгия	0,3119
	3 ФМ+ОА	0,5184
	4 ФМ+СЛЕ	0,1195

Табл. 27. Оценка на обичайните дейности при болните с ФМ, здравите и СЛЕ

По клиничния показател обичайни дейности няма статистически значима разлика между трите групи болни с ФМ, СЛЕ и здравите лица. Следователно ФМ не повлиява в значителна степен обичайните дейности.

Резултати от оценката на болки/ неразположения.

Оценката на болки/неразположения (минимален брой точки 1, максимален 3) при болните с ФМ+ОА е 2,32 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,32±0,47, мин. 2,17, максимум 2,48 при 95% интервал на доверителност, стандартна

грешка 0,08), следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 2,26, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,26±0,54, мин. 2,03, макс. 2,49, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11). Болните с ФМ имат оценка на болки/неразположения със средна стойност 2,2 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,2±0,46, мин. 2,1, максимум 2,31 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,05). Болните със СЛЕ имат 1,85 точки за болки/неразположения (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,85±0,37, мин. 1,7, максимум 1,99 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,07). Болките/неразположения при здравите е 2,00 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,0±0,6, мин. 1,77, максимум 2,23 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11). На табл. 28 са посочени разликите за болки/неразположения p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,6551
	3 ФМ+ОА	0,1865
	4 ФМ+СЛЕ	0,6723
	5 СЛЕ	0,9444
Фибромиалгия	1 Здрави	0,6551
	3 ФМ+ОА	0,8972
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0016
ФМ+ОА	1 Здрави	0,1865
	2 Фибромиалгия	0,8972
	4 ФМ+СЛЕ	1,0000
	5 СЛЕ	0,0003
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,6723
	2 Фибромиалгия	1,0000
	3 ФМ+ОА	1,0000
	5 СЛЕ	0,0359
СЛЕ	1 Здрави	0,9444
	2 Фибромиалгия	0,0016
	3 ФМ+ОА	0,0003
	4 ФМ+СЛЕ	0,0359

Табл. 28. Оценка на обичайните дейности при болните с ФМ, здравите и СЛЕ

По клиничния показател болки/неразположения има статистически значима разлика между трите групи болни с ФМ и СЛЕ (p<0,05) с данни за по-слаби

оплаквания от болните със СЛЕ. Няма значима разлика между трите групи болни с ФМ и здравите лица. Следователно в ежедневието здравите изпитват идентични болки и неразположения от неспецифичен характер, както болните.

Резултати от оценката на тревожност/депресия.

Оценката на тревожност/депресия (минимален брой точки 1, максимален 3) при болните с ФМ+СЛЕ е 2,09 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,09±0,51, мин. 1,86, максимум 2,31 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11), следвани от групата с ФМ – 2,02, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 2,02±0,57, мин. 1,9, макс. 2,15, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,06). На табл. 29 са посочени разликите за тревожност/депресия p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,47
	3 ФМ+ОА	1,00
	4 ФМ+СЛЕ	0,42
	5 СЛЕ	0,79
Фибромиалгия	1 Здрави	0,47
	3 ФМ+ОА	0,33
	4 ФМ+СЛЕ	0,99
	5 СЛЕ	0,01
ФМ+ОА	1 Здрави	1,00
	2 Фибромиалгия	0,33
	4 ФМ+СЛЕ	0,33
	5 СЛЕ	0,75
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,42
	2 Фибромиалгия	1,00
	3 ФМ+ОА	0,37
	5 СЛЕ	0,02
СЛЕ	1 Здрави	0,79
	2 Фибромиалгия	0,01
	3 ФМ+ОА	0,75
	4 ФМ+СЛЕ	0,02

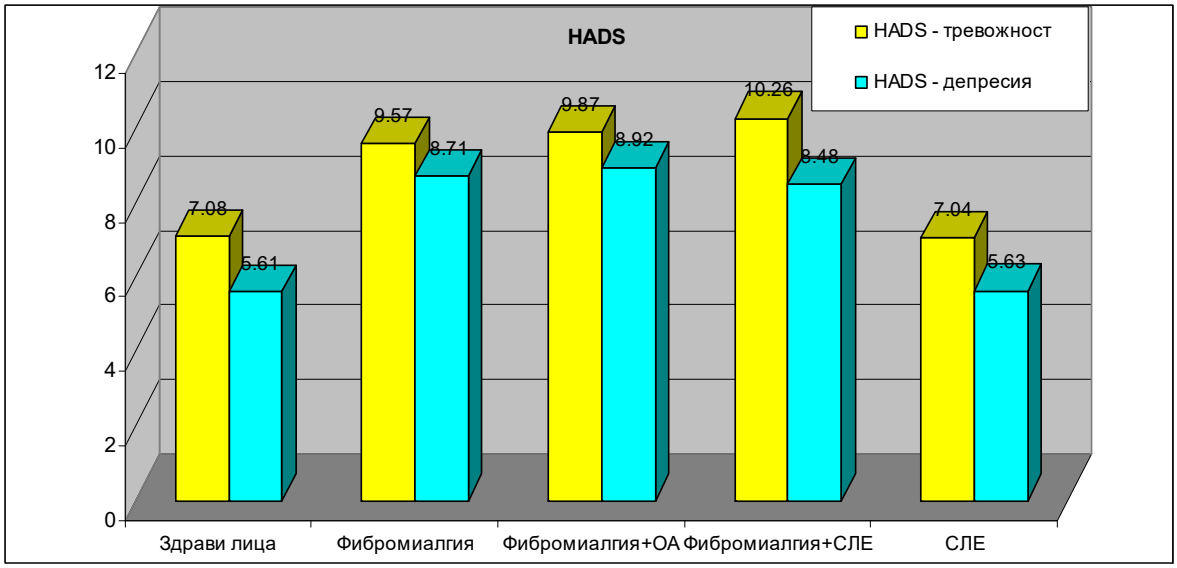
Табл. 29. Оценка на тревожност/депресия при болните с ФМ, здравите и СЛЕ

Болните с ФМ+ОА имат оценка на тревожност/депресия със средна стойност 1,78 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,78±0,58, мин. 1,59, максимум 1,98 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,05). Болните със СЛЕ

имат 1,54 точки за тревожност/депресия (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,54±0,65, мин. 1,28, максимум 1,80 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,13). Болките/неразположения при здравите е 1,76 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 1,76±0,57, мин. 1,57, максимум 2,01 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,11).

По клиничния показател тревожност/депресия има статистически значима разлика между болни със СЛЕ и тези с ФМ и ФМ+СЛЕ (p<0,05) с данни за по-слаби оплаквания от болните със СЛЕ. Няма значима разлика между трите групи болни с ФМ и здравите лица. Следователно в ежедневието здравите изпитват идентични оплаквания от тревога и депресивни симптоми от неспецифичен характер, както болните. СЛЕ не повлиява значимо ежедневните оплаквания та болните от тревога и депресия.

13. Резултати от оценка на скалата HADS - тревожност



Граф. 21. Тревожност и депресия по HADS – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ

Оценката на скалата HADS - тревожност при болните с ФМ+СЛЕ е 10,26 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 10,26±4,4, мин. 8,36, максимум 12,16 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 4,4), следвани от групата с ФМ+ОА – 9,87, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 9,87±4,25,

мин.8,49, макс. 11,25, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,68). Болните с ФМ тревожност по HADS със средна стойност 9,57 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 9,57±4,33, мин. 8,73, максимум 10,64 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,48). Болните със СЛЕ имат 7,04 тревожност по HADS (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 7,04±3,68, мин. 5,58, максимум 8,48 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,71). Тревожността по HADS при здравите е 7,08 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 7,08±4,75, мин. 5,68, максимум 9,05 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,83).

На табл. 30 са посочени статистически достоверната разлика в тревожност по HADS p<0,05 между отделните групи.

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,01
	3 ФМ+ОА	0,01
	4 ФМ+СЛЕ	0,01
	5 СЛЕ	0,77
Фибромиалгия	1 Здрави	0,01
	3 ФМ+ОА	0,82
	4 ФМ+СЛЕ	0,57
	5 СЛЕ	0,01
ФМ+ОА	1 Здрави	0,01
	2 Фибромиалгия	0,82
	4 ФМ+СЛЕ	0,73
	5 СЛЕ	0,01
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,01
	2 Фибромиалгия	0,57
	3 ФМ+ОА	0,73
	5 СЛЕ	0,01
СЛЕ	1 Здрави	0,77
	2 Фибромиалгия	0,01
	3 ФМ+ОА	0,01
	4 ФМ+СЛЕ	0,01

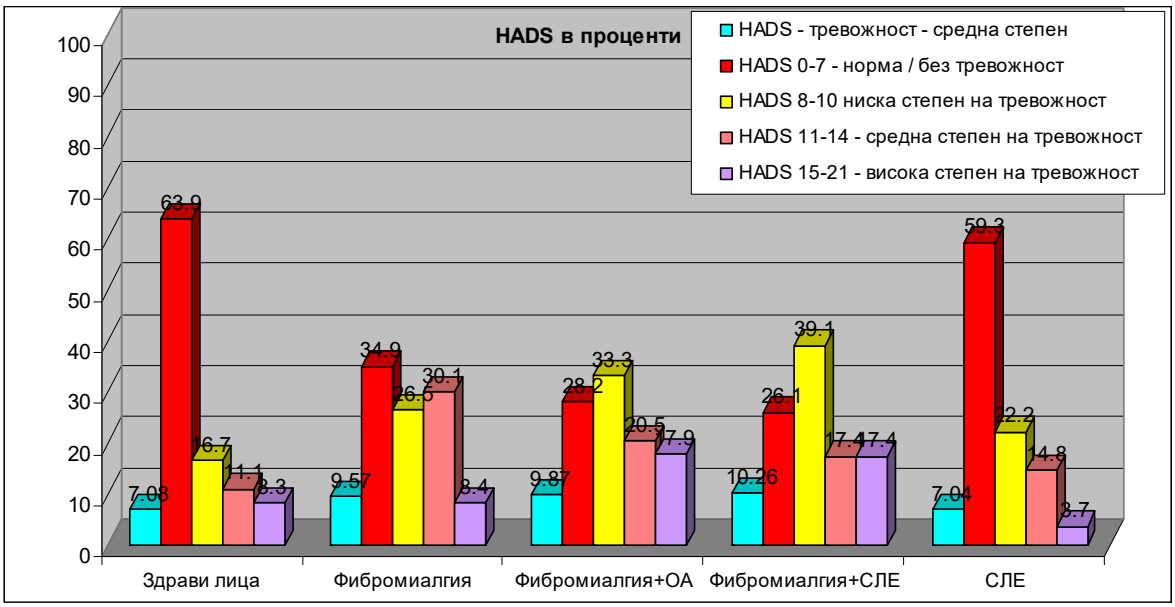
Табл. 30. Статистически сигнификантна разлика за тревожност по HADS p<0,05 между отделните групи.

По клиничния показател тревожност по HADS статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ; в **средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите на всички**

групи с ФМ. Няма значима разлика в тревожността между трите групи с фибромиалгия. Няма значима разлика по клиничния показател тревожност между групите ФМ, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ.

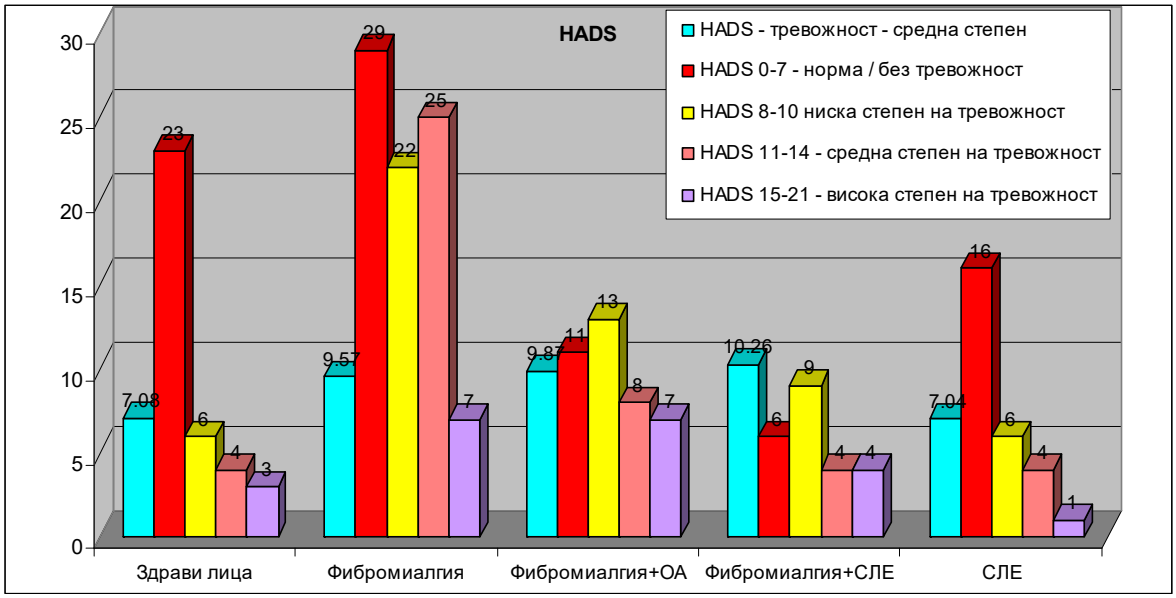
Болните със СЛЕ са с близки показатели за тревожност със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

Оценката на степента на тревожността по HADS – ниска, средна или висока е извършена за всяка група болни с ФМ, СЛЕ и здрави лица. Резултатите показват нормално състояние при 63% от здравите лица, 59,3% при болните със СЛЕ, 34% от болните с първична ФМ, 28,2% от болните с ФМ+ОА и 26,1% от болните с ФМ+СЛЕ. Останалите болни са разпределени в групи с ниска, средна и висока степен на тревожност, представена на граф. 22.



Граф. 22. Резултати от оценка на степента на тревожност по HADS – разпределение в проценти

Тези резултати са представени като брой болни на граф. 23.



Граф. 23. Резултати от оценката на степента на тревожност по HADS – разпределение по брой засегнати болни в групите

Резултатите показват, че **повече от 2/3 от болните с вторична ФМ имат различна степен на тревожност и изискват лечение за този придружаващ фибромиалгията симптом.**

14. Резултати от оценка по скалата HADS - депресия

Оценката на скалата HADS - депресия при болните с ФМ+ОА е 8,92 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 8,92±4,46, мин. 7,48, максимум 10,37 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,71), следвани от групата с ФМ – 8,71, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 8,71±4,17, мин. 7,9, макс. 9,73, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,46). Болните с ФМ+СЛЕ емат депресия по HADS със средна стойност 8,40 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 8,40±2,9, мин. 7,58, максимум 10,15 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,62). Болните със СЛЕ имат 5,63 депресия по HADS (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,63±4,06, мин. 4,85, максимум 8,37 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,85). Депресията по HADS при здравите е 5,61 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,61±3,3, мин. 4,59, максимум 6,93 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,57).

На табл. 31 са посочени статистически достоверната разлика за депресия по HADS p<0,05 между отделните групи.

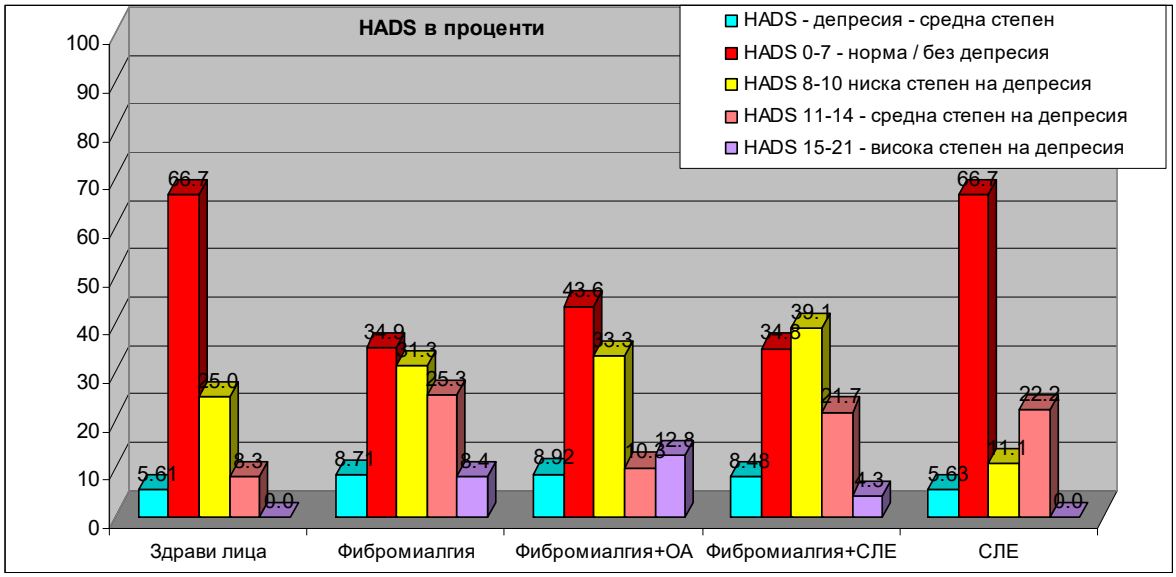
Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,00
	3 ФМ+ОА	0,00
	4 ФМ+СЛЕ	0,00
	5 СЛЕ	0,43
Фибромиалгия	1 Здрави	0,00
	3 ФМ+ОА	0,89
	4 ФМ+СЛЕ	0,96
	5 СЛЕ	0,01
ФМ+ОА	1 Здрави	0,00
	2 Фибромиалгия	0,89
	4 ФМ+СЛЕ	0,95
	5 СЛЕ	0,03
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,01
	2 Фибромиалгия	0,96
	3 ФМ+ОА	0,96
	5 СЛЕ	0,06
СЛЕ	1 Здрави	0,43
	2 Фибромиалгия	0,02
	3 ФМ+ОА	0,03
	4 ФМ+СЛЕ	0,06

Табл. 31. Статистически сигнификантна разлика за депресия по HADS между отделните групи.

По клиничния показател депресия по HADS статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ; в **средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите на ФМ болните с ФМ и ФМ+ОА.** Няма значима разлика депресия по HADS между трите групи с фибромиалгия. Няма значима разлика по клиничния показател депресия между групите СЛЕ и ФМ+СЛЕ. Болните със СЛЕ са с близки показатели за депресия със здравите лица.

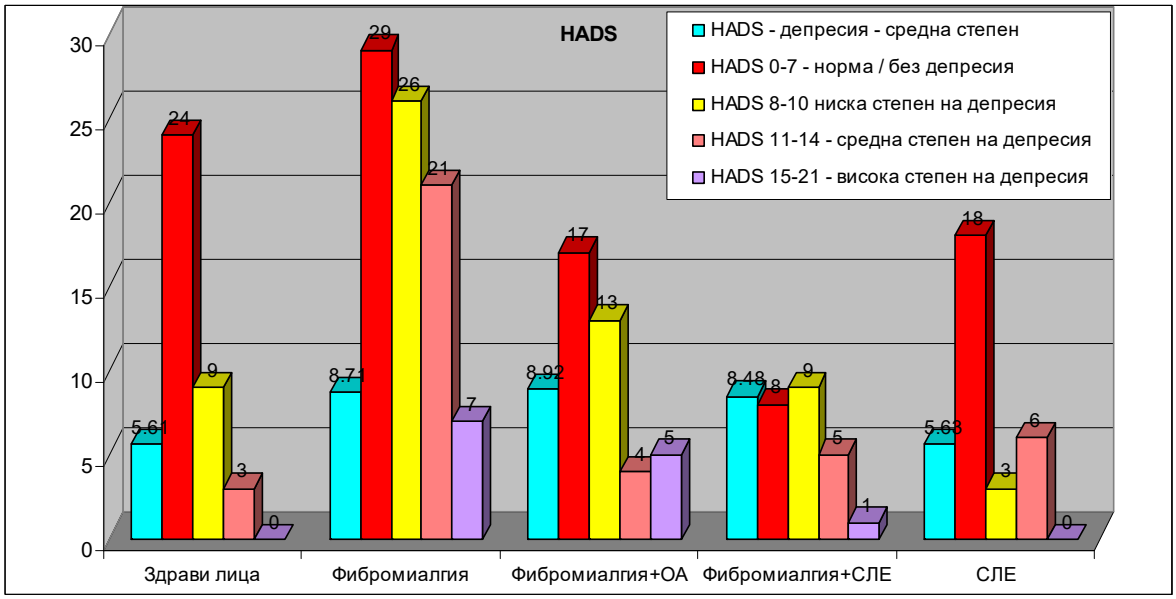
Оценката на степента на депресия по HADS – ниска, средна или висока е извършена за всяка група болни с ФМ, СЛЕ и здрави лица. Резултатите показват нормално състояние при 66,7% от здравите лица, 66,7% при болните със СЛЕ, 34,9% от болните с първична ФМ, 43,6% от болните с ФМ+ОА и 34,8% от болните с ФМ+СЛЕ. Останалите

болни са разпределени в групи с ниска, средна и висока степен на депресия, представена на граф. 24.



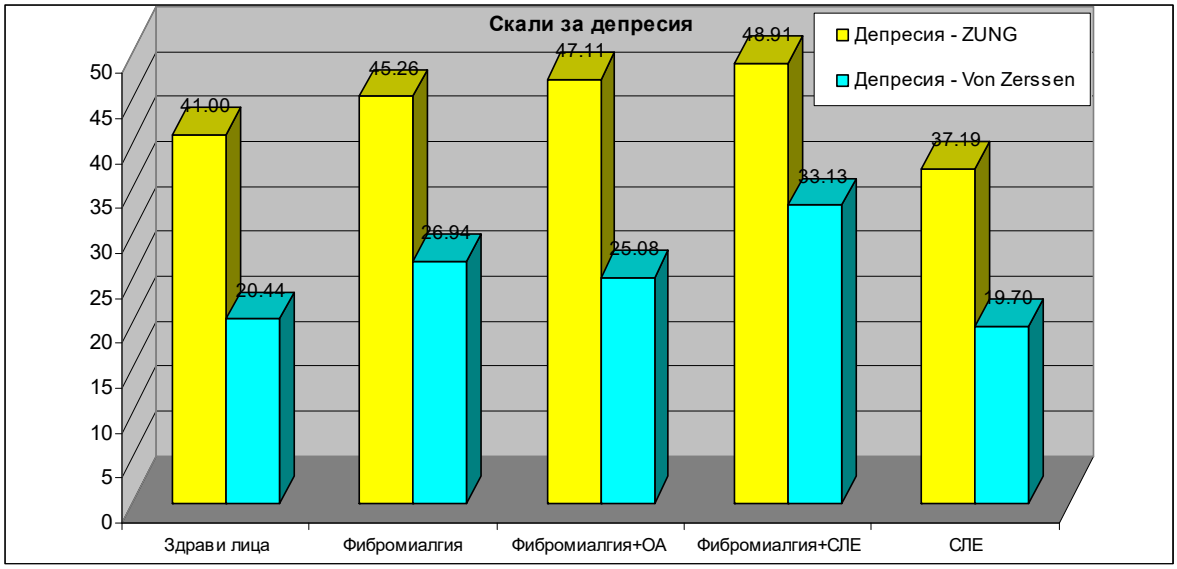
Граф. 24. Резултати от оценка на степента на депресия по HADS – разпределение в проценти

Тези резултати са представени като брой болни на граф. 25.



Граф. 25. Резултати от оценката на степента на депресивност по HADS – разпределение по брой засегнати болни в групите

15. Резултати от оценката на депресия по скалата на ZUNG



Граф. 26. Депресия по скалата на ZUNG и Von Zerssen – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ

Оценката на депресията по скалата на ZUNG при болните с ФМ+СЛЕ е 48,91 точки – **средно изразена депресия** (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 48,91±7,72, мин. 45,57, максимум 52,25 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,61), следвани от групата с ФМ+ОА – 47,11 – **леко изразена** депресия (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 47,11±6,75, мин. 44,89, макс. 49,32, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,09). При болните с ФМ депресията по скалата на ZUNG е със средна стойност 45,26 - **леко изразена депресия** (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 45,26±10,21, мин. 43,01, максимум 47,50 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,13). Болните със СЛЕ имат 37,19 точки за депресията по скалата на ZUNG – нормално състояние без депресия (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 37,19±9,46, мин. 34,79, максимум 42,44 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,86). Депресия при здравите е 41 точки – гранично нормално състояние (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 41±10,35, мин. 37,71, максимум 44,94 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,78).

На табл. 32. са посочени статистически достоверната разлика за депресията по скалата на ZUNG между отделните групи $p<0,05$

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,4962
	3 ФМ+ОА	0,0731
	4 ФМ+СЛЕ	0,0250
	5 СЛЕ	0,9702
Фибромиалгия	1 Здрави	0,4962
	3 ФМ+ОА	0,9374
	4 ФМ+СЛЕ	0,5120
	5 СЛЕ	0,0368
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0731
	2 Фибромиалгия	0,9374
	4 ФМ+СЛЕ	0,9882
	5 СЛЕ	0,0030
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0250
	2 Фибромиалгия	0,5120
	3 ФМ+ОА	0,9882
	5 СЛЕ	0,0012
СЛЕ	1 Здрави	0,9702
	2 Фибромиалгия	0,0368
	3 ФМ+ОА	0,0030
	4 ФМ+СЛЕ	0,0012

Табл. 32. Статистически сигнификантна разлика за депресията по скалата на ZUNG p<0,05 между отделните групи.

По клиничния показател депресията по скалата на ZUNG **статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на ФМ+СЛЕ**; в **средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ.** Няма значима разлика в степента на депресия между трите групи с фибромиалгия.

Болните със СЛЕ са с близки показатели за депресия със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

16. Оценка на депресията по скалата на Von Zerssen

Оценката на депресията по скалата на Von Zerssen при болните с ФМ+СЛЕ е 33,13 точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 33,13±11,70, мин. 28,07, максимум 38,19 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,44), следвани от групата с ФМ – 26,94, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 26,94±12,94, мин. 24,10, макс. 29,78, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,43). При болните с ФМ+ОА депресията по скалата на Von Zerssen

е със средна стойност 25,08 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 25,08±12,8, мин. 20,75, максимум 29,41 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,13). Болните със СЛЕ имат 19,70 точки за депресията по скалата на Von Zerssen (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 19,7±13,19, мин. 14,49, максимум 24,92 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,54). Депресия при здравите е 20,44 точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 20,44±12,5, мин. 16,37, максимум 25,10 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,14) (граф. 26).

На табл. 33 са посочени статистически достоверната разлика за депресията по скалата на Von Zerssen между отделните групи $p<0,05$

Група	Група	p<0,05
Здравип	2 Фибромиалгия	0,0179
	3 ФМ+ОА	0,1551
	4 ФМ+СЛЕ	0,0004
	5 СЛЕ	0,7538
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0179
	3 ФМ+ОА	0,4672
	4 ФМ+СЛЕ	0,0408
	5 СЛЕ	0,0112
ФМ+ОА	1 Здрави	0,1551
	2 Фибромиалгия	0,4672
	4 ФМ+СЛЕ	0,0189
	5 СЛЕ	0,0988
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0004
	2 Фибромиалгия	0,0408
	3 ФМ+ОА	0,0189
	5 СЛЕ	0,0003
СЛЕ	1 Здрави	0,7538
	2 Фибромиалгия	0,0112
	3 ФМ+ОА	0,0988
	4 ФМ+СЛЕ	0,0003

Табл. 33. Статистически сигнификантна разлика за депресията по скалата на Von Zerssen p<0,05 между отделните групи.

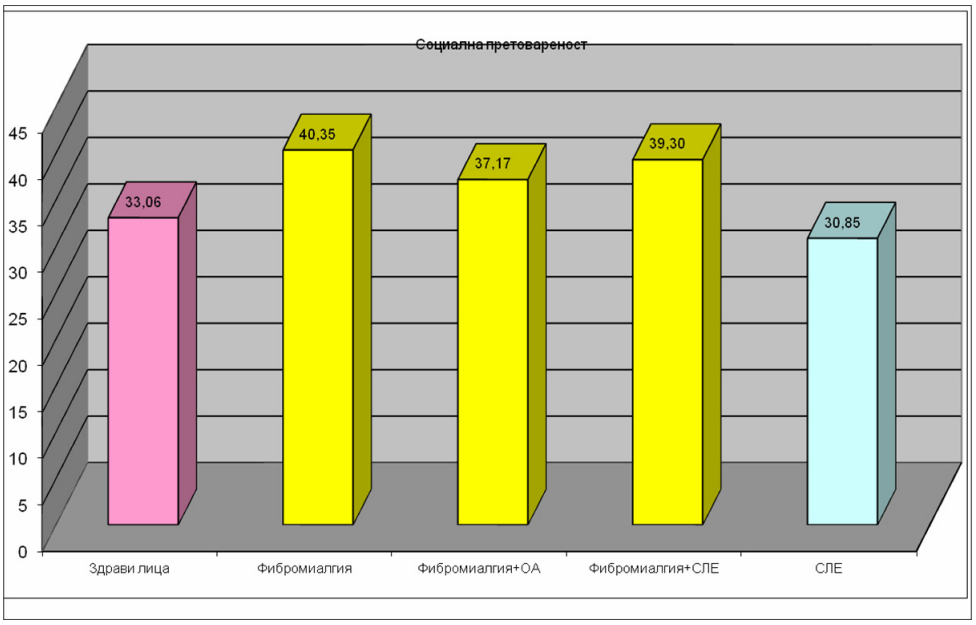
По клиничния показател депресията по скалата на Von Zerssen **статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на болните с ФМ и ФМ+СЛЕ**; в **средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите групите с ФМ и ФМ+СЛЕ. Групата**

на болни с ФМ+СЛЕ е със статистически достоверна разлика на депресията с всички останали групи.

Болните със СЛЕ са с близки показатели за депресия със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

17. Резултати от оценката на социалната претовареност

Оценката на социалната претовареност при болните с ФМ е 40,35 точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 40,35±12,74, мин. 37,55, максимум 43,15 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,41), следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 39,30, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 39,30±12,56, мин. 35,52, макс. 46,66, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,68).



Граф. 27. Оценка на социалната претовареност при всички групи с ФМ, СЛЕ и здрави лица.

При болните с ФМ+ОА социалната претовареност е със средна стойност 37,17 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 37,17±11,18, мин. 33,38, максимум 40,95 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,86). Болните със СЛЕ имат 30,85 точки за социална претовареност (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 30,85±12,94, мин. 27,98, максимум 38,66 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,59). Социалната претовареност при здравите е 33,06 точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение

33,06±13,37, мин. 28,28, максимум 37,61 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,29).

На табл. 34 са посочени статистически достоверната разлика за социалната претовареност между отделните групи p<0,05

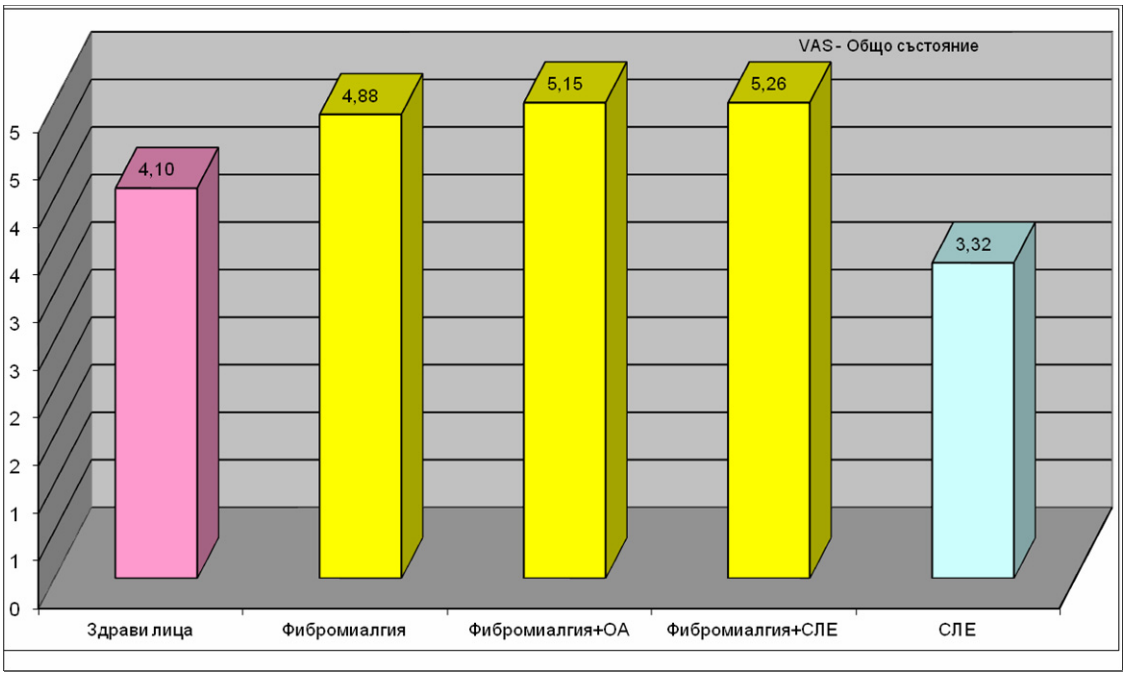
Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0043
	3 ФМ+ОА	0,1621
	4 ФМ+СЛЕ	0,0190
	5 СЛЕ	0,9092
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0043
	3 ФМ+ОА	0,2070
	4 ФМ+СЛЕ	0,8076
	5 СЛЕ	0,0154
ФМ+ОА	1 Здрави	0,1621
	2 Фибромиалгия	0,2070
	4 ФМ+СЛЕ	0,2508
	5 СЛЕ	0,2420
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0190
	2 Фибромиалгия	0,8076
	3 ФМ+ОА	0,2508
	5 СЛЕ	0,0360
СЛЕ	1 Здрави	0,9092
	2 Фибромиалгия	0,0154
	3 ФМ+ОА	0,2420
	4 ФМ+СЛЕ	0,0360

Табл. 34. Статистически сигнификантна разлика за социалната претовареност p<0,05 между отделните групи.

По клиничния показател социална претовареност **статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на групите с ФМ и ФМ+СЛЕ**; в **средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите на групите с ФМ и ФМ+СЛЕ.** Няма значима разлика в социалната претовареност между трите групи с фибромиалгия.

Болните със СЛЕ са с близки показатели за социална претовареност със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

18. Резултати от оценката на визуална аналогова скала за общото състояние (VAS) (0-най-добро здраве, 10-най-лошо здраве)



Граф. 28. Оценката на визуална аналогова скала за общото състояние (VAS) на всички групи болни с ФМ, СЛЕ и здравите лица

Оценката на визуална аналогова скала за общото състояние (VAS) при болните с ФМ+СЛЕ е 5,26 точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,26±1,82, мин. 4,49, максимум 6,06 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,38), следвани от групата с ФМ+ОА – 5,15, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 5,15±1,91, мин. 4,53, макс. 5,77, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,31). При болните с ФМ е VAS със средна стойност 4,88 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,88±1,8, мин. 4,48, максимум 5,27 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,2). Болните със СЛЕ имат отговор за VAS със стойност 3,32 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,32±1,38, мин. 2,89, максимум 4,03 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,59). Социалната претовареност при здравите е 33,06 точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 33,06±13,37, мин. 28,28, максимум 37,61 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,28).

На табл. 35 са посочени статистически достоверната разлика за VAS между отделните групи $p<0,05$

Група	Група	p<0,05
Здрави	2 Фибромиалгия	0,0568
	3 ФМ+ОА	0,0217
	4 ФМ+СЛЕ	0,0253
	5 СЛЕ	0,1461
Фибромиалгия	1 Здрави	0,0568
	3 ФМ+ОА	0,4331
	4 ФМ+СЛЕ	0,3552
	5 СЛЕ	0,0008
ФМ+ОА	1 Здрави	0,0217
	2 Фибромиалгия	0,4331
	4 ФМ+СЛЕ	0,8024
	5 СЛЕ	0,0004
ФМ+СЛЕ	1 Здрави	0,0253
	2 Фибромиалгия	0,3552
	3 ФМ+ОА	0,8024
	5 СЛЕ	0,0007
СЛЕ	1 Здрави	0,1461
	2 Фибромиалгия	0,0008
	3 ФМ+ОА	0,0004
	4 ФМ+СЛЕ	0,0007

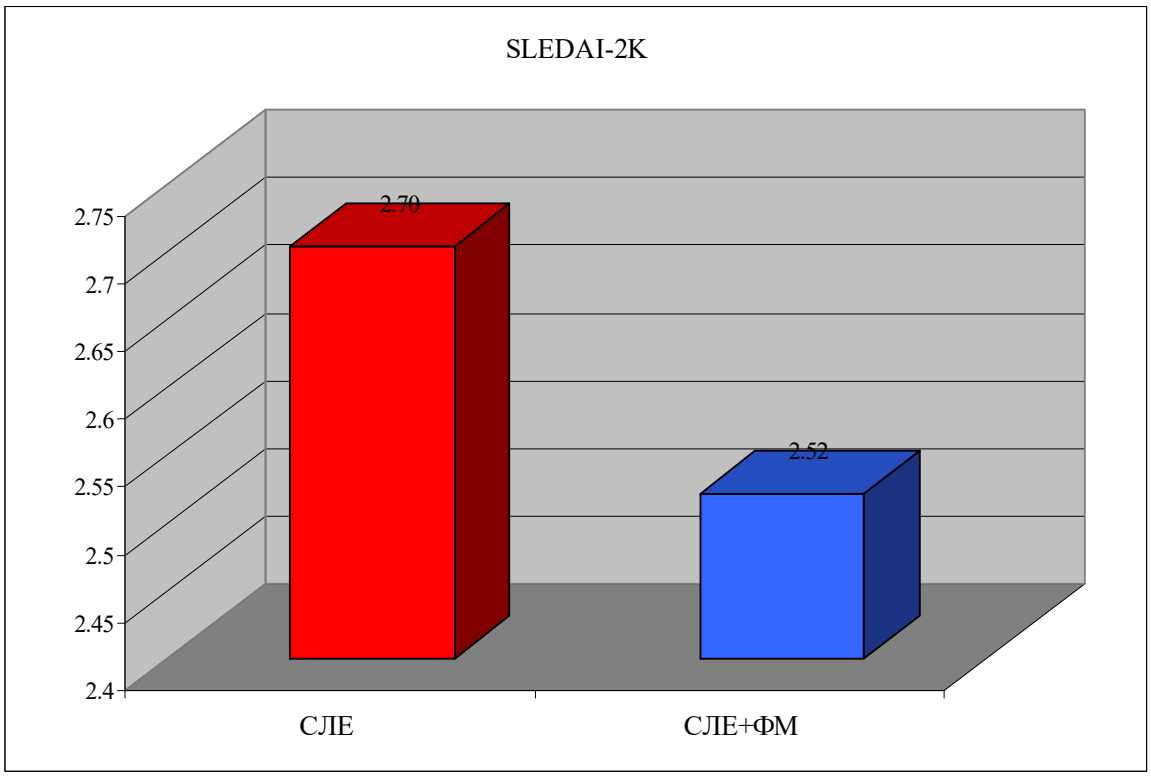
Табл. 35. Статистически сигнификантна разлика за визуална аналогова скала за общото състояние (VAS) p<0,05 между отделните групи.

По клиничния показател общо състояние, оценено с **визуална аналогова скала статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на групите с ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ**; в **средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ.** Няма значима разлика в оценката на общото състояние между трите групи с фибромиалгия.

Болните със СЛЕ са с близки показатели за общо състояние със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

19. Резултати от оценка на SLEDAI-2K при болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ

Няма статистически достоверна разлика между активността на СЛЕ при болните с наличие или без фибромиалгия (p>0,05) (граф. 29).



Граф. 29. Резултати от оценка на SLEDAI-2K при болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ

20. Резултати от оценка на корелацията на броя на болезнените точки, критериите за диагноза ФМ от 2010/2011 година и клиничните прояви по групи.

От направения обзор на литературата е ясно, че ниският праг на болка и броят на болезнените точки са основните критерии за поставяне на диагноза от 1990 година. Всички пациенти имат други придружаващи оплаквания, които влошават тяхното общо състояние и качеството на живот. Те са предложени като критерии за диагноза и са включени през 2010/2011 година. Повечето автори препоръчват да се оценяват и проследяват други клинични симптоми при ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени, други обощени оплаквания. Всички си събират в общ скор и заедно с болка по региони участват в поставянето на диагнозата фибромиалгия.

Това налага търсенето на корелационна зависимост между всички клинични оплаквания и броя на болезнените точки и области. По този начин може да се прецени по-добре комплексното състояние на фибромиалгичната личност.

20.1. Резултати за корелацията между броя на болезнените точки, критериите от 2010/2011 година и клиничните прояви при първична фибромиалгия.

При анализа на нашите резултати се установява силна положителна връзка между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и сумата от всички

критерии от 2010/2011 година за поставяне на диагноза фибромиалгия. Всички корелации на сигнификантни (табл. 36). По-слаба зависимост, статистически несигнификантна има между когнитивните симптоми и другите критерии за ФМ, но има статистически сигнификантна връзка със сумата от всички критерии за ФМ.

Критерии за диагноза	I.	1	II.1.	II.2.	II.3.	II.4.	II.
I.	1,00	0,48**	0,18	0,31**	0,11	0,12	0,39**
1.	0,48**	1,00	0,26*	0,59**	-0,14	0,04	0,64**
II.1.	0,18	0,44**	1,00	0,59**	-0,14	0,04	0,67**
II. 2.	0,30**	0,24**	0,59**	1,00	-0,19	0,06	0,64**
II.3.	0,11	-0,05	-0,13	-0,19	1,00	-0,21	0,27*
II. 4.	0,12	0,29*	0,04	0,07	-0,22	1,00	0,39**
II.	0,39**	0,64**	0,67**	0,64**	0,27*	0,39**	1,00

I. Брой болезнени точки

1.Брой области с дифузна болка

II. 1. Умора II.2. Неосвежаваща почивка

II.3. Когнитивни симптоми II.4. Други симптоми

II. SS – Severity scale

Табл. 36. Коефициенти на корелация между критериите за поставяне на диагноза от 1990 и 2010/2011 година (95%CI) *p<0,01, **p<0,001.

При болните с ФМ се установява умерена положителна корелация между придружаващите симптоми. Намаляването на интензивността на всеки един от симптомите води до понижаване на интензивността на останалите. Корелационната зависимост между всички симптоми е статистически значима. При болните с първична ФМ има умерена положителна корелация между клиничните симптоми. Всеки симптом корелира с останалите. Статистически достоверна разлика се наблюдава при корелацията между наличието на хронична умора по FSS и MFIS, подвижност, самообслужване, обичайни дейности и глобално влияние на ФМ (p<0,001). Броят на болезнените точки има сигнификантна корелация с подвижността (p<0,001). Установява се слаба положителна несигнификантна корелация между броя на

болезнените точки и хроничната умора, самообслужване, обичайни дейности и общо влияние на ФМ (Табл.37).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,21	0,11	0,17	0,35**	0,13	0,2
2	0,21	1,00	0,49**	0,49**	0,36**	0,36**	0,48**
3	0,11	0,49**	1,00	0,46**	0,33**	0,33**	0,24**
4	0,17	0,61**	0,46**	1,00	0,35**	0,35**	0,49**
5	0,35**	0,36**	0,33**	0,35**	1,00	0,36**	0,45**
6	0,13	0,34**	0,23*	0,32**	0,36**	1,00	0,45**
7	0,20	0,48**	0,24*	0,49**	0,45**	0,45**	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Хронична умора по FSS
3. Хронична умора по MFIS
4. Въпроси за влиянието на ФМ - FIQ
5. Подвижност
6. Самообслужване
7. Обичайни дейности

Табл. 37. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с първична ФМ (95%CI) *p<0,01, **p<0,001.

При болните с първична ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen (p<0,001). Сумата от всички критерии за ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени и други симптоми има положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация с депресията по трите скали и с влиянието на фибромиалгията върху ежедневието на болните (p<0,001). Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и депресивните прояви при фибромиалгия, както и върху влияните на ФМ върху ежедневието на болните (Табл.38).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,48**	0,39**	0,17	0,18	0,09	0,08
2	0,48**	1,00	0,31**	0,04	0,01	-0,06	-0,12
3	0,39**	0,31**	1,00	0,5**	0,39**	0,43**	0,35**
4	0,17	0,04	0,5**	1,00	0,2	0,26**	0,26**
5	0,18	0,01	0,39**	0,2	1,00	0,72**	0,54*
6	0,09	-0,06	0,43**	0,26*	0,72**	1,00	0,66**
7	0,08	-0,12	0,35**	0,26*	0,54**	0,66**	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Въпроси за влиянието на ФМ - FIQ
5. Депресия по HADS
6. Депресия по ZUNG
7. Депресия по Von Zerssen

Табл. 38. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с първична ФМ (95%CI). (n=83) *p<0,05, **p<0,001.

При болните с първична ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и социалната претовареност, между тревожността и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве. Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и тревожността, общото състояние и обобщените показатели за физическо и психическо здраве при първична фибромиалгия (табл. 39).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,48**	0,05	0,10	0,02	0,01	-0,07
2	0,48**	1,00	-0,013	0,04	-0,07	0,07	0,07
3	0,05	-0,013	1,00	0,62**	0,17	0,18	0,46**
4	0,10	0,04	0,62**	1,00	0,21	0,06	-0,3**
5	0,02	-0,07	0,17	0,21	1,00	-0,2	-0,13
6	0,01	0,07	0,18	0,06	-0,2	1,00	-0,43**
7	-0,07	0,06	-0,46**	-0,3**	-0,13	-0,43**	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Тревожност по HADS
4. Социална претовареност
5. Общо състояние по VAS
6. Обобщен показател за физическо здраве (PCS)
7. Обобщен показател за психическо здраве (PCS)

Табл. 39. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с първична ФМ (95%CI) (n=83) **p<0,001

20. 2. Едномерни корелационни зависимости между броя на болезнените точки, критериите от 2010/2011 година и клиничните оплаквания при болните с остеоартроза и фибромиалгия

При анализа на нашите резултати се установява силна положителна връзка между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и сумата от всички критерии от 2010 година за поставяне на диагноза фибромиалгия. Всички корелации на сигнификантни **p<0,001. По-слаба зависимост, статистически несигнификантна има между отделните критерии за поставяне на диагноза ФМ (умора, неосвежаваща почивка, когнитивни и други симптоми) p>0,01 (табл. 40).

Критерии за диагноза	I.	1	II.1.	II.2.	II.3.	II.4.	II.
I.	1,00	0,61**	0,33	0,27	0,05	0,04	0,62**
1.	0,61**	1,00	0,18	0,11	0,10	0,26	0,48**
II.1.	0,32	0,18	1,00	-0,02	0,12	0,19	0,14
II. 2.	0,27	0,11	-0,02	1,00	-0,19	0,12	0,19
II.3.	0,05	0,10	0,12	-0,19	1,00	0,15	-0,22
II. 4.	0,04	0,26	0,19	0,12	0,15	1,00	-0,46**
II.	0,62**	0,48**	0,14	0,19	-0,22	-0,46**	1,00

I. Брой болезнени точки

1.Брой области с дифузна болка

II. 1. Умора

II.2. Неосвежаваща почивка

II.3. Когнитивни симптоми

II.4. Други симптоми

II. SS – Severity scale

Табл. 40. Коефициенти на корелация между критериите за поставяне на диагноза ФМ от 1990 и 2010/2011 година (95%CI) (*p<0,01, **p<0,001).

При болните с ОА+ФМ се установява умерена положителна корелация между придружаващите симптоми. Намаляването на интензивността на всеки един от симптомите води до понижаване на интензивността на останалите. При болните с остеоартроза и ФМ има умерена положителна корелация между клиничните симптоми. Всеки симптом корелира с останалите. Статистически достоверна разлика се наблюдава при корелацията между броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка, общо симптомите по критериите за ФМ от 2010/2011 година и наличието на хронична умора по FSS. Друга статистическа достоверна разлика е между хроничната умора по MFIS с хроничната умора по FSS и влияниете на ФМ върху живота на болните (p<0,001). Хроничната умора по MFIS и влияниете на ФМ върху живота на болните има сигнификантна корелация с подвижността (p<0,001). Установява се слаба

положителна несигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка с подвижността и общото влияние на ФМ (Табл. 41).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,61**	0,62**	0,38**	0,19	0,17	0,12
2	0,61**	1,00	0,48**	0,12	0,14	0,13	0,12
3	0,62**	0,48**	1,00	0,54**	0,21	0,18	0,037
4	0,38**	0,12	0,54**	1,00	0,51**	0,42**	0,15
5	0,19	0,14	0,21	0,51**	1,00	0,71**	0,71**
6	0,17	0,13	0,18	0,42**	0,71**	1,00	0,37*
7	0,12	0,12	0,037	0,15	0,25	0,37*	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ 2010/2011
4. Хронична умора по FSS
5. Хронична умора по MFIS
6. Въпроси за влиянието на ФМ - FIQ
7. Подвижност

Табл. 41. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с остеоартроза и ФМ (95%CI) *p<0,01, **p<0,001.

При болните с ОА+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen (p<0,001). Сумата от всички критерии за ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени и други симптоми има положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация с броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка при болните с ОА+ФМ (p<0,001). Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка, самообслужването, обичайните дейности и депресивните прояви при фибромиалгия (табл. 42).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,61**	0,62**	0,27	0,27	0,29	0,10	0,30
2	0,61**	1,00	0,48**	0,06	0,19	0,24	0,09	0,32
3	0,62**	0,48**	1,00	0,17	0,12	0,10	-0,07	0,24
4	0,27	0,06	0,17	1,00	0,31	0,09	0,03	0,01
5	0,27	0,19	0,12	0,31	1,00	0,22	0,24	0,41*
6	0,29	0,24	0,10	0,09	0,22	1,00	0,55**	0,47*
7	0,10	0,09	-0,07	0,03	0,24	0,55**	1,00	0,34*
8	0,30	0,32	0,24	0,01	0,41*	0,47*	0,34*	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Самообслужване
5. Обичайни дейности
6. Депресия по HADS
7. Депресия по ZUNG
8. Депресия по Von Zerssen

Табл. 42. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с остеоартроза и ФМ (95%CI) (n=39) *p<0,05, **p<0,001.

При болните с ОА+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве p<0,01. Има сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и социалната претовареност и общото състояние. Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и обобщените показатели за физическо и психическо здраве при болните с остеоартроза и фибромиалгия (табл. 43).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,61**	0,62**	0,21	0,37*	0,39*	-0,05	0,08
2	0,61**	1,00	0,48**	0,26	0,35	0,25	-0,12	0,15
3	0,62**	0,48**	1,00	0,17	0,27	0,32	-0,18	0,11
4	0,21	0,26	0,17	1,00	0,26	-0,02	0,23	-0,37*
5	0,37*	0,35	0,27	0,26	1,00	0,29	0,24	-0,00
6	0,39*	0,25	0,32	-0,02	0,29	1,00	-0,14	-0,03
7	-0,05	-0,12	-0,18	0,23	0,24	-0,14	1,00	-0,35*
8	0,08	0,15	0,11	-0,37*	-0,00	-0,03	-0,35*	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Тревожност по HADS
5. Социална претовареност
6. Общо състояние по VAS
7. Обобщен показател за физическо здраве (PCS)
8. Обобщен показател за психическо здраве (PCS)

Табл. 43. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с ОА+ФМ (95%CI) (n=39) **p<0,001 *p<0,01

20. 3. Едномерни корелационни зависимости между клиничните оплаквания, оценени чрез скали при здрави.

При здравите има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen, между подвижност и обичайни дейности, между умората, оценена по двете скали FSS и MFIS (p<0,001). Не се тестват броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка, защото те са нисък брой при здравите (табл. 44).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,64**	0,17	-0,15	0,29	0,58**	0,58**	0,44**
2	0,64**	1,00	0,19	-0,22	0,39*	0,51**	0,51**	0,48**
3	0,17	0,19	1,00	0,13	0,68**	0,34	0,15	0,38*
4	-0,15	-0,22	0,13	1,00	0,12	0,02	-0,20	0,12
5	0,29	0,39*	0,68**	0,12	1,00	0,32	-0,02	0,12
6	0,58**	0,51**	0,34	0,02	0,00	1,00	0,64**	0,58**
7	0,58**	0,51**	0,15	-0,20	-0,02	0,64**	1,00	0,56**
8	0,44**	0,48**	0,38*	0,12	0,12	0,58**	0,56**	1,00

1. Умора по FSS
2. Умора по MFIS
3. Подвижност
4. Самообслужване
5. Обичайни дейности
6. Депресия по HADS
7. Депресия по ZUNG
8. Депресия по Von Zerssen

Табл. 44. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при здрави (95%CI). (n=36) *p<0,05, **p<0,001.

При здравите има силна положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между умората, тревожността и депресията по HADS и социалната претовареност, между обобщения показател за физическо и психическо здраве p<0,001 (табл. 45).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,51**	0,58**	0,59**	0,12	-0,13	-0,33
2	0,51**	1,00	0,57**	0,46**	-0,11	0,14	-0,59
3	0,58**	0,57**	1,00	0,49**	0,59**	-0,01	0,44*
4	0,59**	0,46**	0,49**	1,00	0,20	-0,03	-0,34
5	0,29	0,31	0,27	0,42*	1,00	-0,18	-0,07
6	-0,13	0,04	-0,01	-0,03	-0,18	1,00	-0,38*
7	-0,33	-0,59	0,44*	-0,34	-0,07	-0,38*	1,00

1. Умора по FSS
2. Тревожност HADS
3. Депресия по HADS
4. Социална претовареност
5. Общо състояние по VAS
6. Обобщен показател за физическо здраве (PCS)
7. Обобщен показател за психическо здраве (PCS)

Табл. 45. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при здравите (95%CI) (n=36) **p<0,001 *p<0,01

20. 4. Едномерни корелационни зависимости между броя на болезнените точки и клиничните оплаквания, оценени чрез скали при болните със СЛЕ и фибромиалгия

При анализа на нашите резултати за оценка на диагнозата ФМ в групата на болните със СЛЕ+ФМ се установява силна положителна връзка между броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка p<0,001. Установява се слаба несигнификантна зависимост между SS и броя на областите с дифузна болка. По-слаба зависимост, статистически несигнификантна има между отделните критерии за поставяне на диагноза ФМ (умора, неосвежаваща почивка, когнитивни и други симптоми) p>0,01 (табл. 46).

Критерии за диагноза	I.	1	II.1.	II.2.	II.3.	II.4.	II.
I.	1,00	0,66**	0,18	-0,12	0,15	-0,04	0,10
1.	0,66**	1,00	0,15	-0,13	0,25	0,03	0,12
II.1.	0,18	0,15	1,00	-0,05	-0,32	0,07	0,40
II. 2.	-0,12	-0,13	-0,05	1,00	-0,09	0,36	0,33
II.3.	0,15	0,25	-0,32	-0,09	1,00	-0,32	0,43**
II. 4.	-0,04	0,03	0,07	0,36	-0,32	1,00	0,16
II.	0,10	0,12	0,40	0,33	0,43**	0,16	1,00

I. Брой болезнени точки

1.Брой области с дифузна болка

II. 1. Умора

II.2. Неосвежаваща почивка

II.3. Когнитивни симптоми

II.4. Други симптоми

II. SS – Severity scale

Табл. 46. Коефициенти на корелация между критериите за поставяне на диагноза ФМ от 1990 и 2010/2011 година в групата на болните със СЛЕ+ФМ (95%CI) (n=23) *p<0,01, **p<0,001.

При болните със СЛЕ и ФМ има умерена корелация между клиничните симптоми. Статистически достоверна разлика се наблюдава при корелацията между броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка. Друга статистическа достоверна разлика е хроничната умора по FSS и подвижността и влияниете на ФМ върху живота на болните (p<0,001). Хроничната умора по MFIS и влиянието на ФМ върху живота на болните има сигнификантна корелация с подвижността (p<0,001). Установява се слаба несигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка с хроничната умора, подвижността и общото влияние на ФМ (p>0,05) (Табл. 47).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7
1	1,00	0,67**	0,10	0,11	0,01	0,16	0,14
2	0,67**	1,00	0,12	-0,22	-0,19	-0,08	-0,02
3	0,10	0,12	1,00	0,13	-0,15	0,11	0,14
4	,0,11	-0,22	0,13	1,00	0,11	0,64**	0,48*
5	0,01	-0,19	-0,15	0,11	1,00	0,17	0,09
6	0,16	-0,08	0,11	0,64**	0,17	1,00	0,59*
7	0,14	-0,02	0,14	0,48*	0,09	0,59*	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Severity scale
4. Хронична умора по FSS
5. Хронична умора по MFIS
6. Въпроси за влиянието на ФМ - FIQ
7. Подвижност

Табл. 47. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни с СЛЕ+ФМ (95%CI) (n=23) *p<0,01, **p<0,001.

При болните с СЛЕ+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen (p<0,001). Сумата от всички критерии за ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени и други симптоми има слаба положителна корелация с несигнификантен коефициент на корелация с броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка при болните със СЛЕ+ФМ, с депресията по трите скали за депресия (p<0,001). Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка, самообслужването, обичайните дейности и депресивните прояви при СЛЕ+фибромиалгия (табл. 48).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,67**	0,10	-0,14	-0,22	-0,18	0,51*	0,31
2	0,67**	1,00	0,12	0,07	-0,17	0,02	0,27	0,14
3	0,10	0,12	1,00	0,28	0,16	0,09	0,00	0,38
4	-0,14	0,07	0,28	1,00	0,59*	0,41	0,13	0,18
5	-0,22	-0,17	0,16	0,59*	1,00	0,36	0,17	0,29
6	-0,18	0,02	0,09	0,41	0,36	1,00	0,34	0,44*
7	0,51*	0,27	0,00	0,13	0,17	0,34	1,00	0,66**
8	0,31	0,14	0,38	0,18	0,29	0,44*	0,66**	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Самообслужване
5. Обичайни дейности
6. Депресия по HADS
7. Депресия по ZUNG
8. Депресия по Von Zerssen

Табл. 48. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни със СЛЕ и ФМ (95%CI) (n=23) *p<0,05, **p<0,001

При болните със СЛЕ+ФМ има слаба корелация с несигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве p<0,01. Има сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и социалната претовареност и общото състояние. Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и обобщените показатели за физическо и психическо здраве при болните със СЛЕ и фибромиалгия. Установява се сигнификантна връзка между клиничните сиптоми по критериите от 2010/2011 година за поставяне на диагноза и социалната претовареност (табл. 49).

Клинични показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,00	0,67**	0,10	0,35	0,12	-0,15	0,41	-0,138
2	0,67**	1,00	0,12	0,09	-0,11	0,10	0,13	0,34
3	0,10	0,12	1,00	0,02	0,59**	-0,04	0,06	0,01
4	0,35	0,09	0,02	1,00	0,20	0,05	-0,06	-0,26
5	0,12	-0,11	0,59**	0,20	1,00	-0,18	-0,07	-0,18
6	-0,15	0,10	-0,04	0,05	-0,18	1,00	-0,09	0,05
7	0,41	0,13	0,06	-0,06	-0,07	-0,09	1,00	-0,36
8	-0,138	0,34	0,01	-0,26	-0,18	0,05	-0,36	1,00

1. Брой болезнени точки
2. Брой области с дифузна болка
3. Общо критерии за ФМ от 2010/2011
4. Тревожност по HADS
5. Социална претовареност
6. Общо състояние по VAS
7. Обобщен показател за физическо здраве (PCS)
8. Обобщен показател за психическо здраве (PCS)

Табл. 49. Коефициенти на корелация между клиничните прояви при болни със СЛЕ и ФМ (95%CI) (n=23) **p<0,001 *p<0,01

21. Резултати от връзката между хормоналния статус и функцията на автономната нервна система при болни с фибромиалгия

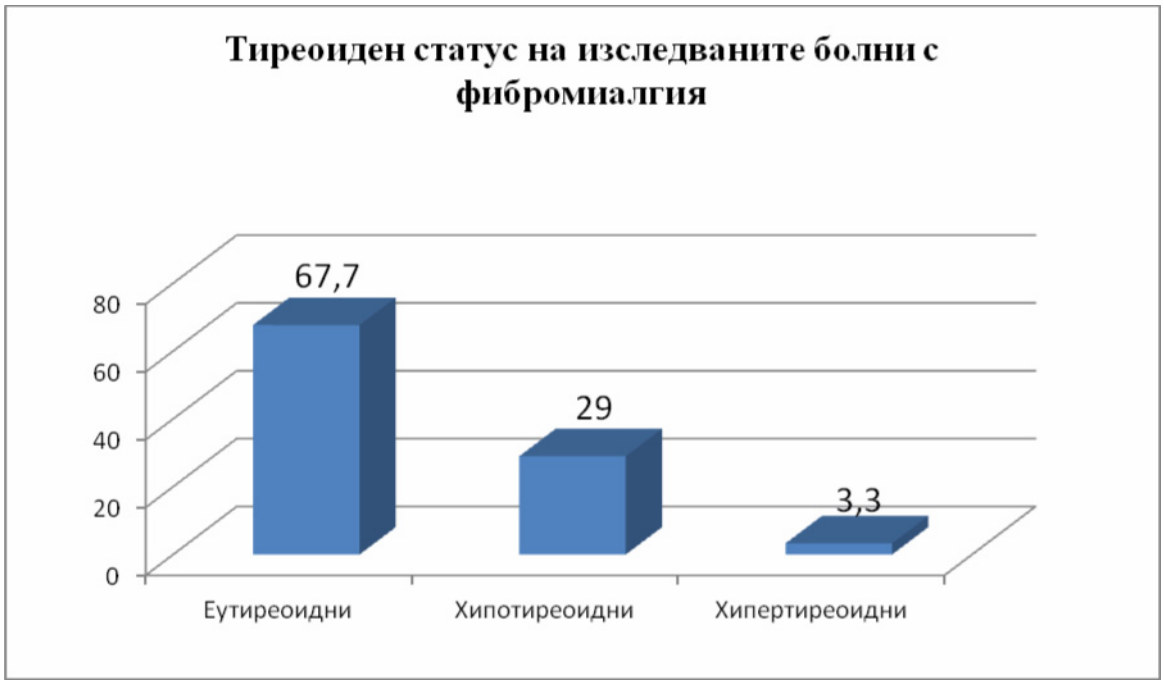
Извършен е описателен анализ – дескриптивна статистика с данни за средна аритметична стойност, стандартно отклонение, доверителен интервал, стандартна грешка, минимум и максимум на изследваните стойности. Проведен е диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими разлики чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка в променливи. Този анализ е извършен с помощта на метода χ-квадрат. Изчислявани са „точни” емпирични показатели на Фишер (Fisher exact test) за вземане на решение за тествания ефект.

Извършен е анализ на разликата в средни величини, като статистическата значимост на проявените разлики са тествани с помощта на модели на средна разлика (ANOVA). Резултатите от тези модели са засечени с приложени непараметрични анализи, като

целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод. За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните нива относно разпределението на тестваните признаци. Като гранична стойност за нивото на значимост се приема 0,05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност от 0,05. Ако тя е по-малка от 0,05, тестваният ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0,05, тестваният ефект се приема за статистически незначим.

Използван е динамичен анализ за да се оценят определени зависимости между променливи, които са измервани на силни скали. Приложени са корелационни кофициенти на Pearson, рангова корелация на Spirman, множествена линейна регресия.

От включените в изследването жени с фибромиалгия 67,7% са еутиреоидни, 29% - хипотиреоидни (12,9% медикаментозно компенсиран, 16,1% - некомпенсиран) и само една жена е хипертиреоидна. Заместително лечение с левотироксин получават 6 (19,4%) от жените. При изследване на връзката между концентрацията на хормоните и приема на левотироксин от тези жени с хипотиреоидизъм се установява сигнификантна връзка между концентрациите на естрадиол и TSH с левотироксин (граф. 30).

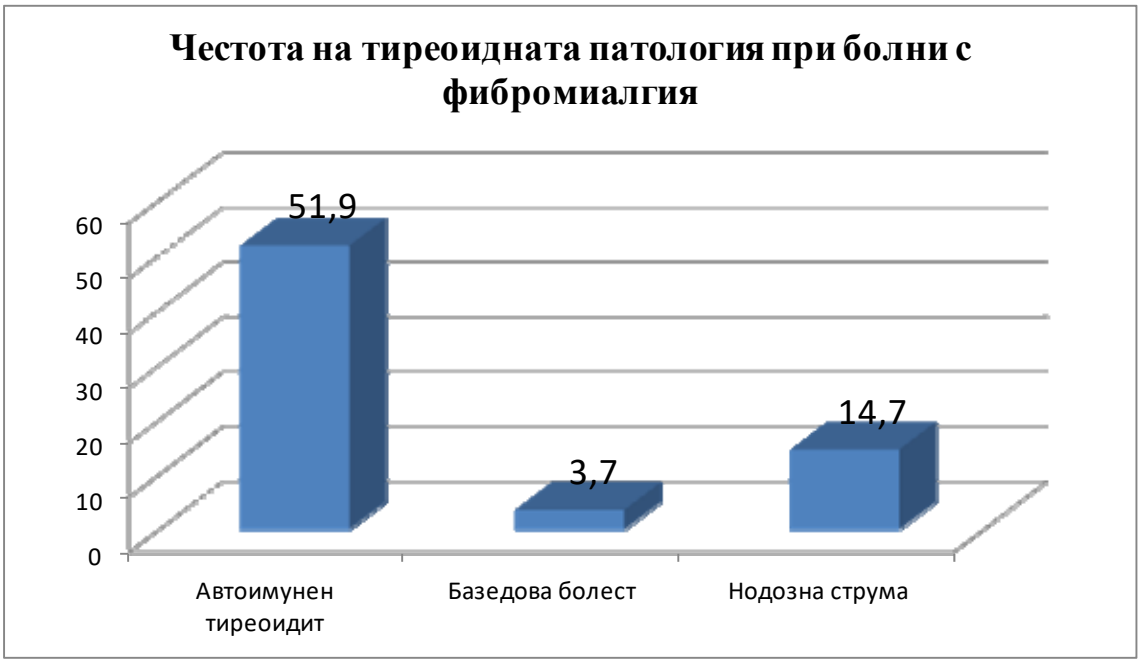


Граф. 30. Тиреоиден статус на изследваните жени с фибромиалгия

Концентрацията на естрадиол при жените с хипотиреоидизъм, приемащи левотироксин е 53,9 ммол, стандартно отклонение 103,3, минимум 0, максимум 262 при 95% доверителен интервал с долна граница -54,5 и горна граница 162,35. При еутиреоидните жени средната концентрация на естрадиол е 349, стандартно отклонение 394, минимум 0, максимум 1510 при 95% доверителен интервал с долна граница 182,6 и горна граница 515,5, p=0,003 (граф. 30).

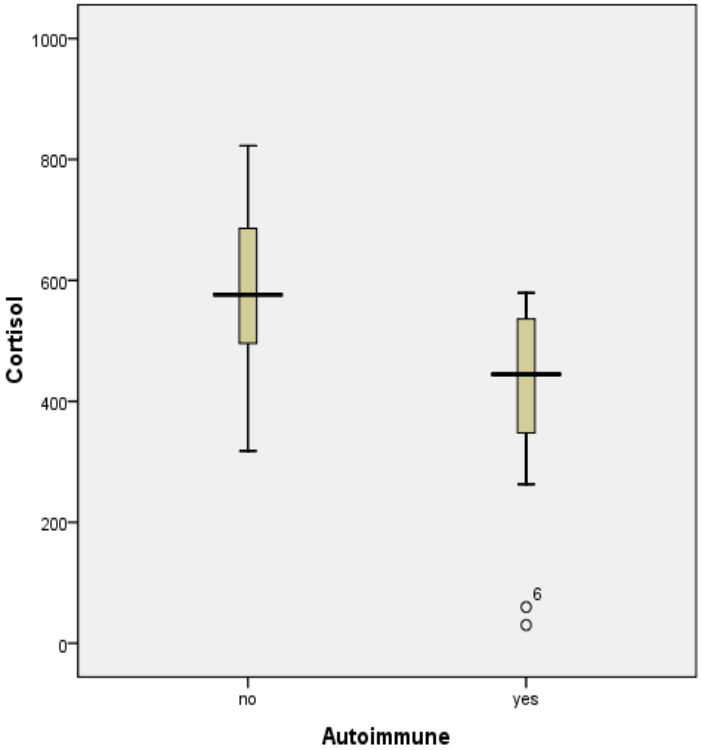
Концентрацията на TSH при жените с хипотиреоидизъм, приемащи левотироксин е 8,17 ммол, стандартно отклонение 9,41, минимум 1,68, максимум 26,9 при 95% доверителен интервал с долна граница -1,7 и горна граница 18. При еутиреоидните жени средната концентрация на TSH е 3,2, стандартно отклонение 4,3, минимум 0,16, максимум 22,8 при 95% доверителен интервал с долна граница 1,4 и горна граница 4,9, p=0,002.

Автоимунен тиреоидит се установи при 51,9% от изследваните жени, а Базедова болест при 3,7%. Честотата на ехографски установените възли е 14,7% (граф. 31).



Граф. 31. Честота на тиреоидната патология при болни с фибромиалгия

Установяват се по-ниски нива на кортизол при пациентките с автоимунен тиреоидит, отколкото тези без тиреоидит (437.2±162.4 спрямо 579.9±140.2 p=0.043) – граф. 32.

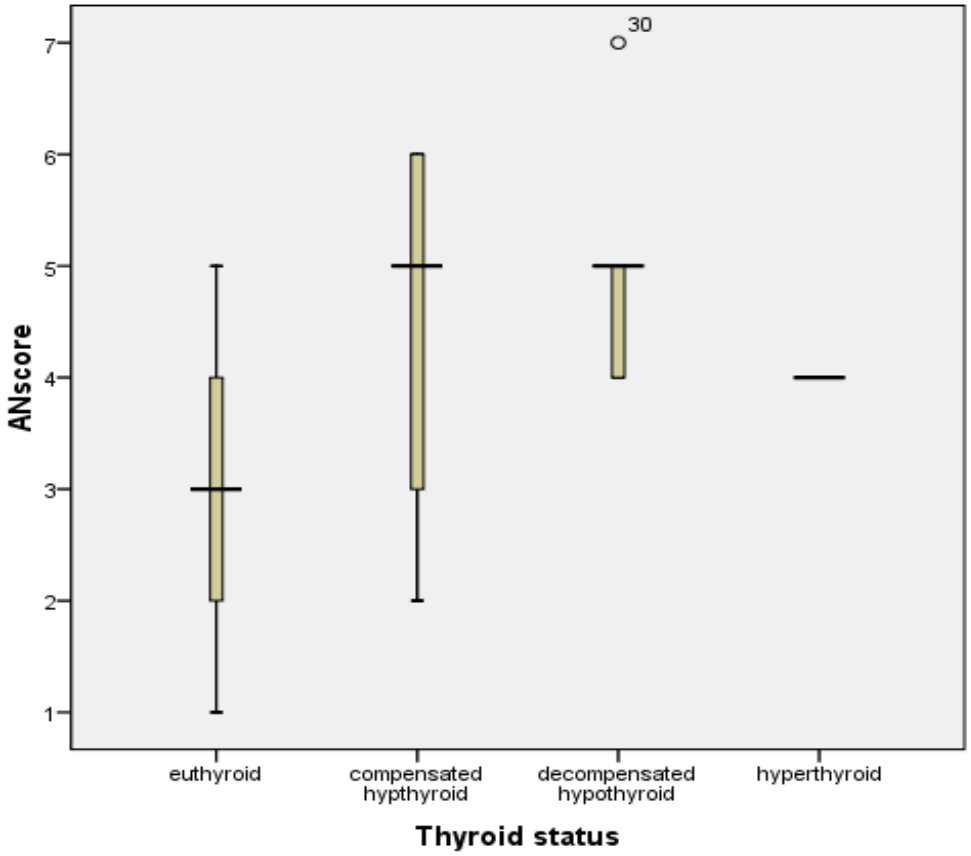


Граф. 32. Концентрация на серумния кортизол при болни с фибромиалгия с и без автоимунен тиреоидит.

Установи се значима разлика в скора за автономна невропатия (4,4±1,6 спрямо 3,1±1,2; p=0,006), но не и в отношението LF/HF между жените с и без менопауза. Наблюдава се също така значима разлика в скора за автономна невропатия при жените с различен тиреоиден статус – 3,1±1,3 при еутиреоидните, 4,5±1,9 при жените с медикаментозно компенсиран хипотиреоидизъм и 5,0±1,2 при тези с декомпенсиран хипотиреоидисзъм; p=0,031. Такава разлика няма за отношението LF/HF (граф. 33).

Резултатите от концентрацията на cortisol, estradiol, ACTH, TSH и автоимунния статус на щитовидната жлеза на болните с първична ФМ са представени на таблица 50. Те допълват резултатите от графика 32 и 33.

.



Граф. 33. Скор за автономна невропатия при болни с различен тиреоиден статус.

	CORTISOL	ESTRADIOL	ACTH	TSH	ANscore
Mean	468,11	291,09	18,86	3,76	3,83
Std. Deviation	192,00	351,56	11,68	5,12	1,57
Absolute	0,11	0,20	0,11	0,32	0,15
Positive	0,072	0,18	0,11	0,32	0,12
Negative	-0,11	-0,20	-0,06	-0,26	-0,15
	0,71	1,25	0,71	2,12	0,91
	0,68	0,08	0,69	0,000	0,36
	0,64	0,07	0,65	0,000	0,33

Табл. 50. Анализ на резултатите от концентрацията на cortisol, estradiol, ACTH, TSH и автоимунния статус на щитовидната жлеза (One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test)

Анализът на резултатите от корелацията между концентрацията на cortisol, estradiol, ACTH, TSH и скорът на автономната нервна система са представени на таблица 51.

Pearson Correlation	ANscore
Cortisol	R= -0,105
	P=0,5553
Estradiol	R=0,028
	P=0,8773
ACTH	R=0,204
	P=0,2482
TSH	R=0,097
	P=0,5780

Табл. 51. Pearson Correlation между концентрацията на cortisol, estradiol, ACTH, TSH и скорът на автономната нервна система

Няма статистически значима разлика от връзката между естрадиол, кортизол и автономната невропатия при ФМ, също и от връзката между АСТН, автономната невропатия при болни с ФМ.

22. Резултати от връзката между наличието на автоимунен тиреоидит и показателя за автономна невропатия при болни с фибромиалгия.

Болните с фибромиалгия и автоимунен тиреоидит имат по-силно изразени автономни нарушения, изразени чрез скора за автономна невропатия. При болните ФМ и автоимунен тиреоидит скорът за автономна невропатия е 4,5 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,5±1,4, мин. 3,7, макс. 5,3, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,4).

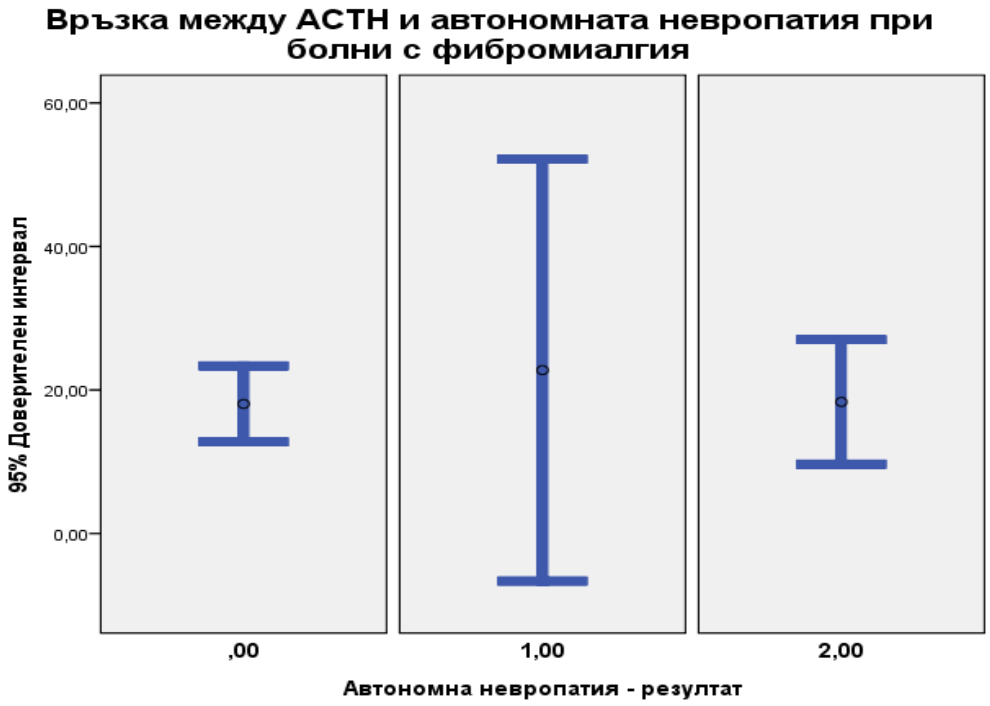
При болните с ФМ без автоимунен тиреоидит скорът за автономна невропатия е 3,08 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 3,08±1, мин. 2,5, макс. 3,7, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,2). P=0,007 (граф. 34).

Граф. 34. Резултати от връзката между наличието на автоимунен тиреоидит и показателя за автономна невропатия при болни с фибромиалгия. P=0,007

Няма значима разлика за концентрациите на кортизол и естрадиол с автономна невропатия между различните групи болни (граф. 35)

Граф. 35. Връзка между естрадиол, кортизол и автономната невропатия при болни с фибромиалгия

Няма статистически значима разлика от връзката между АСТН и автономната невропатия при болни с фибромиалгия (граф. 36)



Граф. 36. Връзка между АСТН и автономната невропатия при болни с фибромиалгия

23. Резултати от връзката на хормоналния статус и прага на болка при болни с фибромиалгия.

От получените резултати не се установява статистически сигнификантна зависимост между прага на болка и концентрациите на cotrisol, estradiol и АСТН, прагът на болка не се влияе съществено от тези концентрации (p>0,05). Единствената статистическа значимост е между концентрациите на АСТН и cortisol (p=0,0022) (табл. 52 и граф. 37)

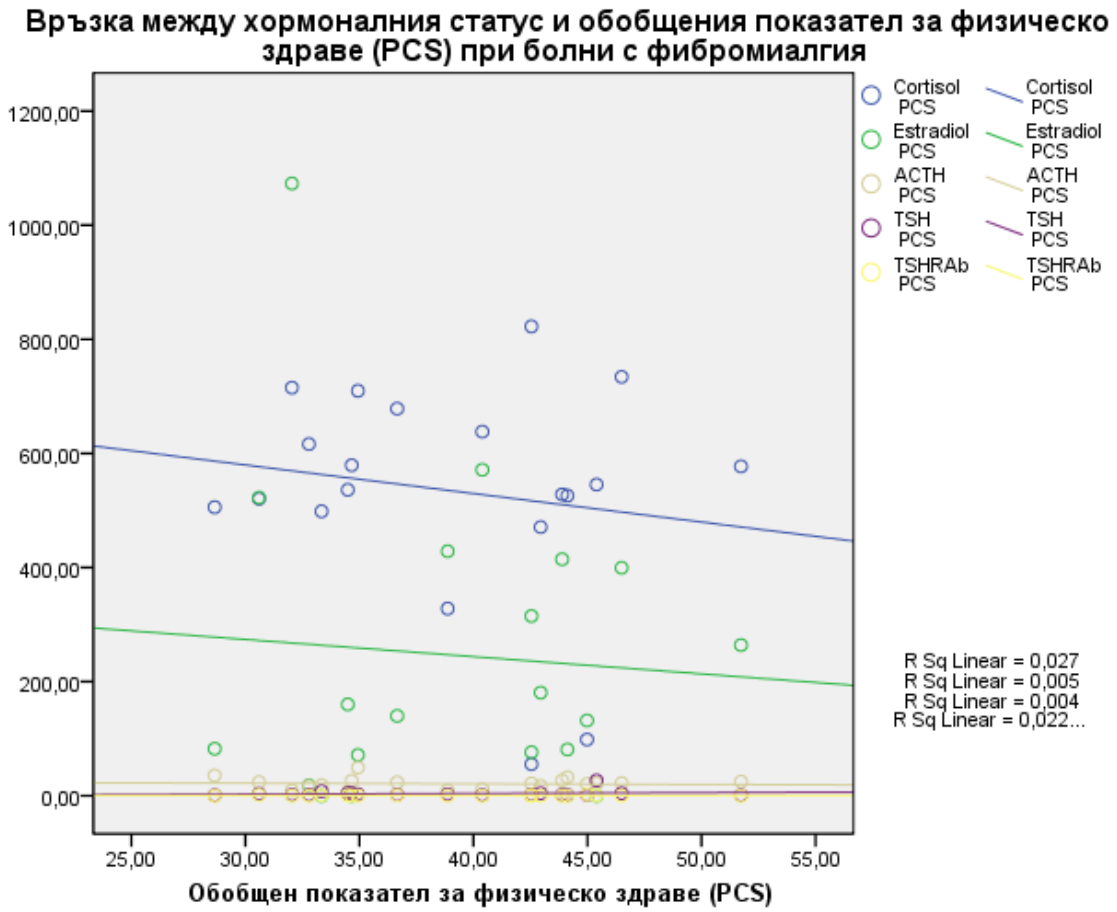
Изследван показател	Праг на болка	Cortisol	Estradiol	АСТН
Праг на болка	1,00	-0,18	0,16	-0,07
Cortisol	-0,18	1,00	-0,07	0,47*
Estradiol	0,176	-0,07	1,00	-0,15
АСТН	-0,08	0,47*	-0,15	1,00

Табл. 52. Коефициенти на корелация (Pearson) между праг на болка и хормонални показателни при болни с първична ФМ *p<0,01 (n=40).

Граф. 37. Връзка между праг на болка и хормонален статус – за връзката между АСТН и котризол p=0,0022

24. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при фибромиалгия. За връзката на хормоналния статус и качеството на живот чрез обобщени показатели за физическо и психическо здраве е използван регресионен анализ, където като независими променливи (фактори) са използвани лабораторните изследвания, а като резултат са съответните показатели на качеството на живот, т.е. има 10 различни модела. Моделите характеризират способността на съответните фактори да описват (или предсказват) резулатите за изследваните променливи за качество на живот.

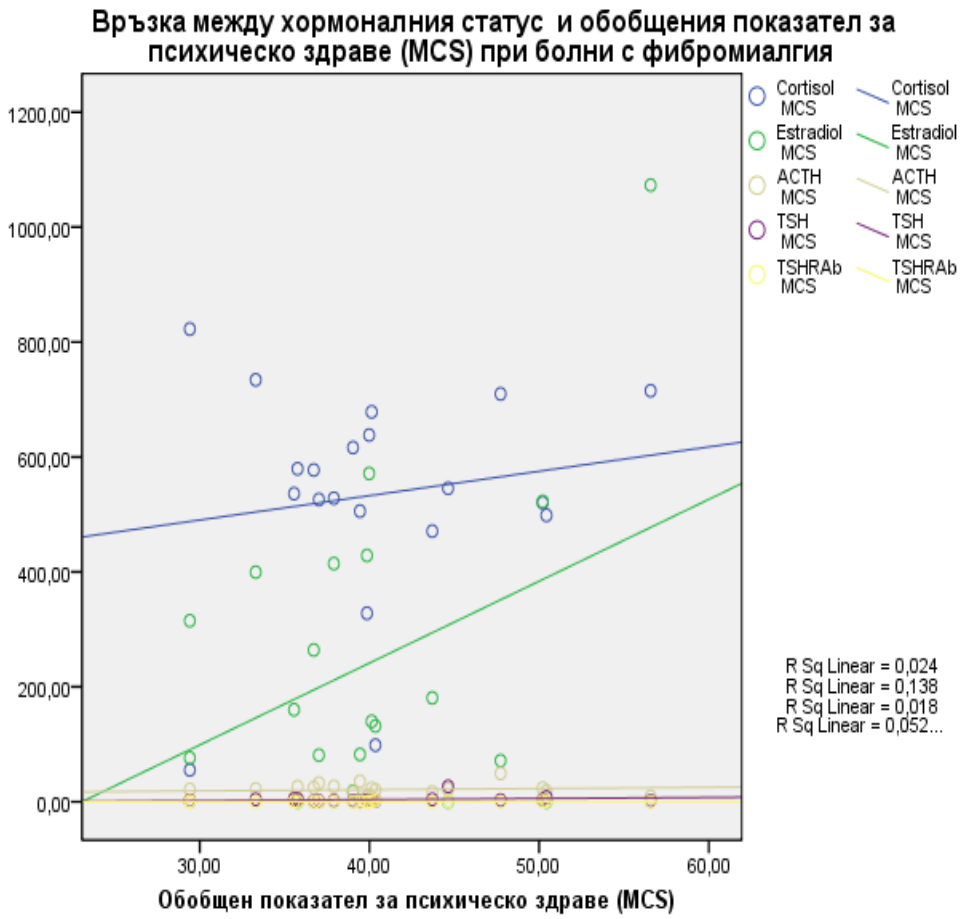
Резултатите от проведените регресионни модели (граф. 38) показват, че лабораторните показатели от хормоналното изследване не могат да се потвърдят като силни предсказващи фактори, които имат връзка с качеството на живот. Това е така, както за обобщените показатели за физическото здраве, както и за по-детайлните показатели от качеството на живот, за много от които не може да се докаже силна връзка (граф. 38).



Граф. 38. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при фибромиалгия

25. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при фибромиалгия.

Използва се регресионен анализ за оценка на връзката между хормоналния статус и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при фибромиалгия. Моделът е по-показателен от този за влиянието на хормоналните лабораторни изследвания върху физическото здраве. Получените лабораторни резултати оказват 30% от влиянието върху промяната на резултата. Потвърден значим фактор е Estradiol със слабо положително влияние. ASTH и TSH допринасят за описване на резултата, въпреки че са със статистически незначимо индивидуално влияние, което е слабо положително (граф. 39)

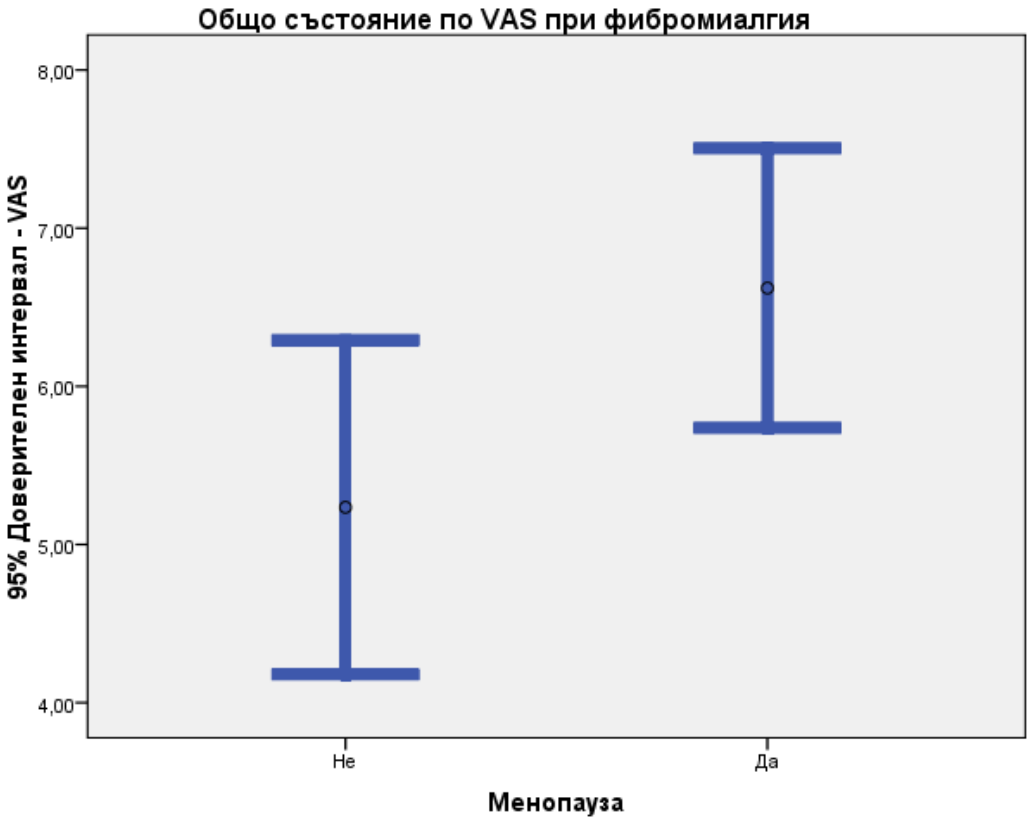


Граф. 39. Резултати от връзката между хормоналния статус и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при фибромиалгия

26. Резултати от общото състояние на фибромиалгията, оценено по VAS при изследваните жени в менопауза и пременопаузални жени.

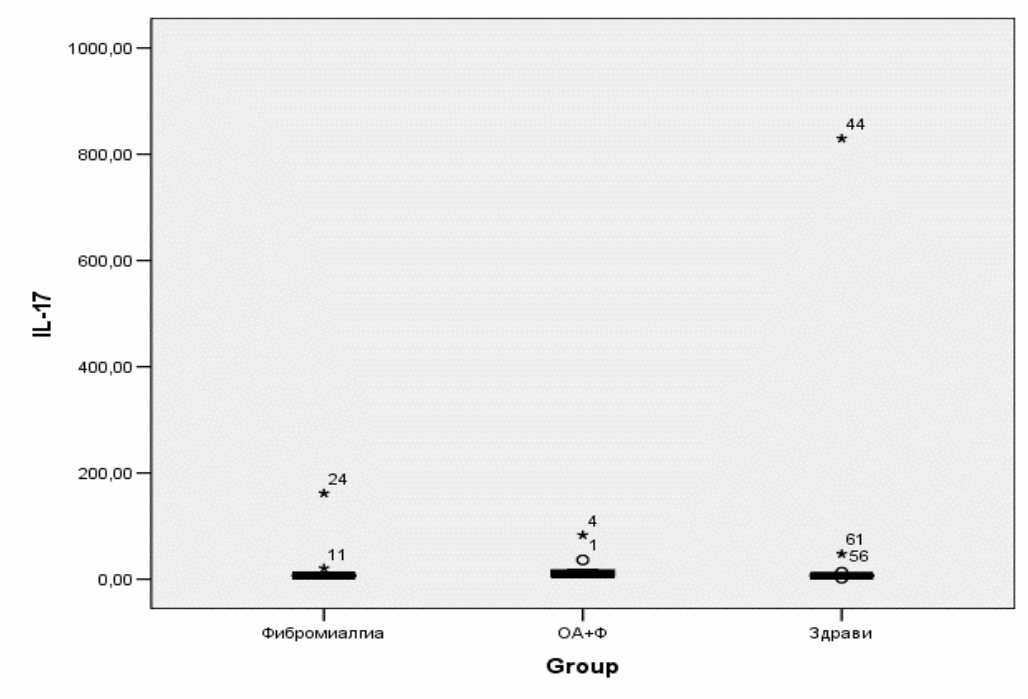
Установява се достоверна разлика между двете групи (граф. 40 p<0,05). Жените в менопауза има по-висока, т.е. по-лоша оценка за общото състояние на ФМ, сравнени с жените с нормален цикъл.

Граф. 40. Общото състояние на фибромиалгията, оценено по VAS при изследваните жени в менопауза и пременопаузални жени



27. Резултати от изследването на връзката между нивата на IL-17, наличието на тиреоиден автоимунитет и прага на болката при пациенти с ФМ.

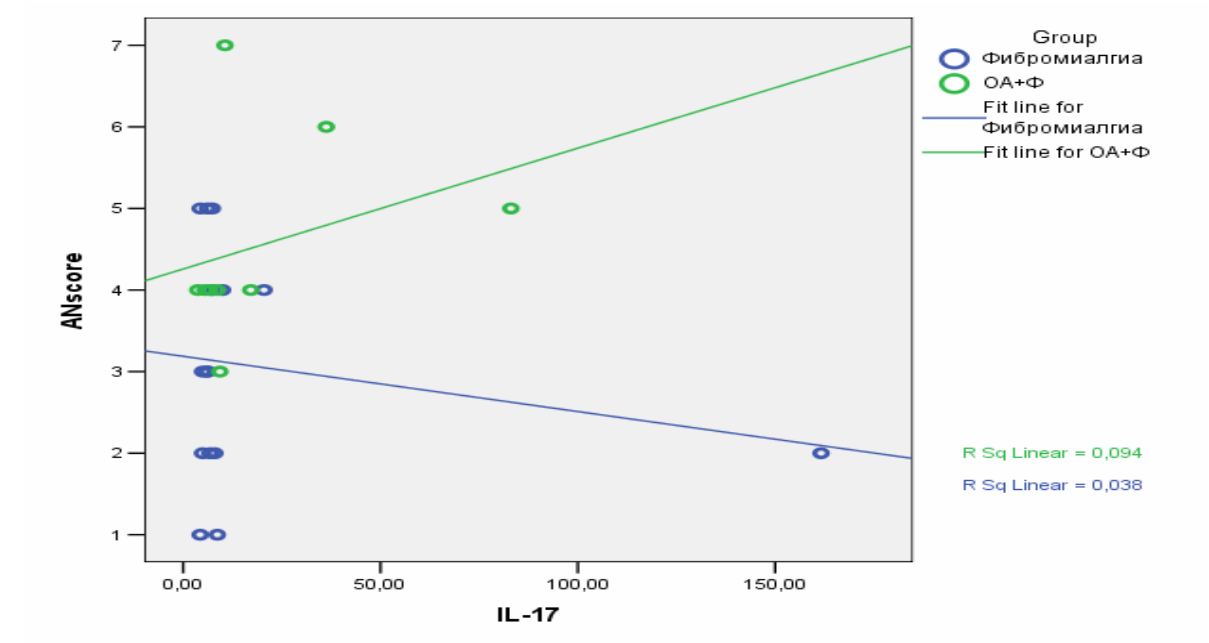
В наблюдението са включени 43 жени на средна възраст 46,1±10,5 години и 18 здрави контроли. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. Двадесет и три от жените (53,5%) са в менопауза, нито една от тях не приема хормонално-заместителна терапия. От включените жени с ФМ 74,4% са еутиреоидни, 23,1% - хипотиреоидни (10,3% медикаментозно компенсиран, 12,8% - некомпенсиран) и само една жена е хипертиреоидна.



Граф. 41. Концентрация на интерлевкин 17 при болни и здрави

Не се установи значима връзка между нивата на IL-17 при жени с ФМ/ОА+ФМ и здрави контроли, въпреки тенденцията за 3 пъти по-високи нива при ФМ (33,1±128,7 vs. 9,1±9,8) (граф. 41).

Макар да не можем да потвърдим наличие на статистически значима разлика в проявата на връзка между интерлевкин 17 и автономната невропатия при болните с ФМ (p=0,237), се установява наличие на ясно изразена различна корелация (граф. 42).



Граф. 42. Зависимост на концентрацията на IL-17 в серум и скора на автономна

невропатия при болните с ФМ /ОА+ФМ.

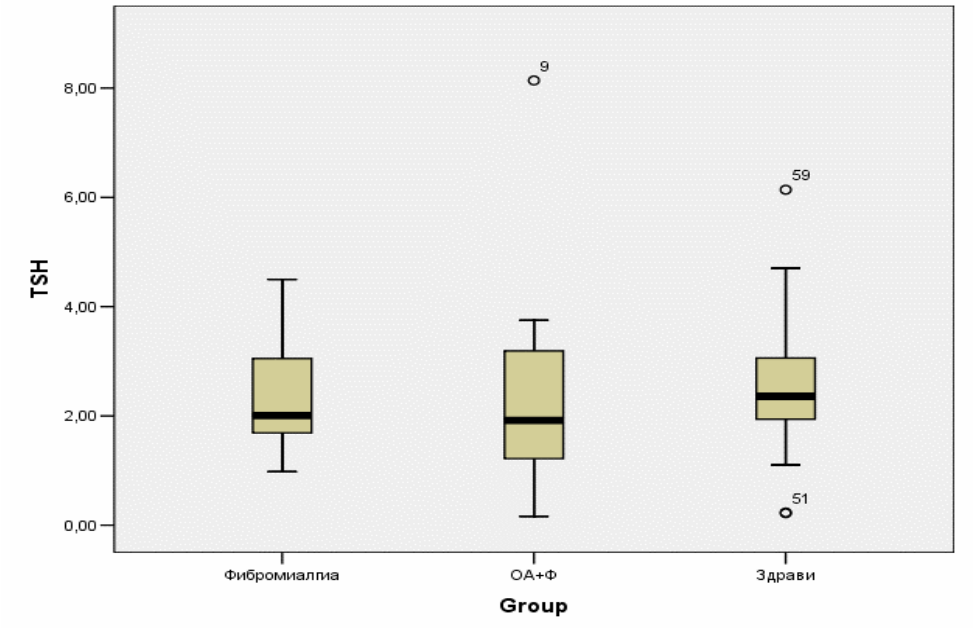
Тези резултати означават, че оценката на тиреоидния статус е важна при болни с ФМ. Разликата в концентрацията на серумния кортизол при болни с и без автоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката при ФМ.

Установява се статистически значима разлика – такава се потвърждава за Estradiol, Cortisol и TAT. Дадени са резултатите от проведени параметрични и непараметрични тестове. Резултатите са представени на таблица 53 и на граф. 43.

TSH	Estradiol	TAT	MAT	Cortisol	IL17
parametric t-test	parametric t-test	Kruskal Wallis	parametric t-test	parametric t-test	parametric t-test
P=0,94	P=0,0051	P=0,0021	P=0,17	P=0,005	P=0,433
No sig .diff	Sig diff ФМ и ФМ/ОА	Sig. Diff. ОА/ФМ спрямо ОА и здрави	No sig diff	Sig diff здрави спрямо ОА/ФМ и ОА	No sig diff

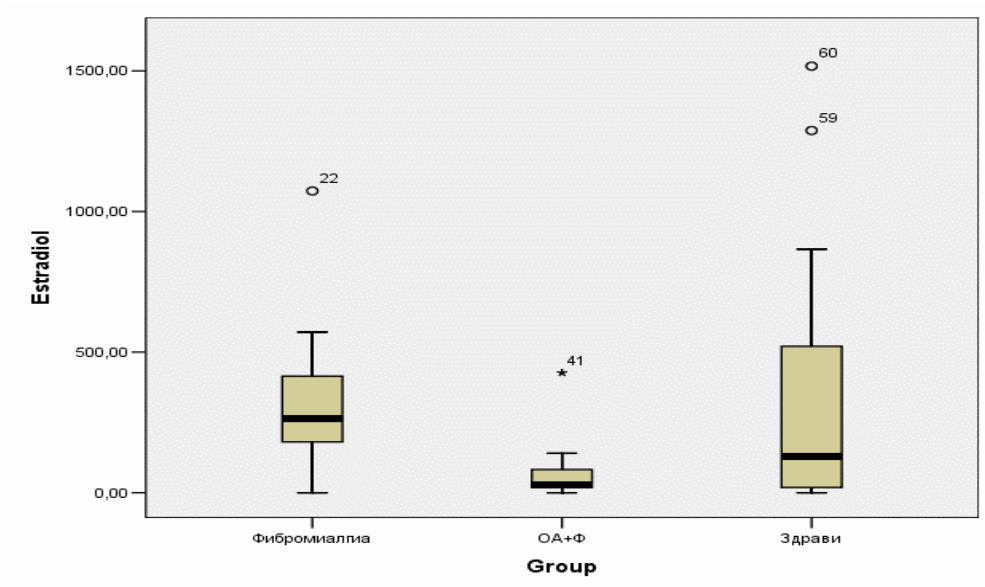
Табл. 53. Концентрации на хормони и интерлевкин-17 при болни и здрави.

На граф. 43 са представени резултатите от сравнението на концентрацията на TSH между групите с ФМ / ОА+ФМ и здравите лица. Няма статистически достоверна разлика по този показател (граф. 43).



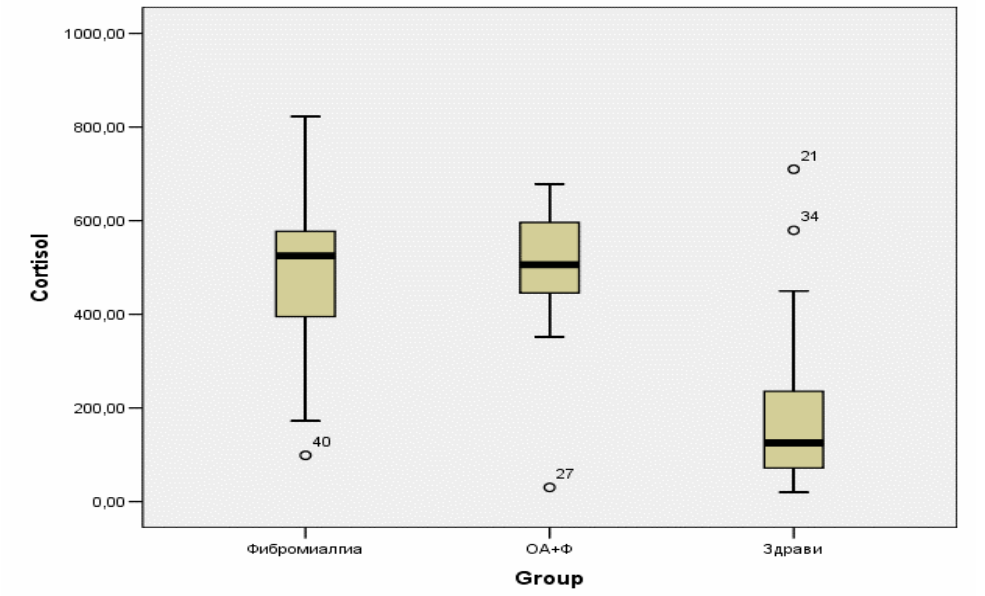
Граф. 43. Концентрация на TSH при болни и здрави (p>0,05)

На граф. 44 са представени резултатите от сравнението на концентрацията на estradiol между групите с ФМ/ ОА+ФМ и здравите лица. Установява се статистически достоверна разлика между групита на болните с ФМ и ОА+ФМ (граф. 44) .



Граф. 44. Концентрация на estradiol при болни и здрави (p<0,05 за ФМ спрямо ОА+ФМ)

Най-значителна е разликата между нивата на кортизол на болните, сравнено със здравите. Приложен е непараметричен тест за корелация, защото няма нормално разпределение за IL-17 (граф. 45).



Граф. 45. Концентрация на кортизол при болни и здрави (p<0,05)

Проведеното клинично наблюдение и изследването на болните води до практически резултати, свързани с установяването на хипотиреоидизъм като причина за ФМ при повече от 30% от болните. Установява се ясно отчетлива разлика в концентрацията на интерлевкин 17 – по-висока при болни с ФМ, сравнени със здрави контроли. Това показва, че наличието на процес на възпаление е свързано с клиничните показатели при ФМ и то е компонента на смесената болка при ФМ.

28. Резултати от изследване на тригеминални рефлекси при група болни с първична фибромиалгия.

Тригемино-фациален (мигателен) рефлекс. Неврофизиологичните данни са представени в Таблица 54. При всички изследвани след супраорбитална електростимулация са отведени R1 и R2 компоненти. Не се установяват значими разлики в параметрите на рефлекса между двете страни на тялото и между групите пациенти.

Тригемино-фациален (Мигателен) рефлекс	**Латенция R1 (ms)**	**Латенция R2 (ms)**	**Площ R2 (mV*ms)**
Контролна група (дясна страна)	**10,4**	**32,0**	**2,01**
SD	0,7	3,9	0,6
Депресия (дясна страна)	**10,3**	**32,45**	**2,5**
SD	1,01	3,43	0,54
Фибромиалгия (дясна страна)	**10,04**	**34,76**	**2,41**
SD	0,8	3,7	0,56
Хронично тензионен тип главоболие	**10,01**	**31,39**	**-**
SD	0,92	2,45	1,88

Таблица 54. Неврофизиологични параметри на мигателния рефлекс – изследване на конвенционални параметри (*p<0.05 в сравнение с контролна група). При пациентите с хронично тензционен тип главоболие е оценявана страната с преобладаваща болка или дясна страна при двустранно главоболие.

Тригемино-тригеминален (масетерен-инхибиторен) рефлекс. Неврофизиологичните данни са представени в Таблица 55. При десностранна стимулация на comissura labialis се предизвиква двустранен отговор при всички здрави контроли.

При пациентите с хронично тензионно главоболие се установява удължена латенция за ES1 двустранно, което е статистически значимо при пациентите с преобладаваща страна на главоболието в сравнение с контролната група. По отношение на ES2 се установяват редица промени: при 3 пациенти ES2 липсва, при останалите е редуцирана двустранно. При подгрупата пациенти с преобладаваща страна на главоболието тази редукцията е статистически значима на страната с болка, в сравнение с контролната група. При пациенти с двустранно главоболие без преобладаваща страна редукцията на ES2 е двустранна и статистически значима.

При пациентите с ФМ е удължено латентното време на ES1 двустранно. ES2 се получава със скъсена продължителност (или е редуцирана) двустранно. Абнормните промени са по-силно изразени, отколкото при тензионен тип главоболие.

При пациентите с депресия параметрите за ES1 и на ES2 не се различават от тези при контролната група.

Не се установяват значими разлики в останалите параметри на ES1 и ES2 между двете страни на тялото и между групите (табл. 55). ***Неврофизиологични данни за масетерен инхибиторен рефлекс***

Тригемино-цервикален рефлекс при пациенти с първично главоболие:

При стимулация на n. supraorbitalis се предизвиква двустранен тригемино-цервикален отговор при всички здрави контроли.

При групата пациенти с х*ронично тензионно главоболие, преобладаващо едностранно,* отговорът на страната с по-силно изразено главоболие е със скъсена начална латенция. При групата пациенти с двустранно хронично тензионно главоболие рефлексът е със скъсена начална латенция двустранно.

При групата пациенти с фибромиалгия тригемино-цервикалният рефлекс е със скъсена начална латенция двустранно, в сравнение със здравите контроли.

При групата пациенти с депресия тригемино-цервикалният рефлекс е в норма в сравнение със здравите контроли.

Не се установяват значими разлики в останалите параметри на отговора между двете страни на тялото и между групите (Таблица 56).

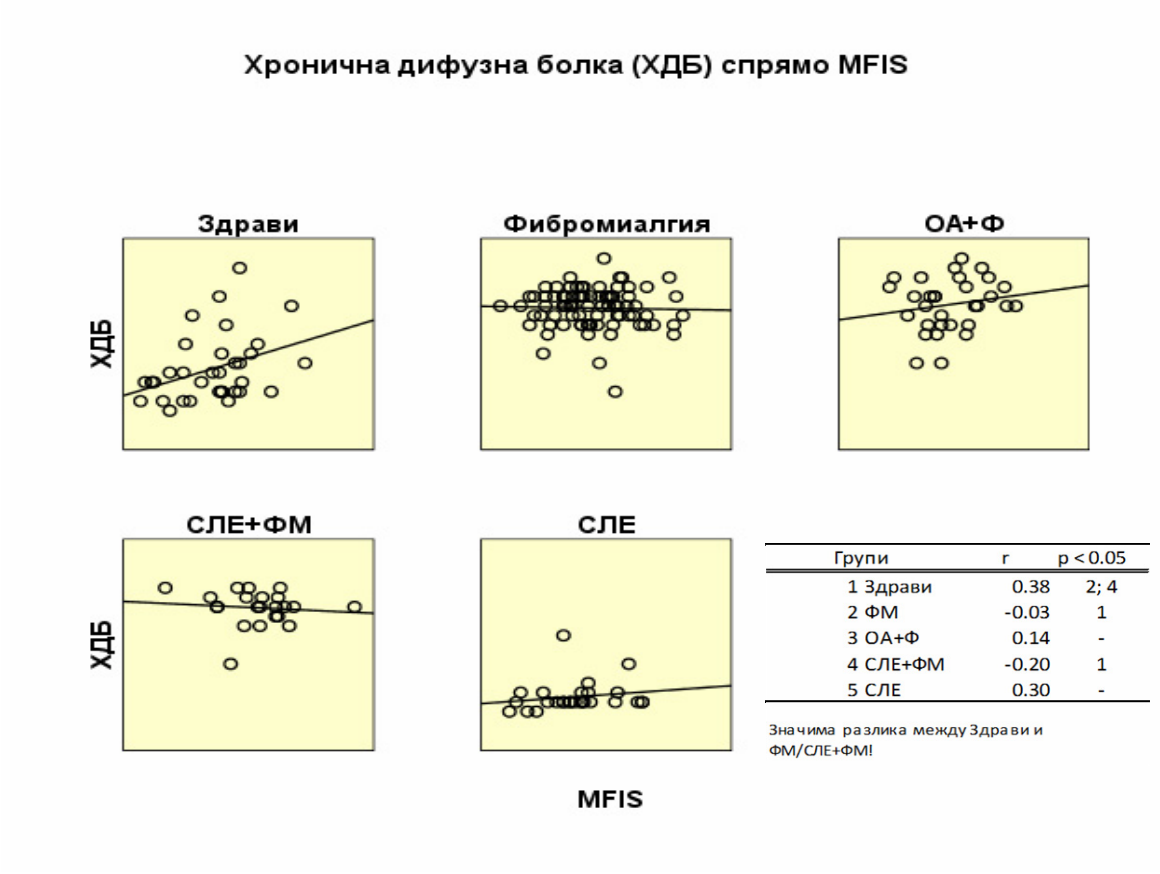
Таблица 55. Неврофизиологични данни за масетерен инхибиторен рефлекс.

	Страна с болка				**Страна без болка**			
	ES1		**ES2**		**ES1**		**ES2**	
	латентно време (ms)	продължителност (ms)	латенция (ms)	продължителност (ms)	латенция (ms)	продължителност (ms)	латенция (ms)	продължителност (ms)
Контролна група	11,83	19,43	47,79	32,88	10,51	20,37	47,48	33,45
SD	3,30	2,74	10,04	8,73	2,77	3,86	10,69	9,63
Депресия	13,85	17,43	44,70	31,6	13,09	19,74	48,07	29,4
SD	4,54	7,05	14,78	10,84	3,236	9,40	14,38	6,9
Фибромиалгия	16,64*	18,21	52,49	13,78*	18,1*	18,8	52,05	16,13*
SD	6,90	6,45	21,47	8,43	7,49	6,42	16,77	6,89
ХТГ (разлика Л-Д)	16,35*	18,24	48,33	22,59*	16,99*	16,80	45,42	30,94
SD	5,45	7,59	10,05	11,27	6,45	6,12	10,39	13,76
ХТГ (Л=Д)	14,00	15,19	49,03	22,50*	13,15	16,47	48,35	25,95*
SD	6,29	4,53	11,83	9,99	5,67	4,48	10,28	9,46

Таблица 56. Параметри на тригемино-цервикалния рефлекс при пациенти с главоболие, фибромиалгия и депресия (електростимулация на n. supraorbitalis dextra).

	N	latенция ms	Продължителност ms	Амплитуда mV	Площ mV*ms	латенция ms	продължителност ms	Амплитуда mV	Площ mV*ms
Контроли	21	49,18	61,93	0,45	3,55	50,26	59,95	0,35	3,95
SD		4,529	2,54	0,25	2,08	5,03	23,49	0,21	1,46
Депресия	14	49,62	48,49	0,85	2,38	52,48	50,24	0,84	2,76
SD		3,6	16,57	0,62	2,13	3,43	18,82	0,68	1,86
Фибромиал	10	46,48*	51,98	0,46	1,6	47,91*	45,65	0,278	1,66
SD		3,4	3,9	0,2	0,7	3,5	20,6	-	0,28
ХТГ Л>Д	29	46,33*	65,36	0,29	1,74	50,37	46,16	0,29	2,29
SD		2,73	2,57	0,18	1,18	2,59	20,79	0,10	1,89
ХТГ Л=Д	19	45,97*	45,88	0,32	2,20	47,32*	42,49	20,67	2,23
SD		2,26	1,79	0,24	0,60	2,47	6,86	2,87	0,64

29. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с хронична умора по MFIS при всички групи болни.

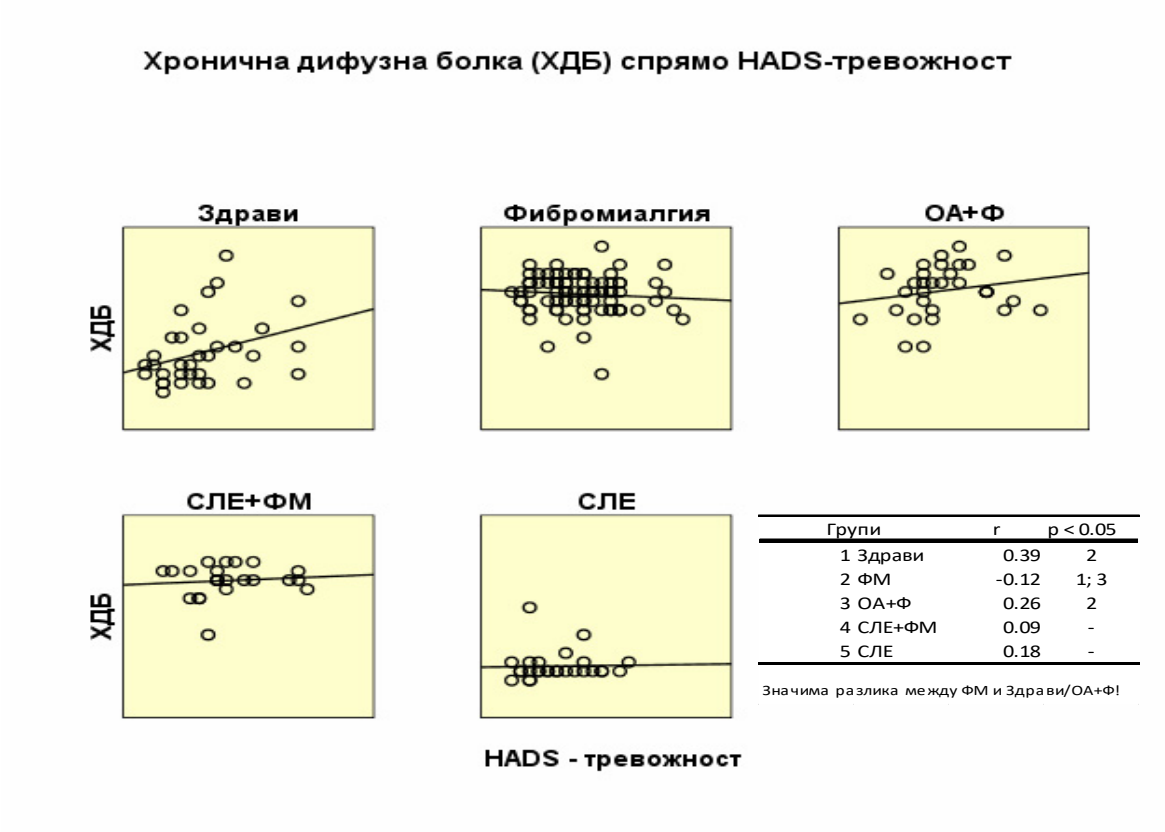


Граф. 46. Многомерен корелационен анализ на дифузна болка с хронична умора по MFIS при всички групи болни и здравите.

На граф. 46 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с хронична умора по MFIS. Установява се, че статистически значима корелационна връзка има между групите СЛЕ+ФМ и първична ФМ, сравнени със здравите лица, т.е. дифузната болка и хроничната умора много по-силно си взаимодействат, в сравнение със здравите лица. Не се установява статистически значима връзка между групите ОА+ФМ, СЛЕ и здравите лица. Няма статистическа разлика на корелационната зависимост между болните със СЛЕ+ФМ и СЛЕ.

30. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с тревожност по HADS при всички групи болни и здравите.

На граф. 47 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична дифузна болка с тревожност по HADS при всички групи болни. Установява се, че статистически значима корелационна зависимост има между групите ОА+ФМ и първична ФМ, сравнени със здравите лица и тази значимост е положителна, т.е. колкото по-слаба е дифузна болка, толкова по-слаба ще бъде тревожността по HADS.



Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.39	2
2 ФМ	-0.12	1; 3
3 ОА+Ф	0.26	2
4 СЛЕ+ФМ	0.09	-
5 СЛЕ	0.18	-

Значима разлика между ФМ и Здрави/ОА+Ф!

Граф. 47. Многомерен корелационен анализ на дифузна болка с тревожност по HADS при всички групи болни и здравите.

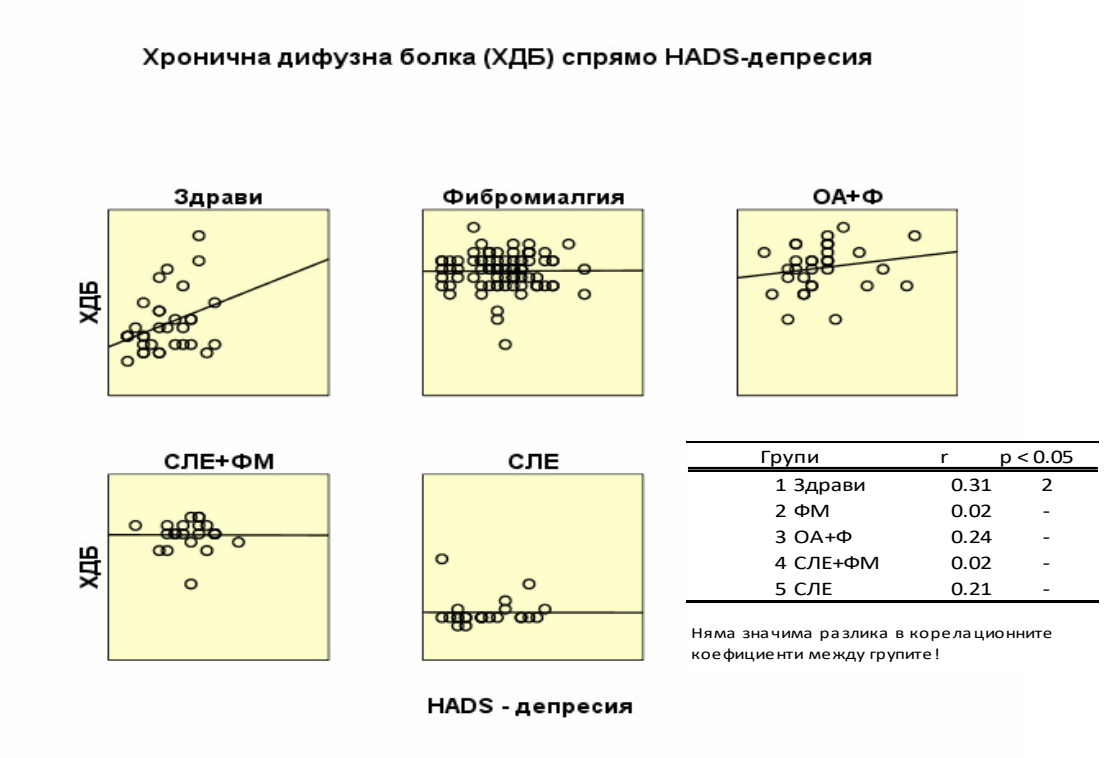
Установява се също статистически значима корелационна зависимост в групата ОА+ФМ, сравнена с болните с първична ФМ

Не се установява статистически значима връзка между групите СЛЕ+ФМ, СЛЕ и здравите лица. Няма статистическа разлика на корелационната зависимост между болните със СЛЕ+ФМ и СЛЕ.

31. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по HADS при всички групи болни и здравите.

На граф. 48 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по HADS при всички групи болни. Установява се, че статистически значима корелационна зависимост има между здравите и групата на

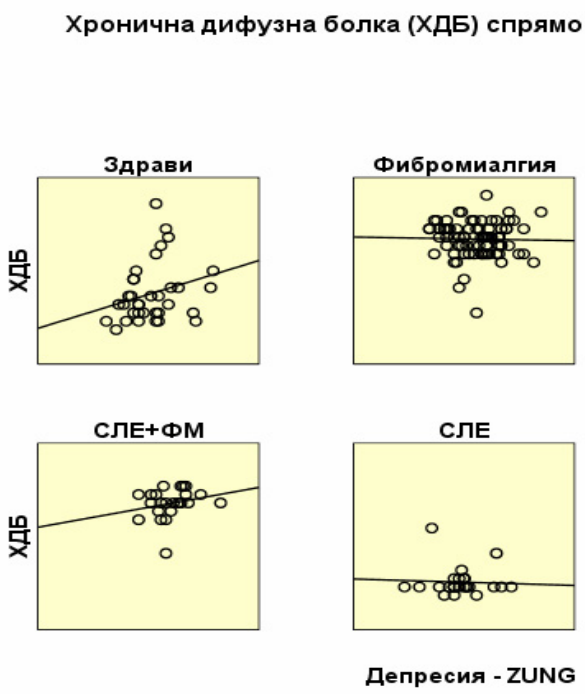
първична ФМ, тази разлика е по-силна между двете групи. Всички зависимости са положителни, т.е. колкото по-силна е дифузната болка, толкова по-силна ще бъде депресията по HADS. Не се установява статистически значима разлика между групите СЛЕ+ФМ, СЛЕ, ОА+ФМ и здравите лица. Няма статистическа разлика на корелационната зависимост между болните със СЛЕ+ФМ и СЛЕ.



Граф. 48. Многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по HADS при всички групи болни и здравите.

32. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по ZUNG при всички групи болни и здравите.

На граф. 49 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с депресия по ZUNG при всички групи болни и здравите. Не се установява статистически значима корелационна зависимост има между изследваните групи. При положителните зависимости колкото по-силна е дифузната болка, толкова по-силна ще бъде депресията по ZUNG. Наличието на отрицателен коефициент на корелация при болните с първична ФМ показва по-слаба връзка между дифузна болка и депресия по ZUNG.



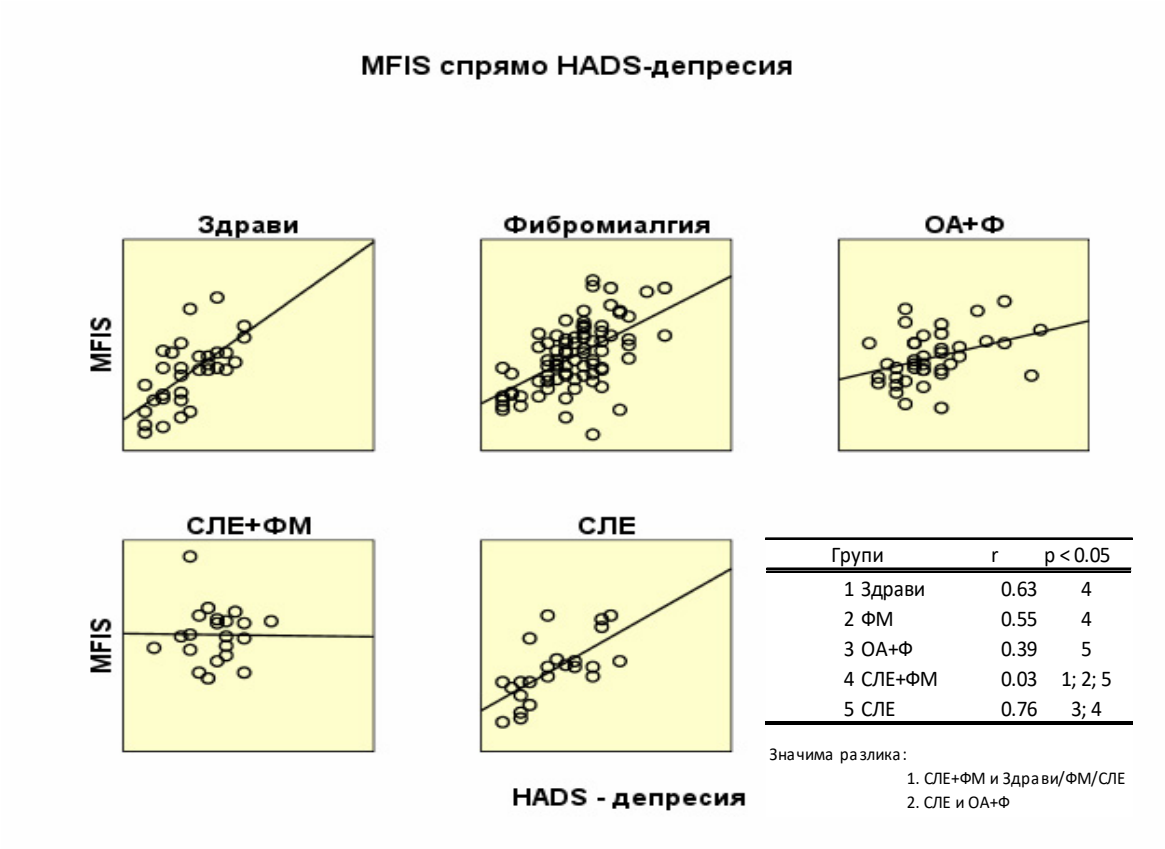
Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.31	-
2 ФМ	-0.06	-
3 ОА+Ф	0.09	-
4 СЛЕ+ФМ	0.27	-
5 СЛЕ	0.05	-

Няма значима разлика в корелационните коефициенти между групите!

Граф. 49. Многомерен корелационен анализ на хронична дифузна болка с депресия по ZUNG при всички групи болни.

33. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по HADS при всички групи болни и здравите.

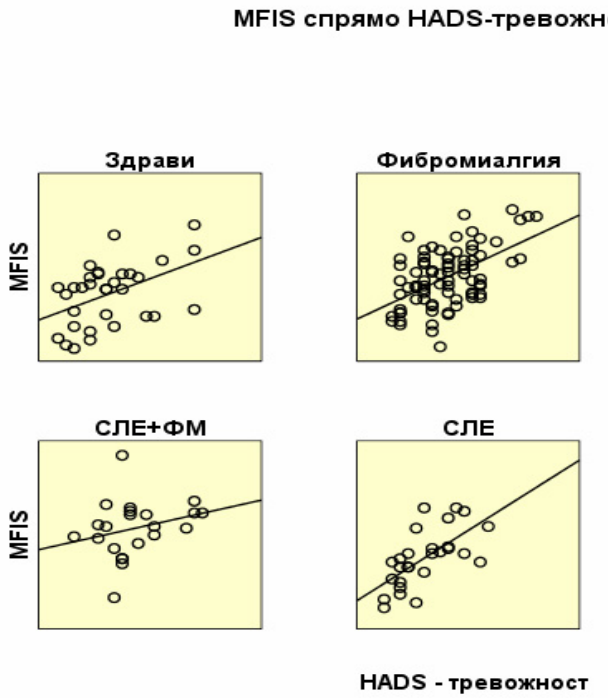
На граф. 50 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по HADS при всички групи болни. Установява се, че статистически значима корелационна зависимост има между групата СЛЕ+ФМ, сравнена със здравите лица и тази значимост е положителна, т.е. колкото по-слаба е хроничната умора по MFIS, толкова по-лека ще бъде депресията по HADS. Установява се статистически значима връзка между групите СЛЕ+ФМ, ОА+ФМ и СЛЕ, което показва, че ФМ е водеща причина за по-висока степен на хронична умора по MFIS и депресия по HADS. В случая СЛЕ не оказва силно влияние върху показателите хронична умора по MFIS и депресия по HADS.



Граф. 50. Многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по HADS при всички групи болни.

34. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS при всички групи болни и здравите лица.

На граф. 51 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS при всички групи болни и здравите. Установява се, че статистически значима корелационна разлика има между групата ОА+ФМ и СЛЕ. Всички корелационни коефициенти са положителни, т.е. колкото по-слаба е хроничната умора по MFIS, толкова по-лека ще бъде тревожността по HADS. Няма статистически значима разлика между връзката на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS между групите болни и здравите лица, което показва, че зависимостта между изследваните показатели е сходна при тези групи.



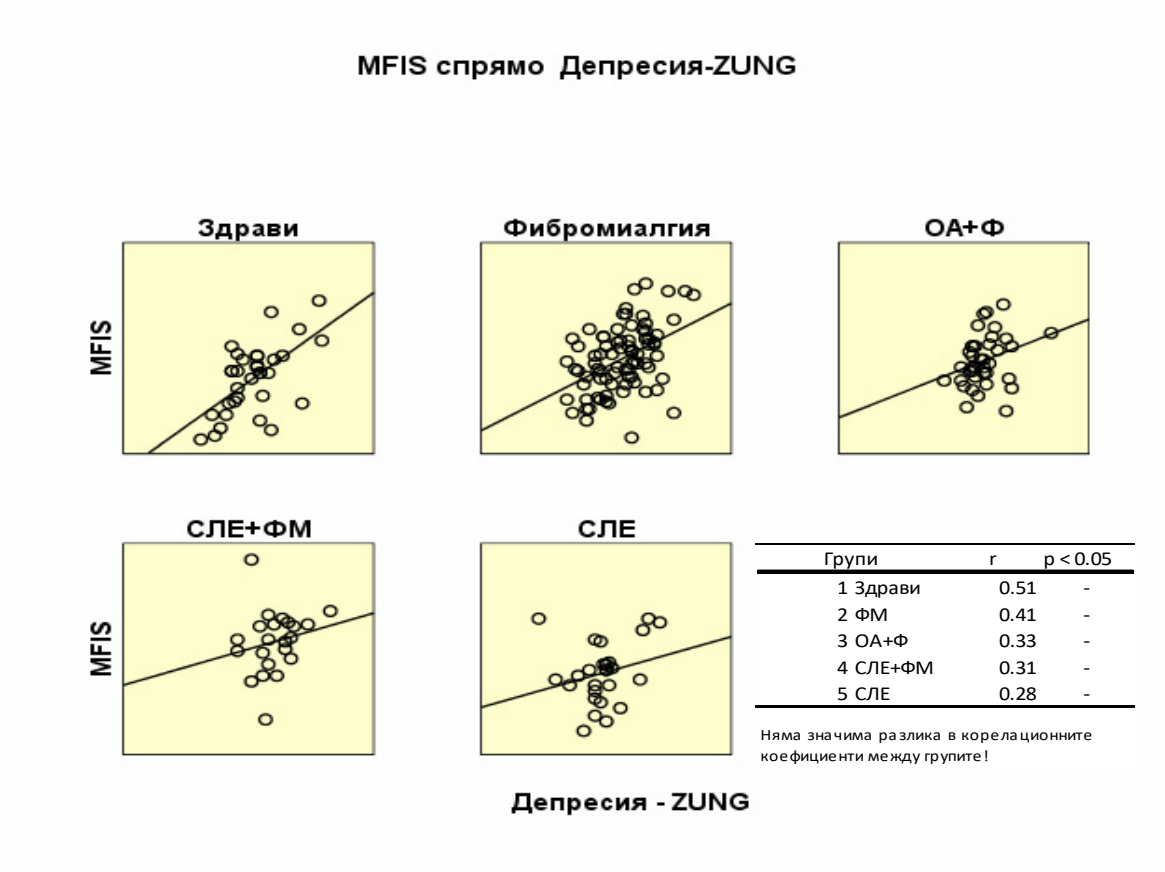
Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.45	-
2 ФМ	0.46	-
3 ОА+Ф	0.23	5
4 СЛЕ+ФМ	0.34	-
5 СЛЕ	0.73	3

Значима разлика СЛЕ и ОА+Ф!

Граф. 51. Многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и тревожност по HADS при всички групи болни и здравите лица.

35. Резултати от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по Zung при всички групи болни и здравите.

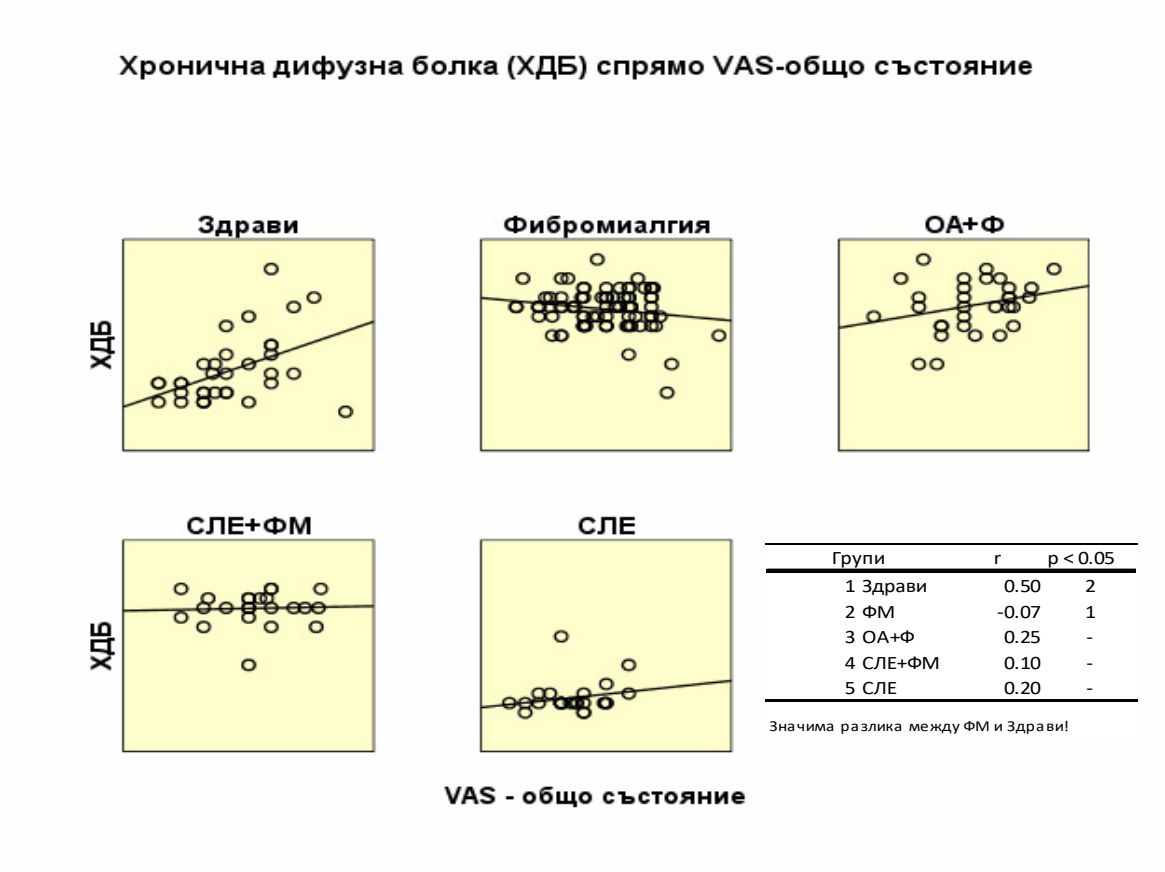
На граф. 52 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по Zung при всички групи болни и здравите лица. Не се установява статистически значима разлика в корелациите между групите болни, сравнени със зравите лица, както и между отделните групи болни. Всички корелационни коефициенти са положителни – колкото по-силна е умората толкова по-изразена е депресията по Zung при всички групи болни и здравите.



Граф. 52. Многомерен корелационен анализ на хронична умора по MFIS и депресия по Zung при всички групи болни.

36. Резултати от многомерен корелационен анализ на дифузна болка с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите.

На граф. 53 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на хронична дифузна болка с общо състояние по VAS при всички групи болни. Установява се, че статистически значима корелационна зависимост има между групата първична ФМ, сравнена със здравите лица и тази значимост е отрицателна, т.е. колкото по-слаба е хроничната дифузна болка, толкова по-висока ще бъде оценката общо състояние по VAS. По-високата оценка за общото състояние по VAS показва по-добро общо състояние. Не се установява статистически значима връзка между групите СЛЕ+ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ и здравите лица. Няма статистическа разлика на корелационната зависимост между болните със СЛЕ+ФМ и СЛЕ.



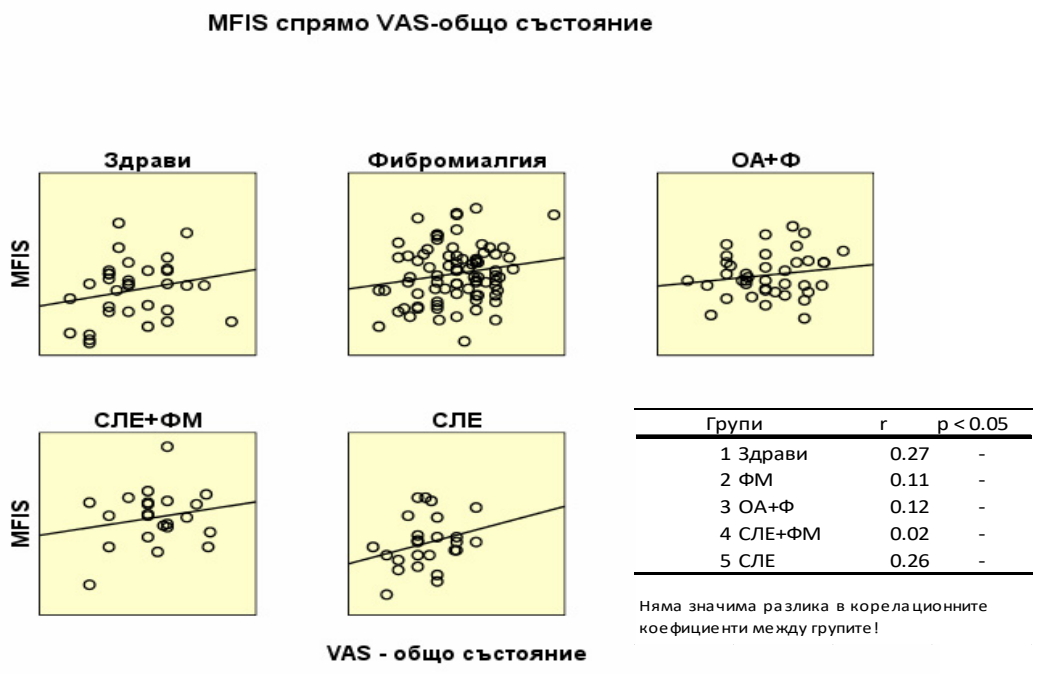
Граф. 53. Многомерен корелационен анализ на дифузна болка с общо състояние по VAS при всички групи болни.

37. Резултати от многомерен корелационен анализ на MFIS с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица.

На граф. 54 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на MFIS с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица.

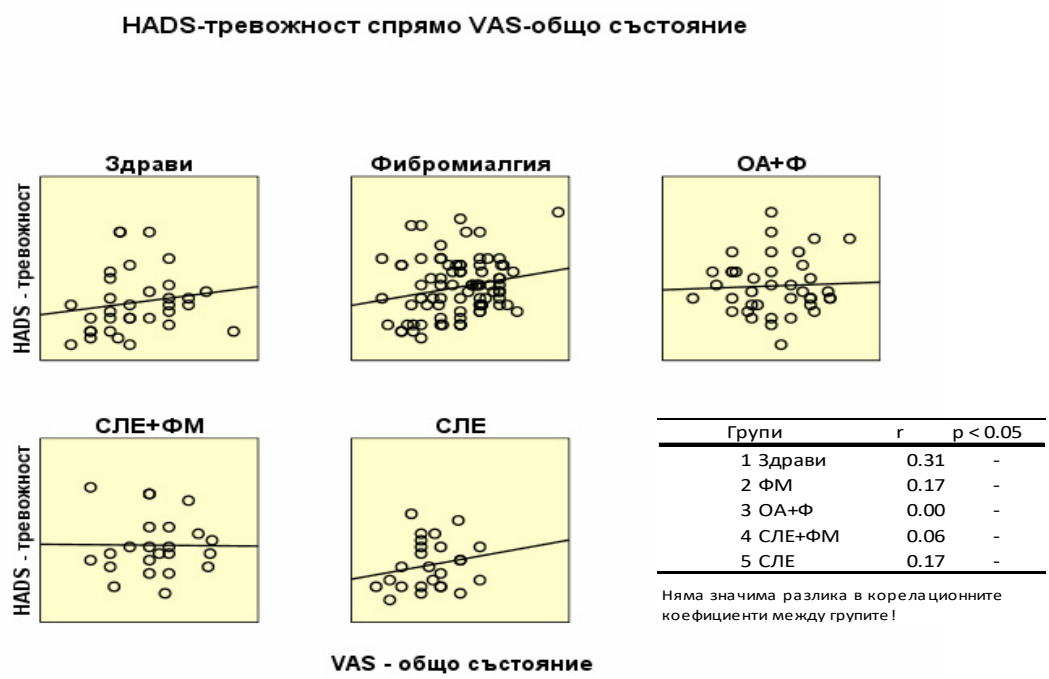
Не се установява статистически значима връзка между групите болни, сравнени със зравите лица.

Всички корелационни коефициенти на зависимостта между MFIS и общо състояние по VAS при групите са положителни, т.е. колкото по-слаба е хроничната дифузна болка, толкова по-добра ще бъде оценката на общо състояние по VAS.



Граф. 54. Многомерен корелационен анализ на MFIS с общо състояние по VAS при всички групи болни.

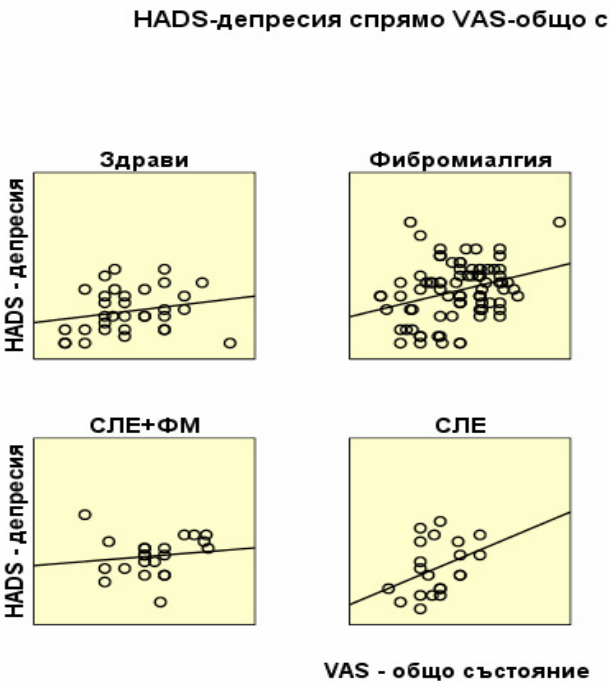
38. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица.



Граф. 55. Многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с общо състояние по VAS при всички групи болни.

На граф. 55 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица. Не се установява статистически значима връзка между групите болни, сравнени със зравите лица – зависимостите са подобни при всички групи. Всички корелационни коефициенти на зависимостта между HADS - тревожност и общо състояние по VAS при групите са положителни, т.е. повлияването на тревожността ще се отрази добре на оценката на общо състояние по VAS.

39. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - депресия с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица.



Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.27	-
2 ФМ	0.26	-
3 ОА+Ф	0.16	-
4 СЛЕ+ФМ	0.28	-
5 СЛЕ	0.34	-

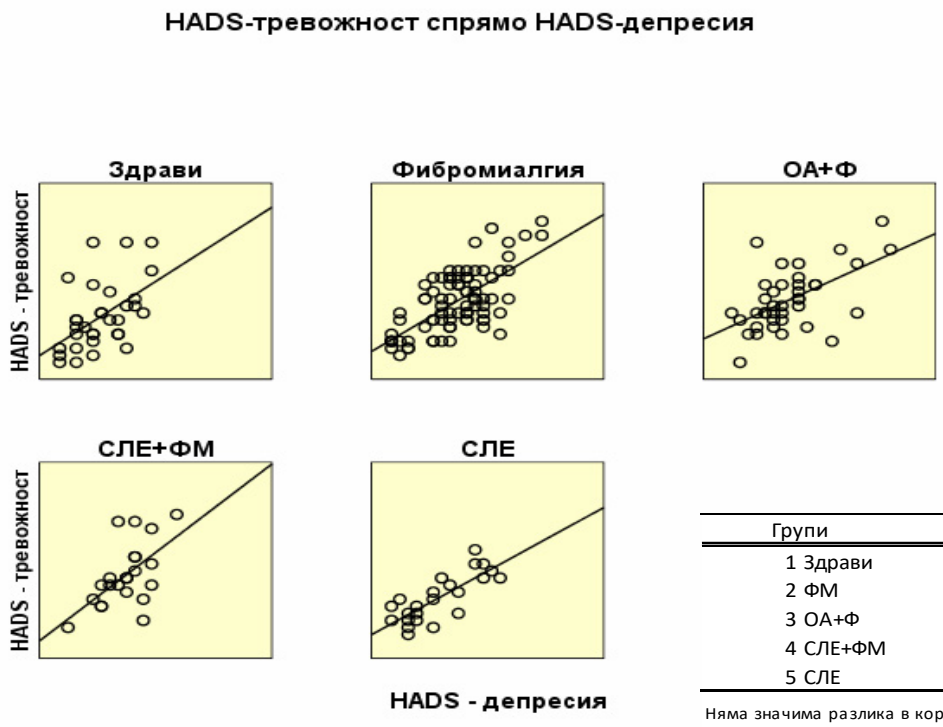
Няма значима разлика в корелационните коефициенти между групите!

Граф. 56. Многомерен корелационен анализ на HADS – депресия с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите.

На граф. 56 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на HADS - депресия с общо състояние по VAS при всички групи болни и здравите лица. Не се установява статистически значима връзка между групите болни, сравнени със зравите лица – зависимостите са подобни при всички групи. Всички корелационни коефициенти на зависимостта между HADS - депресия и общо състояние по VAS при групите са положителни, т.е. повлияването на тревожността ще се отрази добре на оценката на общо състояние по VAS.

40. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с HADS - депресия при всички групи болни и здравите лица.

На граф. 57 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с HADS - депресия при всички групи болни и здравите лица. Не се установява статистически значима връзка между групите болни, сравнени със зравите лица – зависимостите са подобни при всички групи. Всички корелационни коефициенти на зависимостта между HADS – тревожност и HADS - депресия при групите са силно положителни, т.е. колкото по-силна е тревожността толкова по-силна е депресията.



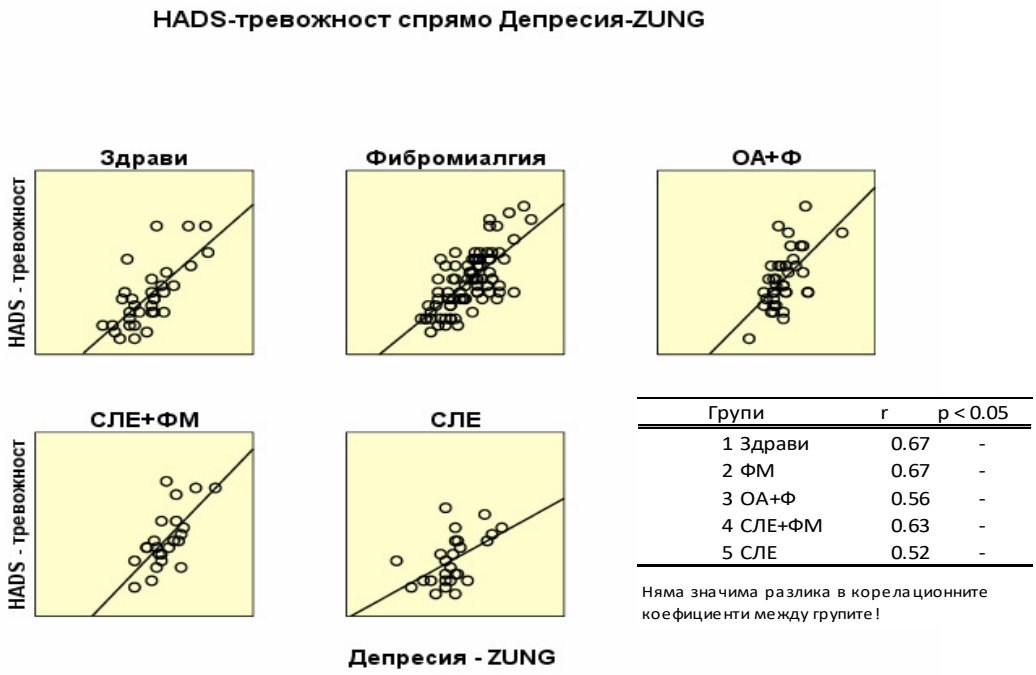
Групи	r	p < 0.05
1 Здрави	0.55	-
2 ФМ	0.58	-
3 ОА+Ф	0.49	-
4 СЛЕ+ФМ	0.53	-
5 СЛЕ	0.75	-

Няма значима разлика в корелационните коефициенти между групите!

Граф. 57. Многомерен корелационен анализ на HADS – тревожност спрямо HADS – депресия при всички групи болни и здравите лица.

41. Резултати от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност с ZUNG - депресия при всички групи болни и здравите лица.

На граф. 58 са представени резултатите от многомерен корелационен анализ на HADS - тревожност спрямо ZUNG - депресия при всички групи болни и здравите лица. Не се установява статистически значима връзка между групите болни, сравнени със зравите лица – зависимостите са подобни при всички групи. Всички корелационни коефициенти на зависимостта между HADS – тревожност **и ZUNG** - депресия при групите са силно положителни, т.е. колкото по-силна е тревожността толкова по-силна е депресията.



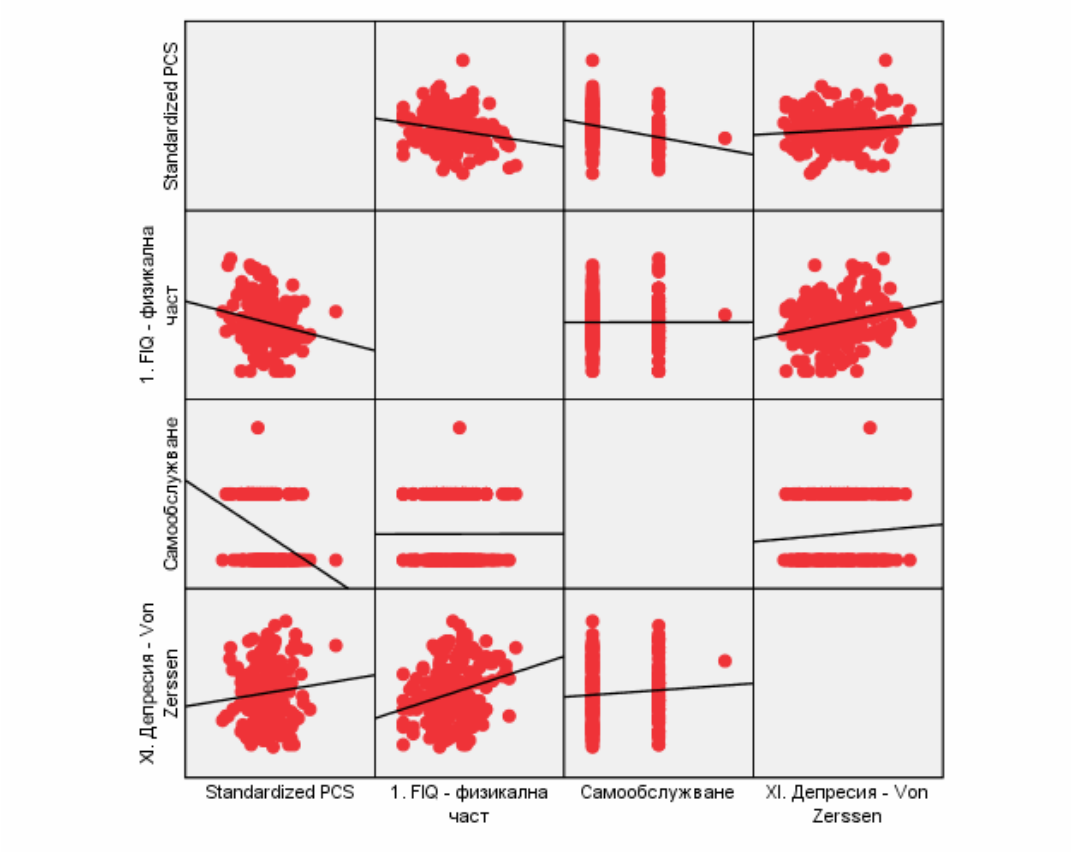
Граф. 58. Многомерен корелационен анализ на HADS – тревожност спрямо Zung – депресия при всички групи болни и здравите лица.

При болните с ФМ се установява умерена положителна корелация между придружаващите клинични симптоми. Намаляването на интензивността на всеки един от симптомите, води до понижаване на интензивността на останалите. Корелационната зависимост между всички симптоми е посочена за всяка определена група по свързани симптоми.

42. Резултати от многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при ФМ

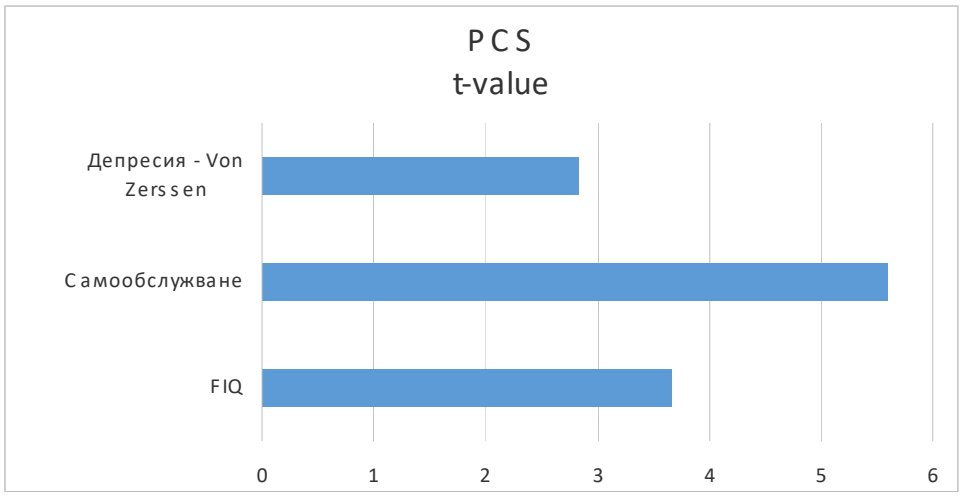
На граф. 59 е представена връзката на част от клиничните прояви при ФМ – самообслужване, влияние на ФМ върху ежедневните активности, депресия по Von Zerssen и обобщения показател за физическо здраве (PCS). Установява се, че всеки

клиничен признак допринася за общото състояние на физическото здраве и избраните три клинични характеристики по статистическа значимост p<0,05 допринася в малка степен за моделиране на физическо здраве.



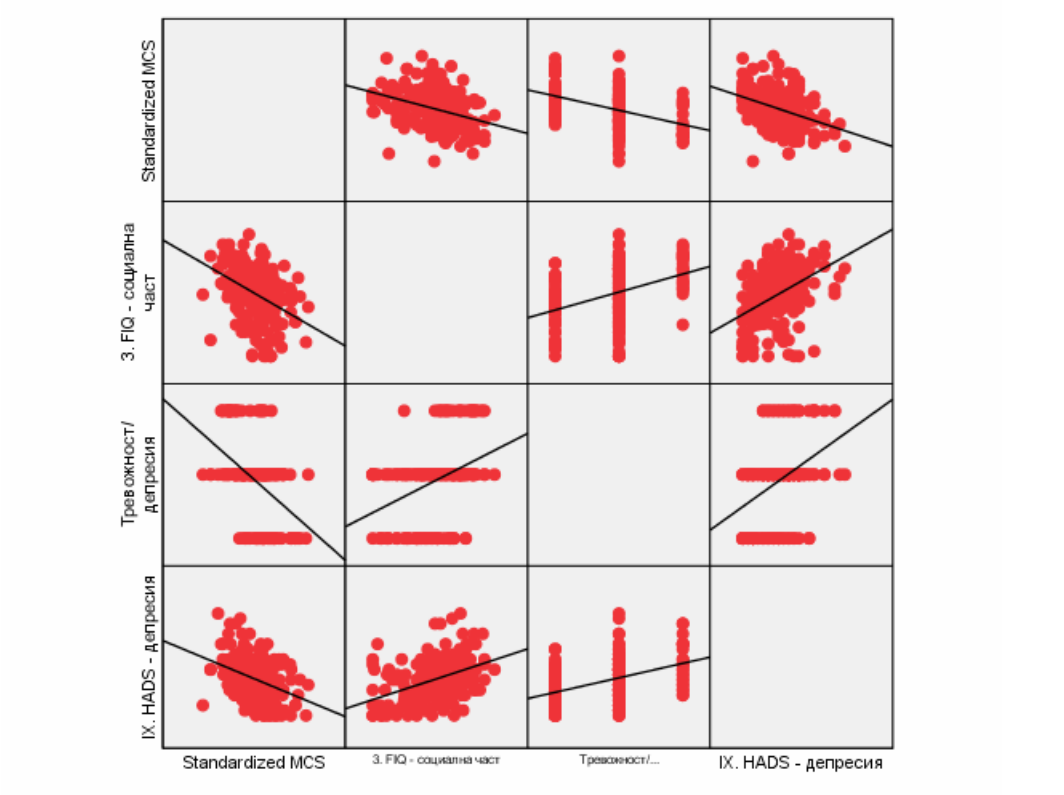
Граф. 59. Многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за физическо здраве (PCS) при ФМ

Коефициентът R-square adjusted=0,182 показва каква част от PCS може да се обясни с изградения модел. Тук показателя е много нисък, т.е. моделирането не е достатъчно силно за използването само на клиничните прояви самообслужване, влияние на ФМ върху ежедневните активности и депресия по Von Zerssen за определяне на обобщения показател за физическо здраве (граф. 60)



Граф. 60. Многомерни зависимости на клиничните прояви и PCS при ФМ

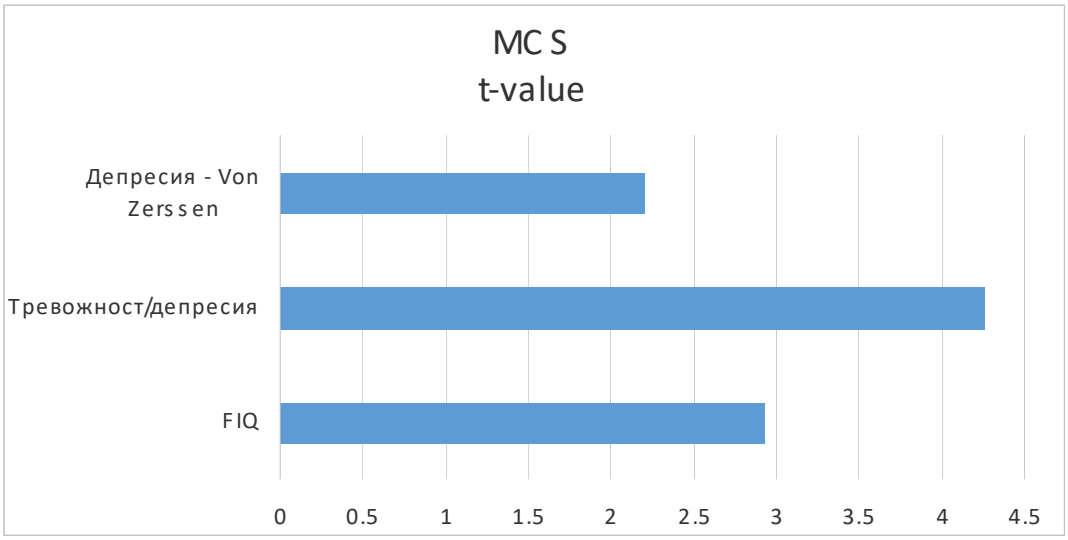
43. Резултати от многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при ФМ. На граф. 61 е представена връзката на част от клиничните прояви при ФМ – депресия/тревожност, влияние на ФМ върху ежедневните активности – социална част, депресия по HADS и обобщения показател за психическо здраве (MCS).



Граф. 61. Многомерни зависимости на клинични прояви и обобщения показател за психическо здраве (MCS) при ФМ

Установява се, че всеки клиничен признак допринася за общото състояние на психическото здраве и избраните три клинични характеристики по статистическа значимост p<0,05 допринася в малка степен за моделиране на психическото здраве.

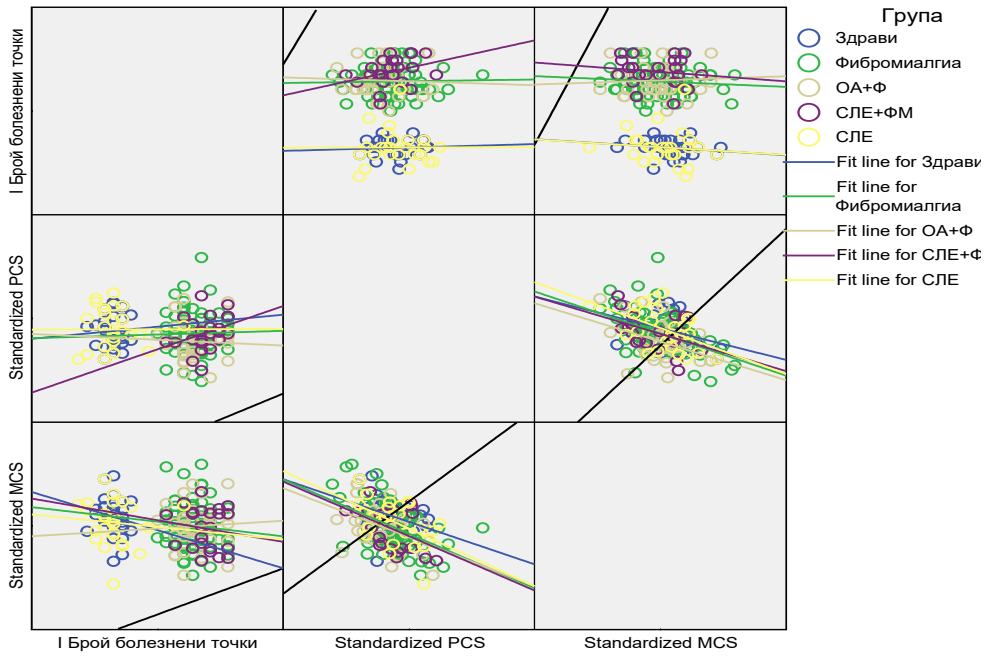
Коефициентът **R-square adjusted=0,275** показва каква част от MCS може да се обясни с изградения модел. Тук показателя е много нисък, т.е. моделирането не е достатъчно силно за използването само на клиничните прояви депресия/тревожност, влияние на ФМ върху ежедневните активности – социална част, депресия по HADS за определяне на обобщения показател за психическо здраве (граф. 62)



Граф. 62. Многомерни зависимости на клиничните прояви и MCS при ФМ

44. Резултати от връзка на качеството на живот с болката при ФМ

Резултатите показват, че качеството на живот е резултат от взаимодействието на много фактори с индивидуално влияние и всеки от тях оказва определен процент въздействие върху доброто състояние на болния. Тези взаимодействия между компонентите на физичекото и психическото здраве са изобразени на графика 63.



Граф. 63. Връзка между качество на живот и болката при ФМ.

Резултати от оценка на качеството на живот при болните и здравите

PF - Физическа функция

RP - Ограничение на функциите, дължащи се на физически проблеми

BP - Соматична болка

GH - Общо здраве

VT - Умора/ Жизненост

SF - Социален живот

RE - Ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми

MH - Психическо здраве

PCS - Обобщен показател за физическо здраве

MCS - Обобщен показател за психическо здраве

45. Сравнение на физическата функция (PF) между групите болни и здравите лица

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,01), с

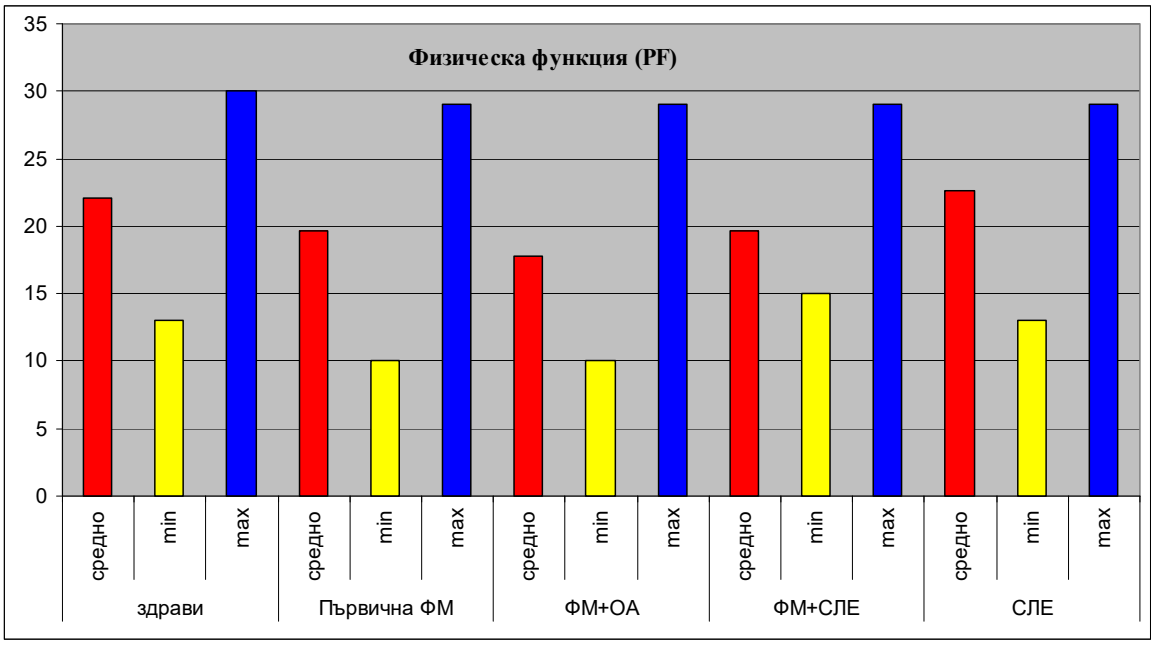
групата на болните със СЛЕ (p=0,003) и с групата на ОА+ФМ (p=0,046).

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,000), с групата на болните с първична ФМ (p=0,046).

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните със СЛЕ+ФМ се установява статистически достоверна разлика само с болните със СЛЕ (p=0,02).

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика с болните с първична ФМ (p=0,003) и с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,02).

При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика с групата на болните с първична ФМ (p=0,01) и с групата с ОА+ФМ (p=0,000). Няма достоверна разлика между физическата функция на здравите и групата на болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ (Граф. 64).



Граф. 64. Сравнение на физическата функция (PF) между групите болни и здравите лица

С най-ниски показатели на физическа функция са болните с ОА+ФМ – 17,76±4,75, следвани от болните с първична ФМ – 19,6±4,77, със СЛЕ+ФМ – 19,61±4,06.

С най-добра физическа функция са здравите лица – 22,06±4,99 и болните със СЛЕ - 22,7±4,48.

46. Сравнение на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) между групите болни и здравите лица

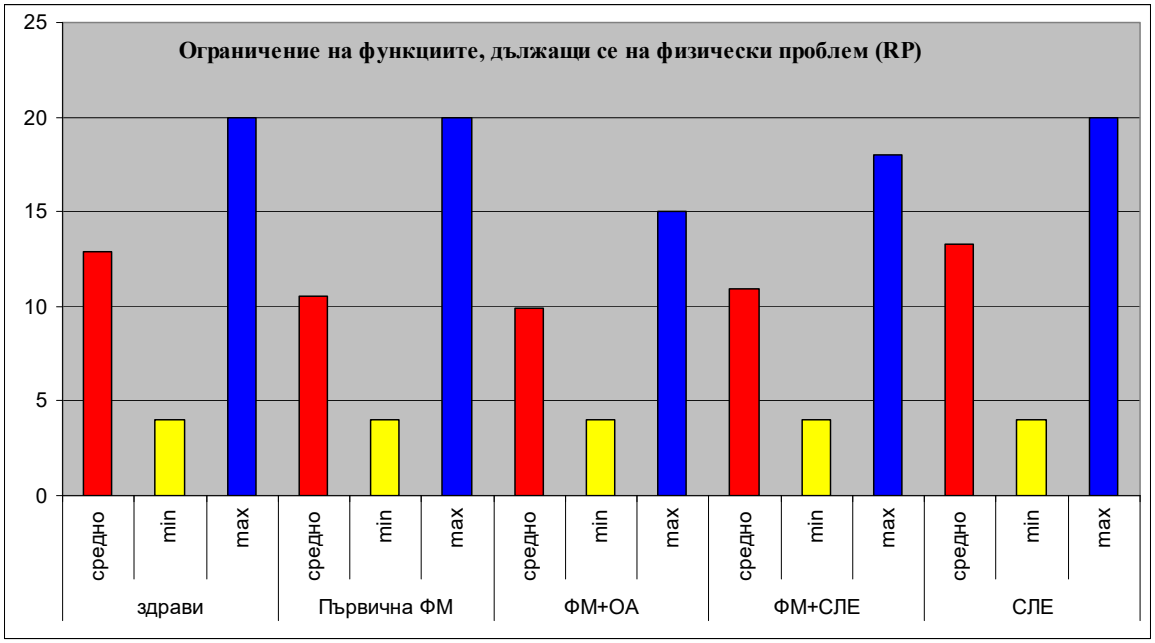
При сравняване на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,004), с групата на болните със СЛЕ (p=0,00).

При сравняване на оценката на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,001), с групата на болните със СЛЕ (p=0,00).

При сравняване на оценката на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за групата на болните със СЛЕ+ФМ статистически достоверна разлика се установява само с болните със СЛЕ (p=0,03).

При сравняване на оценката на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика с болните с първична ФМ (p=0,001), с болните с ОА+ФМ (p=0,000) и с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,03).

При сравняване на оценката на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика с групата на болните с първична ФМ (p=0,004) и с групата с ОА+ФМ (p=0,001). Няма достоверна разлика между функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) на здравите и групата на болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ (Граф. 65).



Граф. 65. Сравнение на ограничението на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP)

С най-ниски показатели на функциите, дължащи се на физически проблеми (RP) са болните с ОА+ФМ – 9,92±3,41, следвани от болните с първична ФМ – 10,51±3,79, със СЛЕ+ФМ – 10,95±4,01.

С най-добра физическа функция са здравите лица – 12,87±3,84 и болните със СЛЕ - 13,29±4,51.

47. Сравнение на соматичната болка (BP) между групите болни и здравите лица

При сравняване на соматичната болка (BP) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,03), с групата на болните със СЛЕ (p=0,001).

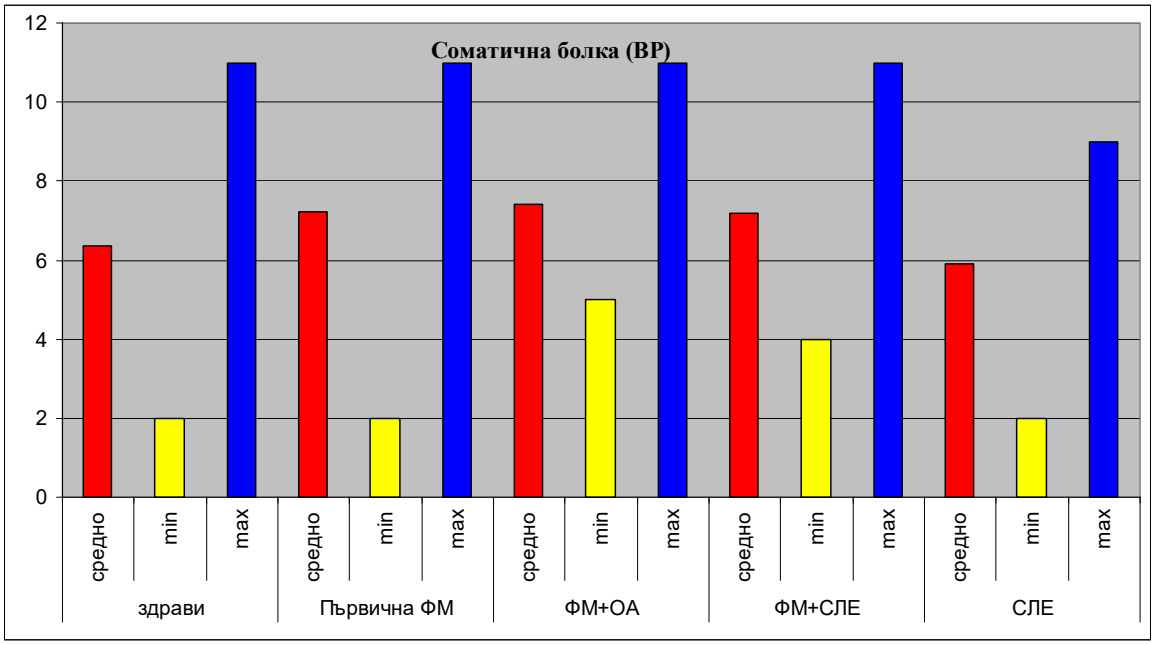
При сравняване на соматичната болка (BP) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,02), с групата на болните със СЛЕ (p=0,001).

При сравняване на соматичната болка (BP) за групата на болните със СЛЕ+ФМ се установява статистически достоверна разлика само с болните със СЛЕ (p=0,02).

При сравняване на соматичната болка (BP) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика с болните с първична ФМ (p=0,001), с болните с ОА+ФМ (p=0,002) и с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,02).

При сравняване на соматичната болка (BP) за здравите лица се установява

статистически достоверна разлика с групата на болните с първична ФМ (p=0,04) и с групата с ОА+ФМ (p=0,02). Няма достоверна разлика между соматичната болка (BP) на здравите и групата на болните със СЛЕ и СЛЕ+ФМ (Граф. 66).



Граф. 66. Сравнение на соматичната болка (BP) между групите болни и здравите лица

С най-слаба соматичната болка (BP) са болните със СЛЕ - 5,88±2,01, следвани от здравите лица – 6,35±2,41, болните със СЛЕ+ФМ – 7,17±1,8, с първична ФМ – 7,22±1,82, ОА+ФМ – 7,42±1,51.

48. Сравнение на общото здраве (GH) между групите болни и здравите лица

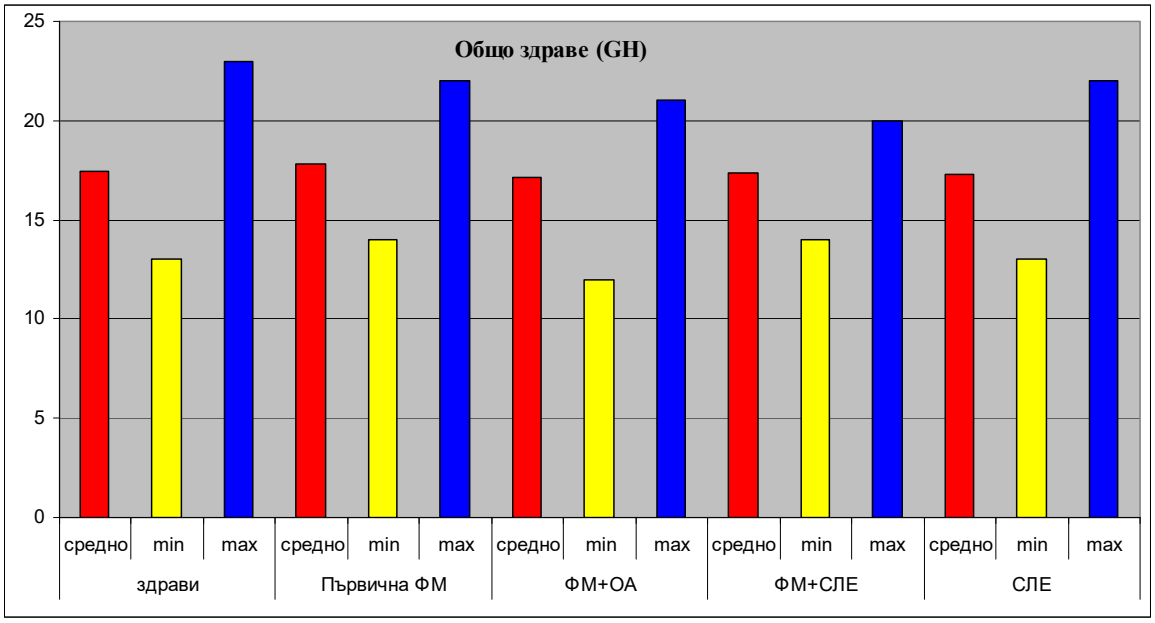
При сравняване на общото здраве (GH) за групата на болните с първична ФМ не се установява статистически достоверна разлика с останалите болни и здравите, но най-силно е различието се установява със здравите (p=0,42), с групата на болните със СЛЕ+ФМ (p=0,4).

При сравняване на оценката на общото здраве (GH) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика, но най-голяма е разликата с групата на болните с първична ФМ (p=0,11) и със здравите (p=0,55).

При сравняване на оценката на общото здраве (GH) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика, най-силно е различието с болните с първична ФМ (p=0,4).

При сравняване на оценката на общото здраве (GH) за групата на болните със СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика, най-силна е разликата с болните с първична ФМ (p=0,2). Останалите болни имат подобни параметри за общо здраве, като болните със СЛЕ.

При сравняване на оценката на общото здраве (GH) за здравите лица не се установява статистически достоверна разлика. Най-ясна е разликата с групата на болните с първична ФМ (p=4) и с групата с ОА+ФМ (p=55). Няма достоверна разлика между общото здраве (GH) на здравите и всички групи болни. Следователно общите фактори на ежедневието и стресът оказват еднакво влияние върху общото здраве на популацията, независимо дали имат ФМ или нямат (Граф. 67).



Граф. 67. Сравнение на общото здраве (GH)

С най-добро общо здраве (GH) са болните с ОА+ФМ – 17,15±2,2 и болните със СЛЕ - 17,25±2,1, следвани от болните със СЛЕ+ФМ – 17,25±2,1 и здравите – 17,45±2,4 без достоверна разлика между всички групи.

49. Резултати от сравнение на умора/ жизненост (VT) между групите болни и здравите лица

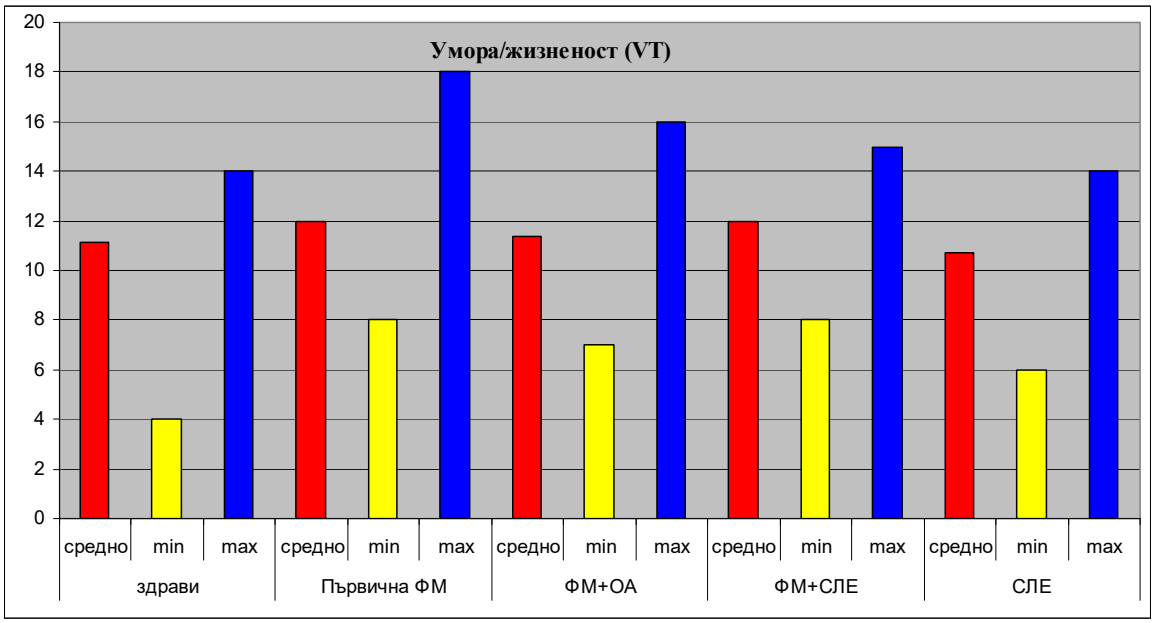
При сравняване на **умора/ жизненост (VT)** за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,039), с групата на болните със СЛЕ (p=0,003).

При сравняване на умора/ жизненост (VT) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика с другите групи. Най-голяма разлика се установява с болните с първична ФМ (p=0,1), с групата на болните със СЛЕ (p=0,16).

При сравняване на умора/ жизненост (VT) за групата на болните със СЛЕ+ФМ се установява статистически достоверна разлика само с болните със СЛЕ (p=0,01), следвани от групата на здравите (p=0,09).

При сравняване на умора/ жизненост (VT) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика с болните с първична ФМ (p=0,003) и с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,01).

При сравняване на умора/ жизненост (VT) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика с групата на болните с първична ФМ (p=0,03). Няма достоверна разлика за умората/ жизненост (VT) на здравите и групата на болните със СЛЕ, СЛЕ+ФМ и ОА+ФМ (Граф. 68).



Граф. 68. Резултати от сравнение на умора/ жизненост (VT) между групите болни и здравите лица

С най-слабо изразена умора/ жизненост (VT) са болните със СЛЕ - 10,74±1,87, следвани от здравите лица – 11,16±2,03, болните с ОА+ФМ – 11,39±1,88, с първична ФМ – 11,96±1,79, СЛЕ +ФМ – 12,0±1,62.

50. Резултати от сравнение на социалния живот (SF) между групите болни и здравите лица

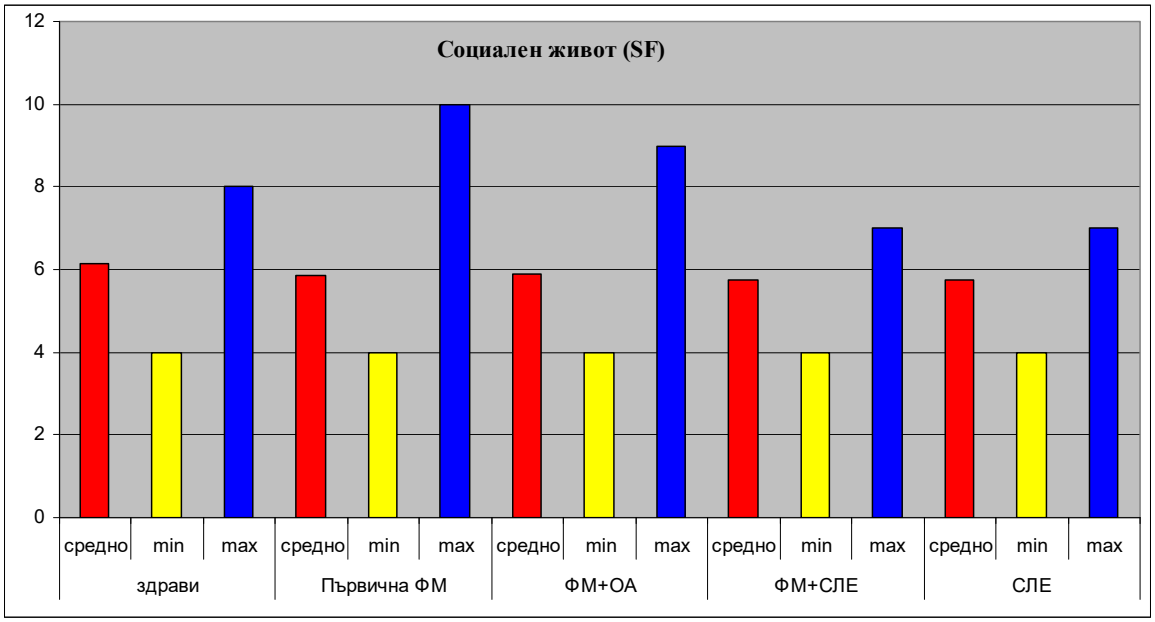
При сравняване на социалния живот (SF) за групата на болните с първична ФМ не се установява статистически достоверна разлика с другите групи, но най-отчетлива е разликата със здравите (p=0,14).

При сравняване на социалния живот (SF) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,28).

При сравняване на социалния живот (SF) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,11).

При сравняване на социалния живот (SF) за групата на болните със СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,1).

При сравняване на социалния живот (SF) за здравите лица не се установява статистически достоверна разлика. Най-ясна е разликата с групата на болните със СЛЕ (p=0,1) и с групата със СЛЕ+ФМ (p=0,11). Няма достоверна разлика между социалния живот (SF) на здравите и групите на всички болни (Граф. 69).



Граф. 69. Резултати от сравнение на социалния живот (SF) между групите болни и здравите лица

С най-добър социален живот (SF) са здравите 6,13±0,8, болните със ОА+ФМ - 5,89±0,89, следвани от болните с първична ФМ – 5,85±0,97, болните със СЛЕ – 5,74±0,86, със СЛЕ+ФМ – 5,73±0,75.

51. Резултати от сравнение на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) между групите болни и здравите лица

При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,004), с групата на болните със СЛЕ (p=0,008).

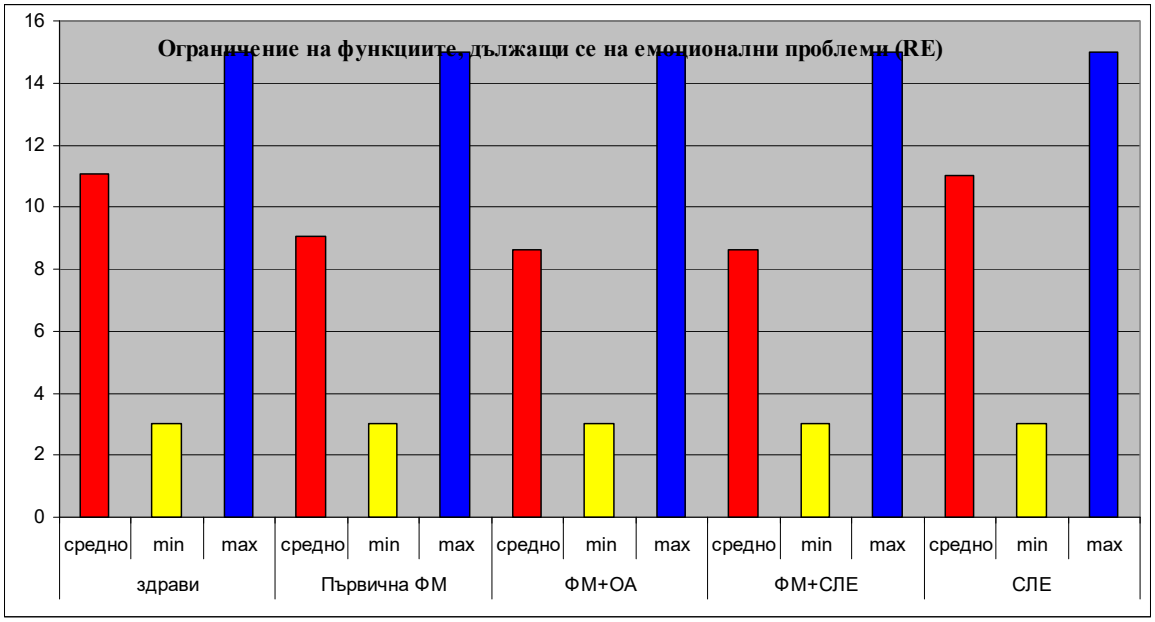
При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,002), с групата на болните със СЛЕ (p=0,004).

При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за групата на болните със СЛЕ+ФМ се установява статистически достоверна разлика само с болните със СЛЕ (p=0,01), следвани от групата на здравите (p=0,006).

При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика с болните с първична ФМ (p=0,008), с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,01) и с групата с ОА+ФМ (p=0,004).

При сравняване на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика с групата на болните с първична ФМ (p=0,004), с болните със СЛЕ+ФМ (p=0,007) и с групата с ОА+ФМ (p=0,002) (Граф. 70).

С най-слабо ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) са здравите лица – 11,06±3,5, болните със СЛЕ - 11±3,13, следвани от болните първична ФМ – 9,06±3,24, с ОА+ФМ – 8,6±3,28, СЛЕ+ФМ – 8,6±3,16.



Граф. 70. Резултати от сравнение на ограничение на функциите, дължащи се на емоционални проблеми (RE) между групите болни и здравите лица

52. Резултати от сравнение на психическото здраве (MH) между групите болни и здравите лица

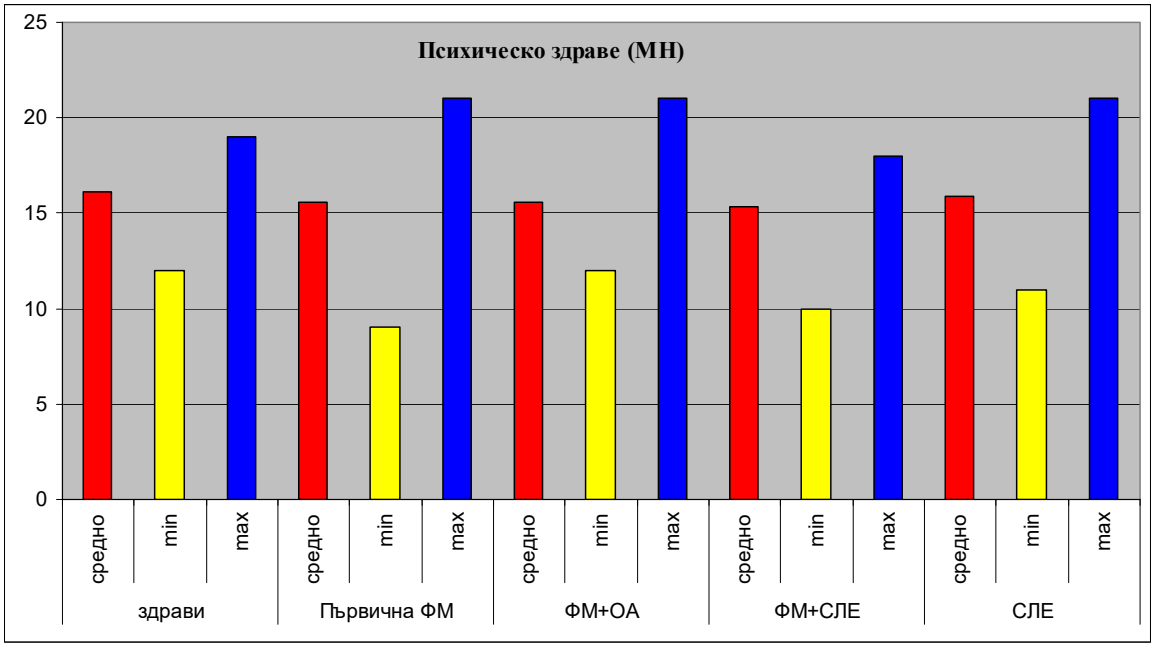
При сравняване на психическото здраве (MH) за групата на болните с първична ФМ не се установява статистически достоверна разлика между групите. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,25), с групата на болните със СЛЕ (p=0,47).

При сравняване на психическото здраве (MH) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата със здравите (p=0,28), с групата на болните със СЛЕ (p=0,48).

При сравняване на психическото здраве (MH) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата с групата на здравите (p=0,2) и болните със СЛЕ (p=0,33).

При сравняване на психическото здраве (MH) за групата на болните със СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика. Най-голяма е разликата с групата на болните със СЛЕ+ФМ (p=0,33).

При сравняване на психическото здраве (MH) за здравите лица не се установява статистически достоверна разлика с групите на болните.



Граф. 71. Резултати от сравнение на психическото здраве (МН) между групите болни и здравите лица

Резултатите от оценката на психическото здраве (МН) са близки между отделните групи без статистическа разлика – болните със СЛЕ+ФМ – 15,35±2,34, ОА+ФМ – 15,55±1,94, първична ФМ – 15,59±2,15, с болните със СЛЕ - 15,92±2,28, здравите лица – 16,09±1,72.

53. Резултати от сравнение на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) между групите болни и здравите лица

При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика с групата болни с ОА+ФМ (p=0,04).

При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите (p=0,001), с групата на болните със СЛЕ (p=0,01), с групата на болните с първична ФМ (p=0,04).

При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика с болните и здравите лица.

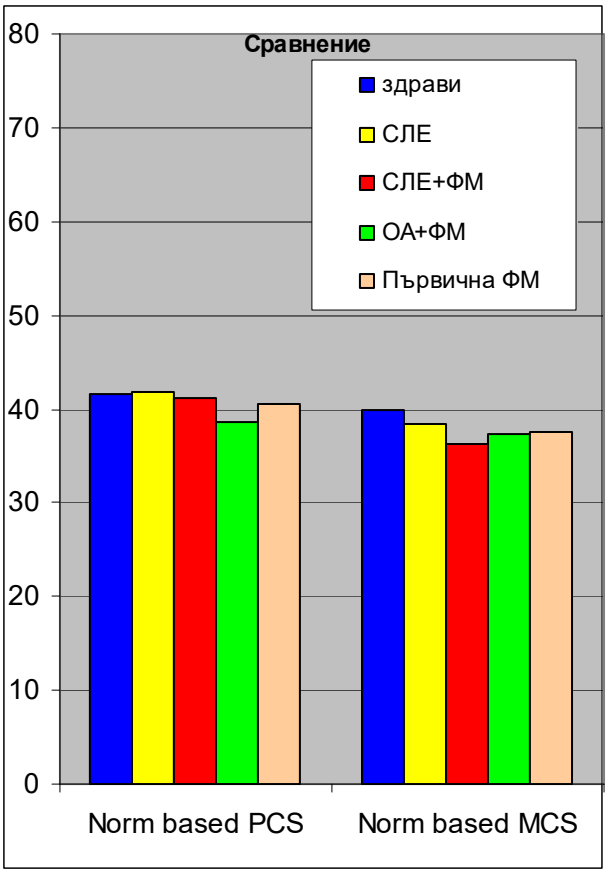
При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за

групата на болните със СЛЕ се установява статистически достоверна разлика с болните с ОА+ФМ (p=0,01).

При сравняване на обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика с групата на болните с ОА+ФМ (p=0,01).

Най-ясна е разликата на групата на болните с ОА+ФМ от останалите групи за обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) (Граф.72).

С най-малък брой точки за обобщения показател за физическо здраве (Norm Based PCS) са болните с ОА+ФМ – 38,65±5,11, следвани от болните първична ФМ – 40,6±4,9, СЛЕ+ФМ – 41,18±4,77, здравите лица – 41,57±4,54, болните със СЛЕ - 41,86±5,36. По-малкият брой точки показва по-лош резултат. Физическото здраве е по-добро при здравите лица и болните със СЛЕ. Фибромиалгията влошава физическото здраве.



Граф. 72. Оценка на качеството на живот чрез обобщените показатели за физическо и психическо здраве при всички групи болни, отнесени към оценката за нормална популация (Norm Based Score)

54. Резултати от сравнение на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) между групите болни и здравите лица

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните с първична ФМ не се установява статистически достоверна разлика с болните и здравите лица

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните с ОА+ФМ не се установява статистически достоверна разлика с болните и здравите. Най-отчетлива е разликата със здравите (p=0,12).

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните със СЛЕ+ФМ не се установява статистически достоверна разлика с болните и здравите лица.

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните със СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика. Най-отчетлива е разликата със СЛЕ+ФМ (p=0,24).

При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика с групата на болните с СЛЕ+ФМ (p=0,049) (Граф.72).

С най-малък брой точки за обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) са болните със СЛЕ+ФМ – 36,9±6,6, следвани от болните ОА+ФМ – 37,5±5,5, първична ФМ – 37,59±6,06, СЛЕ - 38,5±6,4, здравите лица – 39±4,84. По-малкият брой точки показва по-лош резултат.

Психическо здраве е по-добро при здравите лица и болните със СЛЕ. Фибромиалгията влошава психическо здраве.

Алгоритъм за потвърждаване на диагноза първична или вторична ФМ – изводи от направеното клинично наблюдение при болните с ФМ в България.

Извършва се оценка чрез анамнеза за ревматично заболяване – дегенеративно, възпалително-ставно или системно заболяване на съединителната тъкан, долориметрия, оценка по критериите от 2010/2011 година, пълен клиничен преглед и лабораторни изследвания на болните – хематология, биохимия, имунология, вирусология, хормони, рентгенографии и неврофизиологично изследване на болните (Фиг. 7).

Фигура 7. Алгоритъм за потвърждаване на диагнозата първична или вторична ФМ.

Препоръки за подход и лечение при първична и вторична ФМ

I. Препоръки за клинична оценка на болните с ФМ

1. Препоръчва се измерване на прага на болка за оценка на специфичните болезнени точки според диагностичните критерии за ФМ от 1990 година и успоредна оценка на болезнените области. При липса на долориметър се препоръчва оценка на броя на болезнените области според критериите от 2010/2011 година. Болката трябва да персистира повече от 3 месеца, за да е сигурна диагнозата. Диагностицирането на ФМ може да се извърши с комбинираното използване на критериите на ACR от 1990 година и от 2010/2011 година. Този подход повишава точността на диагнозата. Наличието на дифузна болка е от съществено значение за диагностицирането на болни със съмнение за ФМ.

2. Препоръчва се оценка на придружаващите клинични оплаквания – хронична умора, неосвежаваща почивка, когнитивни проблеми и други оплаквания – соматични оплаквания, депресия, главоболие, за да бъде сигурна и пълна клиничната картина за ФМ, оценка на активността и функционалната способност на болния с подходящи въпросници и скали MFIS, FIQ, SF36, VAS за болка, HADS за депресия и тревожност.

Болезнените точки са полезни за диагностициране на ФМ, когато се оценяват в комбинация с други функционални нарушения, обхванати от критериите за 2010/2011 година. Броят им е свързан с интензивността на някои симптоми, особено с емоционалния стрес. При диагностициране на ФМ трябва да се имат предвид нарушения на съня и промени в умората. Те също трябва да бъдат взети предвид при оценката на тежестта на ФМ.

3. Препоръчва се обстоен клиничен преглед. При първична ФМ той трябва да е нормален с изключение на повишена болезненост в меките тъкани и тригерните точки.

II. Препоръки за потвърждаване на диагнозата първична или вторична ФМ.

4. Препоръчва се оценка чрез анамнеза и преглед на налична документация, клиничен преглед и лабораторни изследвания за системно заболяване на съединителната тъкан, възпалително ставно или дегенеративно заболяване и класифициране на ФМ като първична или вторична.

За тази цел е необходимо изследване на СУЕ, CRP, пълна кръвна картина, TSH,

креатинин киназа, АНА-скрининг, С3 и С4, двойноверижнаДНК, ревматоиден фактор, маркери за хепатит, туберкулоза, рентгенографии на бял дроб и периферни стави, ЕНМГ на стволови рефлекси.

5. Препоръчва се анамнестично проучване на болния – пол, възраст, възраст на поява на оплакванията, образование, семейно положение, наличие на допълнителни психологически фактори. Препоръчва се оценка на наличието на придружаващи фактори, обучение на болния на базата на направена оценка на водещите симптоми, тяхната сила.

6. Препоръчва се диагностичните критерии за ФМ на ACR 2010 година да се използват при първоначална оценка за валидиране на клинична диагноза на ФМ, с разбирането, че симптомите варират във времето.

III. Диференциална диагноза

7. Препоръчва се установяване наличието на други заболявания – ревматични болести, депресия, тревожност; неврологични и ендокринни болести.

Фибромиалгията не трябва да се счита за диагноза за изключване, трябва да се обмислят диференциални диагнози с други синдроми или болести със сходни симптоми, както се препоръчва в критериите за 2010/2011 година на ACR.

8. Небходимо е да се направи диференциална диагноза между много заболявания и психически състояния, при които се наблюдава дифузна болка.

9. Препоръчва се лечението и проследяването на болните с ФМ да се извърши от мултидисциплинарен екип - ревматолог, психиатър, психотерапевт, кинезитерапевт и общопрактикуващият лекар. Пациентите и лекарите специалисти трябва да признаят, че генетичните фактори и предишните нежелани събития може да допринасят за развитието на ФМ, но прекомерното фокусиране върху тях може да компрометира грижите за пациентите.

IV. Лечение при ФМ

10. Стратегията за лечение на болните с първична и вторична ФМ трябва да е съобразено с индивидуалните симптоми на пациента, с внимателно наблюдение и редовно проследяване, особено в ранните етапи на болестта.

11. Препоръчва се нефармакологичното лечение да бъде неразделна част от терапевтичния план за управление на ФМ. То е подходящо при ОА+ФМ, всички процедури с умерено физическо натоварване са подходящи при болни със СЛЕ+ФМ. Цели се да се постигне нормално качество на живот и да се намалят болката, депресията и тревожността при тези болни.

12. Всички групи антидепресанти - трициклични, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин могат да се използват за лечение на болка и други симптоми при пациенти с ФМ, като се проследяват внимателно ефективността и страничните им ефекти. Препоръчва се обясняване на болните за болкомодулиращите ефекти на антидепресантите, за да се разсее концепцията за предимно психологическия им ефект. С най-добър ефект при ФМ са инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин – duloxetine и milnacipran.

13. Препоръчва се прилагането на антиепилептични аналгетици при първична и вторична ФМ с добър ефект върху хроничната болка.

14. Препоръчва се прилагане на нестероидни противовъзпалителни средства в кратки курсове при активирана ОА+ФМ.

15. Лечението с опиоидни аналгетици, започващо със слаб опиоид, като трамадол, трябва да бъде запазено за лечение на пациенти с умерена до силна болка, които нямат ефект от други медикаменти.

16. Комбинирана терапия. Duloxetine може да се комбинира с pregabalin, gabapentin, baclofen и stresam с потенциране на положителния ефект върху болката, депресията и тревожността. Няма противопоказания за комбинираното прилагане на duloxetine, milnacipran, pregabalin, gabapentin, baclofen и stresam с кортикостероиди и имуносупресори. Препоръчваме изброените медикаменти за лечение на ФМ+СЛЕ с добър ефект върху вторичната ФМ.

В нашата клинична практика препоръчваме tramadol 37,5 mg/325 mg paracetamol до 4 таблети дневно самостоятелно или в комбинация с duloxetine, milnacipran, pregabalin, gabapentin, baclofen, stresam с комплексен ефект при първична и вторична ФМ.

V. Проследяване на болните с първична и вторична ФМ

17. Препоръчва се да се извършва от лекар ревматолог всеки месец през първите 3 месеца от поставяне на диагнозата за проследяване на клиничното състояние и ефекта

от лечението върху ФМ и върху основното ревматично заболяване при вторична ФМ. Препоръчва се да се има предвид, че фактори като пасивност, лош самоконтрол от болния и силно разстройство на настроението могат да окажат отрицателно влияние върху резултата от лечението.

VI. Проследяване на болните с ФМ

18. Препоръчва се лекарите да убедят болните с ФМ да останат в работната среда с оптимална производителност, тъй като резултатът от лечението обикновено е по-благоприятен за работещите. Пациентите с продължително болнично лечение трябва да бъдат насърчавани да участват в подходяща програма за рехабилитация с акцент върху подобряването на болката, функциятаи качеството на живот, включително връщане на работа.

Достъпът до грижи и специализиран преглед от ревматолог не е еднакъв във всички райони на България, необходимо е хармонизиране на лечението с клиничните условия. Препоръките са насочени към пълния спектър на ФМ, основани на теоретични доказателства и резултатите от проведеното клинично проследяване при първична и вторична ФМ. Те трябва да предоставят насоки за рационалното лечение на ФМ, като се вземат предвид перспективите на пациента. Тези препоръки ще помогнат на специалистите ревматолози да се погрижат за тези пациенти с положителен подход, който възстановява качеството на живот, психическото и физическо здраве и работоспособността им.

VIII. ОБСЪЖДАНЕ:

Фибромиалгията се характеризира с хронична мускулно-скелетна болка (психогенен ревматизъм, мекотъканен ревматизъм) и придрущаващи оплаквания – хронична умора, депресия, тревожност, социална претовареност и многобройни автономни нарушения (4,10). Тя се причинява от промяната на сложни механизми на централно-нервна и нервно-ендокринна регулация. Според критериите от 2010/2011 година основната клинична характеристика на ФМ е дифузната болка в определени области от тялото и четири основни придружаващи клинични симптоми (191).

Хроничната мускулно-скелетна болка е един от най-трудно разрешимите клинични проблеми, пред които са изправени лекарите и може да бъде опустошителна за пациентите. Централното усилване на възприетата болка не може да бъде напълно обяснена от соматични или невропатни процеси. Дължи се на физиологични изменения в предаването на болка или низходящи модулаторни пътища на болката. При всеки индивид централното усилване на болката може да усложни ноцицептивната или невропатната болка. Един важен фактор, допринасящ за хроничната болка, е усещането за стрес. За съжаление, лечението на хронична болка е крайно неадекватно и често влошава клиничните резултати. Разработването на нови стратегии за лечение на пациенти с хронична болка е важно за повишаване на качеството на живот на болния. Хроничната регионална болка присъства в 20% до 25% от населението. Хроничната широко разпространена болка присъства при приблизително 10% от населението. Пациенти с възпалително или дегенеративно заболяване на ставите имат четири пъти по-голяма вероятност да развият фибромиалгия и синдром на мускулно-скелетно централно усилване на болката. Централно поддържаната болка, за разлика от ноцицептивната или невропатната болка, обикновено е мултифокална, трудно се локализира, премества се от място на място и може да има променливи описания от болния (120).

Хронични болкови синдроми, като хронично главоболие, темпоромандибуларно разстройство, фибромиалгия, синдром на раздразнените черва, интерстициален цистит / раздразнен пикочен мехур, тазова болка и други, имат подобни механизми на възникване и развитие. Не е необичайно, ако пациентът има синдром на висцерална болка, след това се отдръпва и симптомите на фибромиалгия стават по-забележими. Хроничната болка се съчетава с други соматични симптоми, включително умора, невъзстановителен сън, когнитивни нарушения и промени в настроението. Други

клинични синдроми, като синдром на хроничната умора / миалгичен енцефаломиелит, имат мускулно-скелетна болка като част от диагностичните характеристики. Това води до често присъствие на многобройни диагнози. Те потенциално водят до многобройни тестове, които могат да повишат тревожността или да причинят неблагоприятни ефекти върху болния (2,120,167).

Основните литературни източници анализират патогенетичните механизми на развитие (2,146,12,100,113,128,151) и лечението на клиничните прояви на ФМ (1,3,4,10,17,18,42,43,78,167). Годишните разходи за диагноза и лечение на ФМ в САЩ са около 20 милиарда щатски долара. С този факт ФМ представлява тежест за индивидите, семействата и обществото (17,126).

Едно от основните ограничения в проучванията и клиничната грижа на хората с ФМ е липсата на обективни маркери за диагноза и лечение или за прогнозиране на отговора от лечението. Валидните и надеждни биомаркери могат да помогнат за стандартизиране на изучаването на ФМ, за подпомагане на наблюдението на резултата от лечението и за подобряване на качеството на изследванията и клиничната помощ (124,126). В нашето клинично наблюдение са изследвани връзката на промените на клиничните прояви при ФМ с хормони на щитовидната жлеза, кортизол, естрадиол, интерлевкин 17 като част от възможните етиологични причини за ФМ. Оценени са тригеминалните рефлекси като един от възможните предиктори за хронична болка. Въпреки, че има много спекулации относно етиологията на ФМ, една от основните теории е, че цитокините могат да играят роля както в етиологията на синдрома, така и в интензивността на основните симптоми (87,125).

Икономическата стойност на ФМ е свързана с разпространението и тежестта на болестта, достъпа до медицински и здравни ресурси, способността да се достигне до диагноза и провеждане на своевременно лечение. Според Mobini M. (129) образователното ниво е по-високо при ФМ, продължителността на заболяването е по-голяма от тази на болните с РА и няма голяма корелация между общите разходи за заболяването и продължителността му. Тяхното проучване показва, че болните с ОА и РА имат същите общи разходи и техните разходи са по-високи от тези на пациентите с ФМ. Броят на посещенията на лекар-специалист и разходите са по-високи при пациенти с РА. Този факт е свързан с по-високата цена на болестмодифициращите лекарства и биологичните средства при РА, при ОА е свързано с прекомерно предписване на хранителни добавки (хондроитин сулфат, глюкозамин или пиаскледин).

Липсата на високоефективно лечение за ОА води до предпочитанието на някои лекари на физиотерапията и рехабилитацията (129).

Установено е, че шестдесет и седем процента от пациентите с “идиопатична” хронична болка в кръста, имат ФМ. Пациентите с хронична болка в долната част на гърба или шията често развиват широко разпространена болка и фибромиалгия. Съществуват сериозни доказателства за централната сенсибилизация при хроничните болкови синдроми, включително понижен праг на болка чрез различни ноцицептивни стимули в места, отдалечени от болезнената област. Повечето случаи на ФМ започват с регионална болка. Тригерните и болезнените точки също присъстват при ФМ. Предполага се, че непрекъснатата активност на тригерните точки поддържа централната сенсибилизация при ФМ (37). Още през 1983 г. Wolfe съобщават за съпътстващата поява на ФМ при пациентите с ревматоиден артрит. Това е проницателно наблюдение, тъй като много характеристики на FM - болка в множество места (включително зони на бурси и сухожилия), умора, чувство на неразположение също могат да присъстват при самия РА. Това, което не е определено по това време, е дали пациентите с РА имат типични чувствителни точки в мускулите и други места на тялото. Както се оказа, че болката в тригерните точки са уникална характеристика на ФМ, въпреки че те са представени в по-малка степен и при други болкови синдроми като проявление на централната сенсибилизация (188).

Известно, че около 15-30% от болните с автоимунни ревматични заболявания имат коморбиден синдром на фибромиалгия, известен като "вторична ФМ". Тези проценти са по-високи от разпространението на ФМ в общата популация (2%). Болката и стресът, съпътстващи хроничните ревматични болести могат да отключат патофизиологичните механизми на ФМ. Фибромиалгията е усложняващ фактор за диагностициране и оценка на активността на ревматичните болести. В миналото симптомите на ФМ наподобяват автоимунните болести. Нисък титър на ANA се срещат при 9-30% от пациентите с ФМ, независимо от възрастта. Около 25% от болните с ФМ се оплакват от болки в ставите на ръцете и стъпалата, коленете, но обикновено няма синовит. Симптомите на синдром на Sjögren са често срещано явление при пациенти с ФМ (117). Ставните болки, физическите ограничения и умората могат да се интерпретират като повишена активност на системно заболяване на съединителната тъкан, което води до изписване на по-високи дози кортикостероиди или биологични средства от ревматолозите (117).

Друго проучване определя разпространението на ФМ и оценява възможната връзка с активността при ревматични заболявания, включително РА, СЛЕ, АС, ОА, синдром на

Sjögren, подагра, васкулит и ревматична полимиалгия. Проучването установява, че 13 от 197 (6,6%) болни с РА, 9/67 (13,4%) със СЛЕ, 15/119 (12,6%) с АС, 24/238 (10,1%) с ОА, 3/25 (12%) със синдром на Sjögren, 5/20 (25%) с васкулит, 1/71 (1,4%) с подагра и 2/29 (6,9%) пациенти с ревматична полимиалгия изпълват критерии за диагноза на ФМ от 1990 година. С изключение на болните със СЛЕ+ФМ, оценката на активността на заболяването е значително по-висока при болни с ФМ, отколкото при тези без ФМ (117).

Според друго клинично наблюдение честотата на фибромиалгията при други ревматични болести се разпределя по следния начин – при РА е 15,4%, при СЛЕ е 16,2%, при ОА е 11%, при захарен диабет е 17,5%, при хипотиреодизъм е 34% (37).

Вторичната ФМ трябва да се разграничи и диагностицира отделно от основното ревматично заболяване – СЛЕ, РА или ОА. Според данните от научната литература съчетанието на ФМ с ревматоиден полиартрит е установено при 12% от болните, на ФМ с артроза при 7%, ФМ със СЛЕ при 7% от пациентите. Друга клинична разработка показва, че при 12% от болните със СЛЕ има ФМ, според други източници между 17 и 22%. Развитието на ФМ при СЛЕ е с по-висока честота от общата популация. Наличието на ФМ при болните със СЛЕ се установява, дори когато тяхната болестна активност по SLEDAI е 0. Средната възраст на болните със СЛЕ е 40 години, на тези с ФМ е 44 години, на болните със СЛЕ и ФМ е 43,5 години (127). Според нашите резултати от 50 болни със СЛЕ се доказва наличието на ФМ при 23 от тях.

Проучване на Handa R. представя, че в Индия 8,2% от болните със СЛЕ развиват ФМ, в Мексико – 9,5%, в Испания – 10%, в Турция – 25% (88).

Резултатите от демографското изследване на нашите болни не се различават от тези на здравите контроли, преобладават болни жени. Между отделните групи болни процентното разпределение се движи от 94 до 100%, в сравнение с мъжете – максимум 6%. При здравите контроли броят на жените е 83,3%, на мъжете е 16,7%. В международни наблюдения се цитират подобни данни за отношението на женски спрямо мъжки пол при ФМ (68,43,17).

Проучване на Wolfe F. и съавтори установява, че 7,2% от болните имат СЛЕ+ФМ, 13,1% от групата боледуват от СЛЕ. Средната възраст на болните със СЛЕ е 49,9 години (40,6 до 58,8 години), средната възраст на болните с ФМ е 55,6 години (47,6 до 63,4 години) (190).

Според нашите резултати средната възраст на болните с първична ФМ е 40,68±11,15 години, на болните с ОА+ФМ е 50,77±10,73 години, на болните със СЛЕ+ФМ е 47,9

±8,86 години, на здравите лица е 46,53±9,9 години. Тези данни са идентични с възрастта на болните, изследвани от Wolfe F (190).

Ревматичните болести са хронични състояния, съпроводени през цялото време с болка, която променя своите патофизиологични характеристики във времето (189). Диагностицирането на придружаваща ФМ е важно за лечението и намаляване на психическото усещане за болестна активност на основното ревматично заболяване. Например при артрит болката е ноцицептивна от възпаление на ставите, но често може да се превърне в хронична и централизирана, да се разпространи по цялото тяло като вторична ФМ. В проучване на Berenguer и съавтори 27% от болните с РА имат ФМ, 11% от болните със СЛЕ има ФМ и 16% от болните с болест на Бехчет имат придружаваща ФМ (189).

Проучване на Gheita T. A. показва, че 6,6% от болните с РА имат ФМ, 13,4% от болните със СЛЕ имат ФМ, 5,7% от пациентите с ОА развиват ФМ и 6,9% от болните с подагра развиват ФМ (74). Проучването потвърждава, че висок процент от пациентите с повишен АНА-скрининг нямат системно заболяване на съединителната тъкан. В серума на болни с ФМ се установяват NMDA рецептори специално NR2A и NR2B. Тяхната повишена активност води до невронална активация и екзитотоксична клетъчна смърт. Тези рецептори циркулират в централната и периферна нервна система, антителата срещу тях може да причинят болка и променено психосоциално състояние. В тази статия се потвърждава, че активността на СЛЕ не корелира със степента на ФМ. Сиптомите на ФМ не корелират с органните увреди при СЛЕ, оценени чрез SLICC. Болните със СЛЕ и ФМ имат лошо физическо състояние, включително социална подкрепа. Болните със СЛЕ и ФМ се лекуват с кортикостероиди за основното заболяване. Много често дифузната болка намалява след започване на прием на кортикостероиди (74). При нашите болни със СЛЕ+ФМ клиничните симптоми на дифузна болка, тревожност, депресивни прояви са по-силно изразени от тези при болните със СЛЕ.

Според проучване на клиничното протичане на ФМ в Бразилия екип на Luiza A. и съавтори съобщават, че 2,5% от общата популация страдат от първична ФМ, като средната им възраст е 29,8 години, а основната популация са жени между 35 и 44 години. Екипът съобщава, че при 20% от боледуващите от СЛЕ има придружаваща ФМ (117).

За България и сега е трудно да се оцени статистически каква част от болните със СЛЕ развиват ФМ. В нашето проучване средната възраст на болните със СЛЕ и ФМ е 47,9

±8,86 години, на болните със СЛЕ без ФМ е 46,96±11,7 години. Тези данни са сравними със световната литература. Според нашите резултати, давността на ФМ при различните групи е следната - с първична ФМ е 4,18 години, на болните с ФМ+ОА е 6,77 години, на болните със СЛЕ+ФМ е 5,17 години. Не са намерени данни от други клинични проучвания и наблюдения за давността на вторичната ФМ.

От анализа на демографските резултати в проучване на Demirbag C. се установява, че 45,1% от пациентите са на възраст между 33 и 45 години; 92,2% са жени; 49% са с начално образование и 80,4% са с домакини или работят в къщи (53). В контролната група нелекувани болни с ФМ са 52,9% на възраст от 33 до 45 години, 92,2% са жени; 37,3% с основно образование; 78,4% са домакини (53).

Нашите болни с ФМ са преобладаващо със средно образование - 51,85% от болните със СЛЕ, от болните с първична ФМ - 59%, здрави лица 41,7%, а в цитираните статии са предимно с основно образование. Интерес представляват фактите от нашата разработка, свързани с причините за възникване на ФМ. Тези факти съвпадат с други намерени източници (76,181). В нашата работа, водеща причина за развитие на ФМ – общо за всички болни са психическите фактори – дискомфорт и психическо натоварване. При болните със СЛЕ+ФМ от психическо натоварване се оплакват 82,6%, в групата с първична ФМ - 81,9% от тях, последвани от болните с ФМ+ОА – 69,2%. Следва физическото натоварване като причина за възникване на ФМ. Липсата на работа е посочен като причина за ФМ само при 2 болни с първична фибромиалгия.

Данните от литературата съобщават за участието на промени в щитовидната жлеза в развитието на ФМ и се установяват при 2/3 от болните. По-чести са отклоненията към хипофункция на щитовидната жлеза. Микседем е наблюдаван при вторична ФМ. Промени в щитовидната жлеза се наблюдават при 40% от болните с ФМ, в сравнение с 6,5% от контролите (30).

В нашето наблюдение за установяване на промени във функцията и структурата на щитовидната жлеза са включени 41 жени на средна възраст 46,1±10,5 години. От тях 23 жени са във възрастовата граница 43-49 години. При 18 жени давността на фибромиалгията е в диапазон 6-9 години, при 15 жени – между 2-5 години, при 4 – между 10-13 години, при 2 жени – до 1 години и по 1 жена в диапазон 18-21 г и повече от 21 години. Участието на женския пол е по-честа причина за развитие на ФМ след менопаузата и придружаваща хипофункция на щитовидната жлеза в други научни разработки е основание да се предполага връзката между женски полови хормони,

TSH и ФМ (86). В нашето проучване от болните с ФМ 67,7% са еутиреоидни, 29% - хипотиреоидни и само една жена е хипертиреоидна. Автоимунен тиреоидит се установи при 51,9% от изследваните жени, а Базедова болест при 3,7%.

При жени с ФМ концентрацията на естрадиол е понижено и това може да играе патогенетична роля при ФМ (14). В нашата работа се установяват по-ниски нива на кортизол при пациентките с автоимунен тиреоидит. В нашата работа е извършено изследване на тригеминални рефлекси при 10 жени с първична фибромиалгия на средна възраст 48,33 ± 13,07 години. Тази възраст е средната за първична ФМ и в други клинични наблюдения (53).

Има много фактори, свързани със здравния статус на болните със СЛЕ. Специфичен проблем, свързан с диагнозата и с активността на СЛЕ, е наличието на вторична фибромиалгия като отделна диагноза и като състояние, различно от активността на СЛЕ (127). Диференциалната диагноза между СЛЕ и ФМ може да представлява дилема, тъй като болните споделят много симптоми като мускулно-скелетна болка, умора и скованост, вазоспазъм, сухота на лигавиците, когнитивна дисфункция и депресия. Като отделно заболяване, ФМ може да „причини" или да бъде отговорна за някои симптоми на СЛЕ. По този начин, разграничаването на ФМ при СЛЕ може да бъде трудно и източник на погрешна диагноза (123). Необходимо е особено внимание, когато пациент с ФМ има положителен резултат за АНА-скрининг. Преглед на 422 положителни резултати на ANA-скрининг с високи титри показва, че значителна част от болните са с ФМ с висок титър, но нямат СЛЕ по време на изследването (117).

Изследването на функцията на NMDA-рецепторите показва, че те са широко разпространени в централната и периферната нервна система. Тези антитела могат да имат неблагоприятни ефекти върху важни функции като праг на болка, познавателна способност и емоционално поведение. Някои клинични разработки препоръчват изследването на концентрацията на тези рецептори при СЛЕ с цел да се диференцират описаните състояния от проявленията при ФМ (127).

Очевидният източник на ноцицепция е наличен в RA, OA, AS, SLE (свързан с артрит), ендометриоза и възпалително заболяване на червата. Болката често причинява лош сън, който от своя страна може да допринесе за централна сензитизация. Няма значими разлики в активността на СЛЕ между тези пациенти с или без ФМ. Едновременното присъствие на ФМ при горните заболявания показва все по-голяма

инвалидност във всички проучвания, които разглеждат функцията и общата тежест на симптомите. Пациентите с ОА и ФМ имат по-сериозни проблеми в съня (70%), които корелират с умората. Тези, които имат проблеми със съня, имат по-тежка ОА, а депресията е често срещана (37).

Сравнително проучване в Бразилия на болни с ФМ и СЛЕ+ФМ на Luisa A. установява, че в групата с ФМ болните имат по-голям брой болезнени области - 15,05, а при болните с ФМ и СЛЕ този брой е 11,75 (p=0,0001) (117). Не са намерени данни от клинични наблюдения за проследяване на болезнените области по критериите от 2010/2011 година при ОА и ФМ.

Резултатите, получени от нас показват, че най-голям среден брой области с дифузна/широко разпространена болка имат болните с ФМ+ОА – 14,05, следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 13,96 броя болезнени области. Според нашите резултати болните с първична ФМ има 13,8 броя области с дифузна болка. Всички наши резултати са със сигнификантна разлика, сравнени с болните със СЛЕ - 4,56 броя области с болка и здравите лица - 7,47 броя области. Тези данни насочват към точен избор на медикамент за лечение на болката при ФМ. Терапия е независима от медикаментите, които трябва да се приложат за лечение на СЛЕ и остеоартроза. Комплексното прилагане на лекарствата може да доведе до повишаване на качеството на живот, намаляване на степента на депресия и тревожност, намаляване на влиянието на ФМ върху ежедневните дейности.

Данните, намерени в статията на Luisa A. по отношение на силата на хроничната болка, оценена с VAS - групата с ФМ има чувствително по-силна болка (87,5 мм по VAS), болните само със СЛЕ (35 мм по VAS), болните с ФМ и СЛЕ - (71,25 мм по VAS) (117,127).

Според нашите резултати оценката на болки/неразположения е направена по 3-степенна скала с минимален брой точки 1 и максимален 3. При болните с ФМ+ОА е 2,32 точки, следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 2,26, болните с първична ФМ - 2,2 точки. Болните със СЛЕ имат 1,85 точки за болка, при здравите е 2,00 точки. По клиничния показател болки/неразположения има статистически значима разлика между трите групи болни с ФМ и групата само със СЛЕ ($p<0,05$). Няма значима разлика между трите групи болни с ФМ и здравите лица.

Клинично наблюдение при първична и вторична фибромиалгия при болни с ревматоиден артрит от Wolfe F. обобщава данните за 1525 болни с първична ФМ и

12037 болни от данните на САЩ с ревматоиден артрит (от тях 22,3% имат ФМ) (183). Диагнозата е поставена по критериите от 2010/2011 година, като през 2016 година сумата от оценката за дифузна болка и другите клинични симптоми е обобщена в полисимптоматичен дистрес (PSD). Болните с първична ФМ са на средна възраст 56,9 години, тези с РА имат средна възраст 60,2 години. В групата на болните с първична ФМ 95,3% са жени, в групата с РА 82% са жени. Хроничната дифузна болка при болните с ФМ е 9,9, при тези с РА е 5,7. Оценката по VAS за болка при ФМ е 56 мм, при РА е 38 мм. Оценката за общото състояние на болния по VAS при първична ФМ е 51 мм, при РА е 37 мм. Оценката на обобщения коефициент за физическо здраве (PCS) при първична ФМ е 32,8, при ревматоиден артрит е 37,2. Оценката на обобщения коефициент за психическо здраве (MCS) при първична ФМ е 41,9, при ревматоиден артрит е 48,2. Използването на на оценката за PSD е фактор за 88,9% коректност на диагнозата първична фибромиалгия и 92,7% за вторична фибромиалгия при РА. За групата с първична ФМ оценката на PSD 16,5±7,4. В групата на вторична ФМ+РА оценката на PSD 10,0±7,5 (183). Според всички теоретични постановки от 1990 година спокойно могат да се използват термините първична и вторична ФМ и до днес. При първична ФМ болните нямат сериозни други мускулно-скелетни заболявания, които могат да предизвикат отчетлива хронична дифузна болка. При болните с вторична ФМ се установява друго ревматично заболяване – дегенеративно, възпалително-ставно или системно заболяване на съединителната тъкан. Първичната диагноза при тези болни е ясна и се използват съответните критерии за болестта. Допълнителната информация, която се използва в PSD е сборът от всички оценки на оплакванията при ФМ. Този общ показател е по-лесен за сравнение при болните с първична и вторична ФМ и включва комплекс от оплаквания. Използването на оценката на PSD в разработката на Wolfe F. при голям брой болни с първична и вторична ФМ показва, че психосоматични симптоми се установяват в еквивалентно съотношение при двете групи. Скорът може да сравни добре клиничните оплаквания при фибромиалгия и здрави лица, въпреки, че е трудно да се наберат съвсем здрави контроли. Факт е, че в разработката на Wolfe F. здравите лица имат PSD по-малък от 3. Характерна особеност на PSD е, че има психо-социална характеристика и той е по-висок, независимо от наличието на друго ревматично заболяване. Подобни резултати са установени при първична ФМ и вторична ФМ при ОА от базата пациенти на САЩ (183).

Анализът на нашите резултатите от сумата от оценката за дифузна болка и другите клинични симптоми е обобщена в полисимптоматичен дистрес (PSD) при нашите изследвани болни. Този анализ показва, че има сигнификантна разлика на трите групи болни с ФМ, сравнени със здравите лица и болните със СЛЕ ($p<0,05$). При болните със СЛЕ+ФМ е 25,35, при ОА+ФМ е 24,07, при първична ФМ е 23,82. При болните със СЛЕ PSD е 12,08, а при здравите лица е 13,65. Резултатът за първична ФМ е съпоставим с този от разработката на Wolfe F. Няма достоверна разлика между трите групи болни с ФМ ($p>0,05$). Този резултат е аналогичен на резултата от броя на болезнените области и скалата SS.

Често диагнозата ФМ, поставена по критериите от 1990 или 2010/2011 година, е субективна и е свързана с биологични, психосоциални и други фактори, които трябва да бъдат оценени от лекар. Установява се, че пациенти, които съобщават за симптоми свързани с ФМ, имат други болести – ревматоиден артрит 15,3%, подагра 3,3%, СЛЕ 1,4%, болка в гърба 21,7%, недиференциран артрит 47,5%. Тези факти трябва да се вземат предвид при поставяне на точна диагноза и предписване на лечение за ФМ, успоредно с лечението за други болести (95). В това клинично наблюдение се установява ФМ при 22,1% от болните със СЛЕ и 17% от болните с артрит. Клиничните симптоми при СЛЕ - синдром на Рейно, обрив, повишаване на температурата, косопад корелират сигнификантно със СЛЕ, но не и с ФМ. Установява се по-голяма честота на ФМ при СЛЕ, сравнено с болните с артрит. Основният проблем, който се изтъква в разработката е наличието на активност както на СЛЕ, така и на ФМ. Най-трудно е да се разграничи дали хроничната умора и други соматични симптоми са свързани със СЛЕ или с ФМ. Трудно се разграничават клиничните симптоми на ФМ при болни със субклиничен лупус. При ревматичните болести някои от болните под влияние на психосоциални фактори имат тенденция да развиват умора, хронична дифузна болка, общи симптоми. Фибромиалгията не корелира с активността на СЛЕ, измерена чрез SLAM (192).

В проучването на Wolfe F. са изследвани 458 болни със СЛЕ. Оценени са по скалата Systemic lupus Activity Questionare (SLAQ) и Systemic lupus Activity Measure (SLAM). В тези скали са оценени 56 симптома при СЛЕ. Броят на болезнените области при болни с ФМ е 10,7±5,6, при болните със СЛЕ е 6,8±5,6. В групата на болните с първична ФМ се установява умора 6,3±2,7 по скала с максимален скор 10. При болните със СЛЕ се

установява умора 4,6±3,0 по скала с максимален скор 10. Болните с първична ФМ оценяват общото си състояние с 5,0±2,5 по скала с максимален скор 10. Болните със СЛЕ оценяват общото си състояние с 3,6±2,6 по скала с максимален скор 10. За всички симптоми разликата е статистически значима $p<0,05$ между групите с първична ФМ и СЛЕ (192).

Според нашите резултати болните с първична ФМ има 13,8 броя области с хронична дифузна болка. Всички наши резултати са със сигнификантна разлика с болните със СЛЕ - 4,56 броя области с болка, сравнени с болните с първична ФМ. Според нашите резултати по критерия умора за диагноза ФМ от 2010/2011 година също се установява статистически значима разлика $p<0,05$ между групата на първична ФМ и СЛЕ.

В клиничната разработка на Wolfe F. 62,1% от болните с първична ФМ имат главоболие, сравнени с 53,4% от болните със СЛЕ. В групата на първична ФМ 53,8% съобщават за болки в корема, от болните със СЛЕ – 41,1%. От групата на болните с първична ФМ 67,4% имат парестезии, в групата на болните със СЛЕ 54% имат парестезии. От мускулни болки и скованост се оплакват 88,5% от болните с първична ФМ, сравнени с 65,5% от болните със СЛЕ. Тези резултати показват, че болните с първична ФМ имат по-интензивни оплаквания за изброените симптоми, сравнени с болните със СЛЕ (192).

Според нашите резултати се установява, че статистически значима корелационна зависимост има между групите СЛЕ+ФМ и първична ФМ, сравнени със здравите лица и тази значимост е положителна, т.е. колкото по-слаба е хроничната дифузна болка, толкова по-слаба ще бъде умората.

Наличието на ФМ при болните със СЛЕ е установено от много лекари – 22% според проучване на ACR и още други 23% имат клинични данни за ФМ, но не изпълват критериите. Gladman установява също, че 22% от болните със СЛЕ има ФМ при проучване на 119 болни със СЛЕ. В болницата John Hopkins Lupus Cohort 17,3% от 173 болни със СЛЕ имат повече от 11 болезнени точки за ФМ. Neumann и Bushkila D. съобщават, че 65% от болните със СЛЕ имат ФМ (40).

Според London Fibromyalgia Epidemiology Study в проучване на White, болните с ФМ имат 77,3% мускулно-скелетни болки, умора при 77,3%, при 77% от болните има остра умора оставаща повече от 24 часа и безсъние при 56% от болните (192). Клинични наблюдения в Канада посочват, че 90% от болните с ФМ имат умора (68). Тя е в

клиничните характеристики на ФМ, не се определя като синдром на хроничната умора. Много аминокиселини могат да играят функцията на невромодулатори и невротрансмитери. Ruggiero и съавтори изследват връзката между аминокиселините и клиничните прояви при ФМ. Те установяват сигнификантно високи серумни концентрации на аспартат, цистеин, глутамат, глицин, изолевцин, левцин, таурин тирозин и други. При болните с висок брой точки от въпросника FIQ се установяват високи концентрации на аланин, глутамин, изолевцин, левцин, фенилаланин, пролин и валин. Karras и съавтори обобщава ролята на витамин Д в превенцията на хроничната дифузна болка при ФМ. Установява се, че хиповитаминоза Д влошава качеството на живот и засилва клиничните оплаквания при ФМ. Все още не е ясно по какъв механизъм влияе витамин Д, но се препоръчва допълнително заместване на нуждите от витамин Д (30).

Мултицентрово клинично наблюдение, проведено през 2008 г, съобщава за участие на 157 жени с първична ФМ на средна възраст 44 години. Авторите описват дифузна болка с интензивност между 40 и 100 mm по VAS. Болните с ФМ са сравнени с контролна група от 16 здрави жени на средна възраст 33 години. При тези болни ФМ е класифицирана като тежка и средно-тежка, но няма сравнение с други групи болни.

Хроничната умора е вторият инвалидизиращ симптом след болката при пациентите с ФМ. Според Chardran A. от хронична умора се оплакват 9,5% в групата с лека ФМ, 53,1% от групата със средно-тежка ФМ и 43,6% от пациентите с тежка ФМ (45).

Според нашите резултати за умора по скалата FSS статистически значима разлика $p<0,05$ има между групата на здрави, сравнена със стойностите само с групата с първична ФМ. Няма значима разлика в умората по FSS между трите групи с ФМ. Оценката на умората по друга скала MFIS в нашата работа показва статистически значима разлика $p<0,05$ между групата здрави, сравнена със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Не се установява значима разлика в умората по MFIS между болните само със СЛЕ без ФМ и групите ФМ, ФМ+ОА, ФМ+ОА.

Според Valencia-Flores M. умора се наблюдава при 50 до 80% от болните със СЛЕ. Нейният екип установява, че болните със СЛЕ и ФМ имат много повече и по-изразени клинични симптоми, сравнени с болни само със СЛЕ при еднаква активност на лупуса (172). Клинично наблюдение на Zaid S. Al – Rawi установява, че умора имат 60% от

болните със СЛЕ и 8% от здравите контроли. Не е намерено клинично проучване, което да сравни степента на умора при болни от различни групи с вторична ФМ (201). В други студии се отбелязва значително повлияване на степента на умората след физически упражнения и гимнастика (57).

Според нашите резултати по критерия умора за диагноза ФМ от 2010/2011 година статистически значима разлика $p<0,05$ има между групата здрави, сравнена със стойностите на умората във всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, включително и СЛЕ.

Друго клинично проучване съобщава, че 53 до 80% от болните със СЛЕ съобщават за хронична умора като един от водещите симптоми при СЛЕ. Процентното разпределение на болните със СЛЕ и хронична умора е по-голямо от общата популация болни, а също и сравнено с болните с множествена склероза и други хронични болести (Лаймска болест). Причините за умора при СЛЕ са много, свързани са с физическата активност, нарушения на съня, депресия, тревожност, когнитивни промени. Нарушения на съня се установяват при 91,5% от болните със СЛЕ. Те се характеризират с удължаване на времето за заспиване, дефицит на бавновълновия сън, висока честота и високо ниво на алфа ЕЕГ активността на болните със СЛЕ, сравнено със здрави (69,70).

В клинично наблюдение от 2012 година на Demirbag C. се изтъкват ползите от познаването на болестта и обучението на пациентите с ФМ за спазване на препоръките и терапевтичната програма за повишаване на качеството на живот при тези болни. Оценени са 51 болни с ФМ. Болните са попълвали Fibromyalgia Impact questionare (FIQ) (приложение 3), VAS за хронична дифузна болка (57).

В нашата разработка са използвани въпросници за всички придружаващи клинични оплаквания, въпросници за умора – FSS, MFIS. Според резултатите от нашето проучване оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ (FIQ) е със статистически незначима разлика $p=0,88$ в средните аритметични стойности между групата с ФМ и ФМ+ОА, $p=0,80$ между ФМ и ФМ+СЛЕ и $p=0,90$ между ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ. Клиничните симптоми на ФМ са достатъчни, за да влошат ежедневната физическа и психическа активност на болните. Наличието на друго ревматично заболяване СЛЕ или ОА не повлиява оценката на влиянието на ФМ върху живота.

Намерени са данни за използването на оценката с FIQ в двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване с 300, 450, 600 mg дневно pregabalin при ФМ. Отбелязва се

редукция с 50% на ключовите симптоми, които се оценяват чрез FIQ при ФМ - болка, умора и безсъние при 14-седмичното проучване в доза 450 mg дневно и с 30% при 6-месечното на pregabalin спрямо плацебо (51).

През 2003 г. Yacizi K. и през 2005 година Dobkin P отбелязват, че качеството на живот на болните с ФМ, свързано с болката и придружаващите клинични оплаквания е изключително ниско. Затова е необходимо изработването на индивидуална прорама за лечение и обучение на болните за повлияване на всички останали оплаквания при ФМ. Грижите в семейството са важни за успеха от лечението. Полагането на грижи от страна на работодателя и първичните медицински центрове, социализирането на тези болни са от съществено значение за успеха от лечението (56,195).

Преди формирането на критериите за диагноза от ACR през 2010/2011 година, оценката на различен брой болезнени точки се счита за предизвикателство за диагностициране на ФМ. Smyth H. A. е първият (1972 година), който предполага участието на болезнени точки при поставяне на диагноза ФМ. По-късно Knipping A. изработва дисертация, в която се оценяват общия брой болезнени точки и тяхната промяна във времето при болни с ФМ, връзката им с поставянето на диагноза ФМ или други болкови синдроми (109).

В нашата разработка се изследва броят на болезнените точки, след като болните са оценени с долориметър, а също се изследва придържането към критериите от 2010/2011 година. Статистически значима разлика $p<0,05$ има в средните аритметични стойности на броя на болезнените точки в контролната група и болните със СЛЕ, сравнени с броя на болезнените точки в групите с ФМ – първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ. Този критерий може да се използва в клиничната практика, макар да има нови критерии от 2010/2011 година, защото е извършен с обективна методика – долориметрия. В научната литература не се установяват публикации при ОА+ФМ, където са описани точните методи за оценка на болката. Обобщени са данните от фармакоикономически анализ на ФМ и ОА, прилагането на здравни грижи, участието на семейството и помощен персонал за възстановяване и връщане в работната среда след повлияване на симптомите на ФМ.

След възприемането на критериите за диагноза през 1990 година се оформя проблемът с мястото на соматичните оплаквания, обективните клинични симптоми и лабораторните изследвания при ФМ. Дори след създаването на критериите през

2010/2011 година, изследователите от САЩ са убедени, че оценката на болезнените точки е реална, но недостъпна за изследване от всички лекари. За периода 1990 – 2010 година нараства броят на болните с когнитивни проблеми и това не може да се оцени с критериите от 1990 година. Така се оформя идеята за нови критерии, които да включат всички оплаквания. От критериите за диагноза, създадени през 2010 година, броят и мястото на областите с дифузна болка корелира с броя и мястото на болезнените точки (184).

Според нашите резултати също се установява голям брой болезнени области и висок среден брой на болезнените точки при болните с първична и вторична ФМ, сравнени със здравите и болните със СЛЕ. Клиничните оплаквания – когнитивни нарушения, установени от лекар, невъзстановителен сън, умора и соматични симптоми, обобщени в скалата SS показват интензивността и изразеността на ФМ. Като се сравнят резултатите за диагностицираните болни с ФМ, се установяват 25%, на които не изпълват критериите за диагноза от 1990 или 2010 година. Техните лекари считат, че тези болни имат ФМ. По-точен маркер за оценка на диагнозата в този случай е провеждането на лечението. Ако в неговия ход се установи намаляване на броя на болезнените точки, области и SS-скор, ще послужи за доказване на диагнозата дори при непълни критерии. Според нашите резултати броят на болезнените точки и броят на болезнените области са еднакво достоверни за поставяне на диагнозата ФМ. Според резултатите от SS-скор може да се оформят групи болни, които имат и които нямат ФМ.

В част от научните разработки се коментира лечението на хроничната болка при първична фибромиалгия. При СЛЕ+ФМ се коментира даването на допълнително лечение за ФМ, което е независимо от лечението за СЛЕ. Необходимо е комплексно лечение за двете болести, за да повлияе достатъчно хроничната болка, умората и депресията, да се подобри качеството на живот на болните (69,117,127).

При болните с първична ФМ измерването на прага на болка в ТТ, оценка на болката по VAS и оценка на умората, са използвани като методи за определяне на ефекта от лечението с антидепресанти при болни с ФМ в мета-анализи, включващи лечение с amitriptyline (43), clomyptamine (28), maprotiline (28), amitriptyline и moclobemid (89). В рандомизирано двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване, което сравнява ефективността на amitriptyline и moclobemid (89) се установява, че хроничната болка по VAS се променя от лечението с moclobemid 5,7±2,1 до 4,5±2,7, с amitriptyline от 6,0±2,0

до 4,5±2,8 със статистически достоверна разлика спрямо плацебо и в края на лечението спрямо началото. Разликата в повлияването на дифузната болка се дължи на разликата в механизма на действие на антидепресантите, в превъзходство на трицикличния антидепресант amitriptyline, който повишава едновременно нивото на серотонин и норадреналин в мозъчните структури. В случая moclobemid също има добър ефект върху дифузната болка, защото повишава концентрацията на всички невромедиатори и понижава концентрацията на техните метаболити в мозъка (89).

Антидепресантите доказват своя аналгетичен ефект при ФМ, постхерпетична невралгия, тензионен-тип главоболие, мигрена и болки в гърба в по-ниски дози от тези, които се прилагат при депресия.

Медикамент с добър ефект при ФМ като миорелаксант е Baclofen. Многоцентрово проучване за оценка на клиничната ефективност и поносимост на Baclofen при 4201 пациенти с болки в гърба е проведено в международна клиника МЕДЕМ – Санкт Петербург Baclofen в доза от 30 мг на ден. Резултатите показват намаление на болката в покой и през нощта 7 пъти в края на лечението, сравнено с началото (112).

Според нашите резултати **о**ценката на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ е със статистически незначима разлика между групата с ФМ и ФМ+СЛЕ, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ. Следователно болестта ФМ влияе по подобен начин върху живота на болните с първична и вторична ФМ с тенденция към влошаване на ежедневните дейности и социалния живот. Наличието на друго ревматично заболяване СЛЕ или ОА не повлиява оценката на влиянието на фибромиалгията върху живота.

Според Franco M. D. болните със СЛЕ и ФМ съобщават по-често за главоболие, умора, алопеция, сутрешна скованост и ставни болки, с усещане за намалена функционална способност, повишена тревожност и депресивност. Резултатите показват, че болните с ниско ниво на контрол на болката имат по-често умора, скованост, повече физикални симптоми и дистрес от пациентите с по-висок праг на болка. Те достигат до тези резултати срез използване на скалите HAQ, SF-36 въпросник за влиянието на фибромиалгията (FIQ) (69).

Според нашите резултати по клиничния показател болки/неразположение има статистически значима разлика между трите групи болни с ФМ и СЛЕ ($p<0,05$) с данни за по-слаби оплаквания от болните със СЛЕ. Това показва, че ФМ влияе лошо върху неразположението на пациентите, като тези с ФМ+СЛЕ изпитват по-силни

болки/неразположение, сравнени с болните само със СЛЕ. Следователно този факт е още едно потвърждение, че болните със СЛЕ и ФМ съобщават за влошаване на качеството на живот, общото състояние и менталното здраве, както е според нашите резултати и Middleton Jackie E. et al (127).

Средно до силно изразени депресивни прояви се установяват при СЛЕ, те не са свързани с промените в съня. При 24% от болните със СЛЕ се установяват депресивни прояви. Авторите установяват пряка връзка на умората с депресивните прояви при СЛЕ. Съществува високостепенна корелация между скора за умората и депресията при СЛЕ. Тревожността също е в пряка зависимост с депресията при СЛЕ според проучването на Grace E (81). За оценка на депресията и тревожността е използвана скалата HADS. В проучването по скалата скорът за депресия е по-висок от този в общата популация, но е по-нисък от групата на болните с психични болести. Според резултатите им около 1/3 от болните със СЛЕ имат тревожност и 13% приемат антидепресанти. Те установяват ФМ при 10 до 70% от болните със СЛЕ. Хроничната умора може да се изтерпретира и в хода на развитието на ФМ при СЛЕ. Авторите заключават, че съществува връзка между депресията, тревожността и умората при групата проследени болни със СЛЕ (81).

В нашето проучване също се използва скалата за депресия и тревожност HADS. Според нашите резултати по клиничния показател тревожност по HADS статистически значима разлика $p<0,05$ има между групата здрави, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ; между болните със СЛЕ, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ.

Тревожността като отделна клинична проява не се коментира в проучванията от научната литература, но тя е симптом, който се оценява в скалите FIQ и SF-36. Следователно наличието на физикални симптоми и дистрес при болните с ФМ и СЛЕ се потвърждава от Wolfe F (69,192).

Според нашите резултати по клиничния показател депресия по HADS статистически значима разлика $p<0,05$ има между здравите, сравнени с всички групи с ФМ - първична ФМ, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ; между болните със СЛЕ и тези с ФМ и ФМ+ОА.

Проучване на Luiza A. в Бразилия сравнява протичането на ФМ при болни със СЛЕ и първична ФМ. Клиничната картина на СЛЕ е сравнена само при болни със СЛЕ и болни със СЛЕ+ФМ. Използвано е изследване на броя на болезненине области (GPI,

Severity scale Index, отговори на въпросниците FIQ и SF36. След като сравни броя на болезнените области и резултата от Severity scale Index екипът достига до извода, че интензивостта на симптомите е по-висока при болните с първична ФМ, сравнени с групата СЛЕ+ФМ. Резултатите от скалата за качеството на живот SF36 показват, че болните с първична ФМ имат по-лоши резултати за физическо, ментално, социално и емоционално здраве от болните със СЛЕ без ФМ (117).

Според нашите резултати по клиничния показател депресия по скалата на ZUNG статистически значима разлика $p<0,05$ има в резултатите на групата здрави, сравнени със стойностите на ФМ+СЛЕ; на болните със СЛЕ, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ. Няма значима разлика в степента на депресия между трите групи с фибромиалгия.

В проучването на Luiza A. не са използвани конкретни скали за депресия, но от скалата за качество на живот SF36 може да се оценят физическо, ментално, социално и емоционално здраве при болните с първична ФМ и СЛЕ без ФМ (117).

В клинично проучване на Wolfe F. оценката на SF36 показва подобен скор за PCS при болните със СЛЕ, РА и ФМ (36,3; 36,7; 31,9), но различен скор за MCS (44,3; 49,1; 41,9) (190). Тези резултати доказват, че физическата и менталната функция са по-добри при болните със СЛЕ и РА, сравнени с групата на ФМ. В други клинични наблюдения се потвърждава, че според скалата SF36 влошаването на качеството на живот е свързано с ФМ, а не с придружаваща болест – СЛЕ или ОА (190).

Според нашите резултати при сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за групата на болните с първична ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ и СЛЕ не се установява статистически достоверна разлика с болните и здравите лица. При сравняване на обобщения показател за психическо здраве (Norm Based MCS) за здравите лица се установява статистически достоверна разлика с групата на болните със СЛЕ+ФМ ($p=0,049$). Цифровите резултати показват, че психическото здраве е по-добро при здравите лица и болните със СЛЕ, сравнени с всички болни с ФМ. Следователно ФМ влошава психическото здраве. Според нашите резултати по клиничния показател общо състояние, оценено с визуална аналогова скала статистически значима разлика $p<0,05$ има в резултата на здравите, сравнени със стойностите на болните с ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ; в средните аритметични стойности на болните със СЛЕ, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ. Няма значима

разлика в оценката на общото състояние между трите групи с ФМ. Болните със СЛЕ са с близки показатели за общо състояние със здравите лица и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ.

Според проучването на Luiza A., общото състояние и по степен на болка на ФМ+СЛЕ е средно с влошаване в групата на първична ФМ и по-добро при болните със СЛЕ. ФМ причинява лошо качество на живот, което строго корелира с интензивостта на болката, умората и понижаване на физическия функционален капацитет (117). Според Bushkila D. и съавтори наличието на ФМ при СЛЕ не е свързано с повишен скор на SLEDAI, т.е. няма връзка с по-висока активност на СЛЕ (40). Пониженото качество на живот строго се свързва с развитието на ФМ. По отношение на лечението на ФМ болните със СЛЕ+ФМ по-добре се повлияват от предписаното лечение за ФМ, сравнени с болните с първична ФМ. При болните с първична ФМ се установява по-висока интензивност на всички симптоми – влошаване на качеството на живот, депресия, намалена физическа активност, сравнени със СЛЕ и СЛЕ+ФМ според нашите резултати и резултати на бразилски медици от проучването на Luiza A.

Проучване на Delphi, проведено от 23 експерти в областта на ФМ, определя умората като втори най-инвалидизиращ симптом (след болката) и впоследствие е оценено като трети най-важен симптом (след болката и общото състояние от ФМ). По време на семинара „Резултати от мерките в ревматологията“ (OMERACT) 7, проведен от ревматолози, изследователи, представители на регулаторните органи и фармацевтични фирми, 94% от участниците се съгласяват, че умората е основен показател за измерване в клиничните изпитвания с ФМ. Това се потвърждава и от други публикации за изследване на болни с ФМ (123).

В направеното клинично наблюдение болните са с диагностицирана ФМ от 6,6 години (SD = 5,20, 1-18 години). Най-честите клинично докладвани симптоми на ФМ са умора (n = 40, 100%), скованост (n = 39, 98%), нарушения на съня (n = 37, 93%), ставни болки (n = 36, 90%) и чувствителност към допир (n = 34, 85%). Депресия е установена при 37,5% (n = 15). По-голямата част от хората (n = 30, 75%) нямат други съпътстващи заболявания, свързани с ФМ. Общата средна оценка за силата на болката (оценена по VAS) е 5,97. Седемнадесет болни (43%) описват колко силна е умората. Осем от тях (20% от общата извадка) изпитват толкова силна умора, че не са в състояние да извършват ежедневните си дейности. Петнадесет болни описват умора след добър нощен сън. Двадесет и пет болни съобщават, че се уморяват много лесно. Някои от

тях са изтощени, без да са правили почти нищо. Тридесет и трима болни (82,5%) съобщават за умора и нямат мотивация да вършат ежедневни дейности. Други обсъждат необходимото усилие, за да вършат ежедневни дейности. Дейностите, засегнати от умора, включват напрегнати физически упражнение (спортни занимания, работа в двора), когнитивни задачи и прости дейности за самообслужване (наливане на чаша кафе, обличане). Петнадесет болни (38%) съобщават, че правят нещата бавно или отнемат повече време, поради умора. В някои случаи това е свързано с усещането за тежест или слабост. Много болни (n = 27, 68%) съобщават за умствена или когнитивна компонента на умората. Двадесет и един (53%) имат умора, засягаща способността им да се концентрират, девет (23%) имат трудности при запомняне, 12 (30%) имат трудности при мисленето и осем (20%) споменават за проблеми с вниманието (123). Болните съобщават за „чувство на умора“ (n = 27, 68%), „уморени“ (n = 14, 35%), „липса на енергия“ (n = 20, 50%) или „изчерпване“ (n = 13, 33%), „чувстват слабост“ (n = 11, 28%), „претоварване“ (n = 15, 38%) от умората.

Почти всички болни (n = 38, 95%) съобщават за проблеми със съня, дължащи се на ФМ. Участниците са попитани дали умората е свързана с проблеми със съня. Установяват се четири концепции: 1) качеството на съня има въздействие върху тежестта на умората на следващия ден; 2) умората се появява независимо от качеството на съня, 3) затрудненията със съня възникват независимо от това колко уморен е човекът; 4) някои хора имат сънливост през деня, въпреки това най-добре се различава дневната сънливост от умората от ФМ.

Според Zautra A. 40% от болните с ОА и ревматоиден артрит съобщават за клинично сигнификантна степен на умора, докато болните с първична ФМ са значително повече – 76% (202). В много клинични разработки е доказан фактът, че наличието на умора корелира положително със силата на болката и пониженото качество на живот. Този факт е най-съществен при болните с първична ФМ. Хроничната умора при фибромиалгия е в ясна зависимост с депресивните прояви и промените в съня. При ОА се установява частично възпаление на отделни стави. В този случай се отделят цитокини и провъзпалителни фактори, които водят до развитие на хронична умора. Умората при ОА е в ясна корелация с понижения функционален капацитет на ставите, болка, лошо качество на съня и депресия. Според резултатите от проучването на Zautra A. силата на хроничната дифузна болка, оценена от 0 до 100 мм по VAS при болните с ОА е 43,6, а при тези с ФМ - 62,7. Степента на умората, оценена от 0 до 100 мм по VAS

при болните с ОА е 37,4, а при тези с ФМ - 55,8. Степента на депресия, оценена със скалата на Hamilton при ОА е 5,9, при ФМ е 10,3. Резултатите са по-лоши със статистическа значимост за болните с ОА, сравнени с тези с ФМ (202).

Според нашите резултати при изследване на корелационната зависимост между броя на болезнените точки и клиничните оплаквания - хронична умора по FSS и по MFIS, влиянието на ФМ – FIQ, подвижност, самообслужване и обичайни дейности, оценени чрез скали при болните с първична фибромиалгия се установява умерена положителна корелация между придружаващите симптоми. Намаляването на интензивността на всеки един от симптомите води до понижаване на интензивността на останалите и обратно.

Според проучването на Zautra A. и съавтори болката при ОА е сред най-силните предсказващи фактори за умора. Според Power и съавтори в проучване с 46 болни със симптоматична ОА болката е свързана с различна степен на умора, оценена чрез функционална скала FACIT. Zautra A. установява, че умората е силно свързана с депресията. В друго проучване, проведено в Нова Зеландия е установена корелация между умората и депресията при болни с ОА на средна възраст 66 години. В проучването на Zautra A, интензивността и продължителността на умората са свързани с болка, физическа мобилност, сън, енергия и психологически функции. Социалната функция не е свързана с умора. Това може да се дължи на включените предимно жени. В Турция социалният живот на възрастните жени се състои от посещение на съсед през деня и елементарна дейност, която не причинява умора. Zautra A. и съавтори установяват, че умората има отрицателен ефект върху качеството на живот, има силна връзка между умората и общото здраве (202).

Според нашите резултати с най-добро общо здраве (GH) по скалата SF36 са болните с ОА+ФМ и болните със СЛЕ, следвани от болните със СЛЕ+ФМ и здравите без достоверна разлика между всички групи. Нашите резултати установяват умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве $p<0,01$. Има сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с хронична дифузна болка и социалната претовареност и общото състояние.

Подобни резултати на гореописаните проучвания от чужди автори се установяват при

анализа на нашите болни с остеоартроза и фибромиалгия. Установява се силна положителна връзка между броя на болезнените точки, броя на областите с хронична дифузна болка и сумата от всички критерии от 2010/2011 година за поставяне на диагноза фибромиалгия. Друга статистическа достоверна разлика е между хроничната умора по MFIS с хроничната умора по FSS и влиянието на ФМ върху живота на болните ($p<0,001$). Хроничната умора по MFIS и влиянието на ФМ върху живота на болните има сигнификантна корелация с подвижността ($p<0,001$).

Умората е един от най-инвалидизиращите симптоми при болни с ОА. В предишни проучвания 41% от пациентите с ОА имат клинично значима умора. В наблюдение на Haliloglu S. и Carlioglu A. умората на болните с ОА се оценява чрез използване на FSI, което позволява да се оценят различни аспекти на умората - интензивност, продължителност и връзката с качеството на живот. Повечето от пациентите (30%) са уморени вечер. За липса на умора съобщават 21,3%, уморени сутрин са 20%, дневна форма на умора имат 17,5%, уморени в следобедните часове са 11,3%. Най-силно изразена е умората при по-голямо физическо натоварване през деня. Авторите установяват, че интензивността и продължителността на умората положително корелира с физическото увреждане на колянната става (86).

Тревожността е един от симптомите при болните с ФМ. Тя е разстройство, което израства от нормалната тревожност. Количествено е по-силно изразена и е по-продължителна във времето. Води до дистрес, дезадаптация и инвалидност. Тревожността включва психичната компонента и най-разнообразни соматични симптоми. Добър медикамент при тревожност и ФМ е stresam - небензодиазепинов анксиолитичен медикамент. Stresam гарантира мощно и специфично модулиращо анксиолитично действие благодарение на своя оригинален двоен механизъм на действие. Той лекува специфичните анксиолитични симптоми и запазва вниманието, бодростта и паметта на пациентите. Stresam е чист анксиолитик и се използва за овладяване на различни емоционални и вегетативни реакции (палпитация, чувство на стягане в гърлото, недостиг на въздух), на съчетание на тревожност с депресия. Има невротрофичен и неврорегенериращ, аналгетичен ефект. Според нашите наблюдения stresam може да се комбинира с duloxetine, milnacipran, pregabalin, gabapentin, baclofen. Комбинацията повлиява хроничната дифузна болка, промените в съня, тревожността и всички останали оплаквания при ФМ.

Резултатите от анализа на Zautra A. показват, че хроничната умора и дифузната болка нямат връзка с болката от определена става при ОА. Болните с ОА описват по-стабилно състояние на умората в хода на основната болест+ФМ. Болните с ФМ отчитат по-големи пикове на вариация на умората през отделните дни, което е свързано с централната регулация на невропатната болка при ФМ и тя е различна от механизма на регулация на болката при ОА (202). При сравняване на оценката за физическа функция (PF) за групата на болните с ОА+ФМ се установява статистически достоверна разлика се установява със здравите (p=0,000), с групата на болните с първична ФМ (p=0,046).

При нашите болни с ОА+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве p<0,01. Има сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и социалната претовареност и общото състояние. Няма сигнификантна корелация между броя на болезнените точки, броя на областите с дифузна болка и обобщените показатели за физическо и психическо здраве при болните с остеоартроза и фибромиалгия. При болните с първична ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между тревожността по HADS и социалната претовареност, между тревожността и обобщения показател за психическо здраве, между обобщените показатели за физическо и психическо здраве.

Според проучване на мексикански екип от ревматолози Morales-Etchegaray I. болните със СЛЕ съобщават за тежка хронична умора, депресия и тревожност, свързват ги със ставните болки и хроничната дифузна мекотъканна болка по тялото (132). За депресивни симптоми съобщава между 17 и 71% от болните със СЛЕ от 170 обхванати болни. При болните със СЛЕ+ФМ има болка, депресия и влошена работоспособност. В тази клинична разработка 19,6% от болните със СЛЕ има ФМ. ФМ е диагностицирана като се използват критериите на Американския колеж по ревматология от 1990 и 2010/2011 година. Оказват се по-чувствителни критериите от 1990 година с брой болезнени точки повече от 11 (4,9±5,9), които са използвани в анализа. След като е поставена диагнозата, болните с ФМ са диференцирани от тези без ФМ. Използването на «семплите критерии за диагноза от 1990» води до много добра сензитивност на диагнозата 88,4%, специфичност 81,1% и точност 84,9%. От 138 болни със СЛЕ 19,6%

изпълват критериите за ФМ. Средният Lupus Qol score при болните със СЛЕ+ФМ е 51±24, при болните само със СЛЕ е 72±18. Петдесет процента от болните със СЛЕ съобщават, че влошеното им клинично състояние се дължи на придружаващата ФМ, а не на СЛЕ. Петдесет процента от болните със СЛЕ съобщават за депресия, която влошава общото качество на живот. Болните свързват пониженото качество на живот с депресивните прояви, клиничните изяви на ФМ, промените в съня и социално-икономическия статус. Установява се сигнификантна корелация между активността на ФМ и СЛЕ, депресивните прояви и ФМ. В това клинично наблюдение болните с активен СЛЕ с или без депресия имат влошено качество на живот, свързано с болестната активност на СЛЕ. По подобен начин ФМ влошава качеството на живот и това се установява в други клинични наблюдения (132).

Според нашите резултати при болните със СЛЕ и ФМ статистически достоверна разлика се наблюдава при корелацията между броя на болезнените точки и броя на областите с хронична дифузна болка, на хроничната умора по FSS и подвижността и влиянието на ФМ върху живота на болните ($p<0,001$). Хроничната умора по MFIS и влиянието на ФМ върху живота на болните има сигнификантна корелация с подвижността ($p<0,001$).

Една от основните характеристики на ФМ е умората, но тя не е специфична характеристика, тъй като присъства в редица ревматични заболявания. Проучване, проведено от Taylor и колеги, за да се определи дали ФМ е по-често разпространена при болни със СЛЕ, които се оплакват от умора, установява, че 50% от болните имат умора, но само 5% имат ФМ. ФМ не корелира с увреждане на органите, свързани с лупус, измерени от Международната клинична лаборатория на Systemic Lupus (SLICC). Наличието на симптоми на ФМ при СЛЕ не предвижда сериозно засягане на органи. Въпреки това, пациентите със СЛЕ+ФМ имат по-лошо физическа функция от пациенти със СЛЕ, включително социална подкрепа и увреждане (132). Може да се предполага, че ФМ представлява рисков фактор за бъдещия СЛЕ. Дългосрочното проследяване на пациентите с ФМ не предоставя доказателства за повишен риск от системно заболяване. Изследване на прага на болка с долориметър при 54 болни, от които 26 са получавали кортикостероидна терапия в продължение на най-малко 3 години (повечето от тях са били със СЛЕ), показват наличие на повишена чувствителност в тригерните точки. Оценката на връзката между повишен праг на

болка и прием на кортикостероиди е важна за лекарите. Тя ще предотврати погрешно тълкуване на оплаквания от дифузна болка като част от СЛЕ. Спирането на кортикостероидите може да имитира симптоми на ФМ и да направи наличието й по-тежко (117).

Според нашите резултати при сравняване на резултатите от скалата за умора/ жизненост (VT) на SF36 за групата на болните с първична ФМ се установява статистически достоверна разлика със здравите и с групата на болните със СЛЕ. С най-слабо изразена умора/ жизненост (VT) са болните със СЛЕ, следвани от здравите лица, болните с ОА+ФМ, първична ФМ и СЛЕ+ФМ. При болните с СЛЕ+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen.

Много лекари разчитат на ANA тестове за идентифициране на СЛЕ, но ANA тестът има ограничения, включително значителен брой фалшиво положителни резултати. Тези ограничения се познават от ревматолозите, но лекари от първичната медицинска помощ не са информирани за тези недостатъци и неподходящото могат да класифицират АНА-позитивни пациенти като болни със СЛЕ. Поради високата си специфичност, фракциите на комплемента могат да улеснят подходящото насочване на истински пациенти със СЛЕ към ревматолог. Проучване на Wallace D. J. съобщава, че част от болните със СЛЕ имат отрицателни ANA и тези данни са в съответствие с предишни наблюдения при болни с установено и лекувано заболяване СЛЕ. Относително високата честота на ANA-отрицателни болни е в съответствие с по-ниската честота на позитивност към анти-dsDNA (17%), по-малко хора с ниски стойности на C3/C4 (23%) и повишени еритроцит-C4d (43%). Докато точността на диагностичния резултат често се докладва от гледна точка на чувствителност и специфичност, има няколко потенциални недостатъка в този подход, тъй като заетите лекари са склонни да надценяват вероятността от заболяване (СЛЕ в този случай), когато оценката е положителна.

Проучване на Friedman A. W. проследява разпространението и корелацията на ФМ при болни със СЛЕ с различен етнически произход. Оценени са 266 болни със СЛЕ с продължителност на заболяването по-малко или равни на 5 години за наличието на ФМ. При всички пациенти са изследвани социодемографски фактори, поведенчески и

психологически прояви, клинични характеристики, наличие на автоантитела и самооценка на функционирането по скалата SF-36 (70).

При нашите болни със СЛЕ+ФМ е събрана същата информация, оценени са по скалата SF-36, но са с еднакъв етнически произход. В работата на Friedman A. W. се изчислява разпространението на ФМ и наличието на повече от 11 от 18 болезнени точки. Авторите установяват ФМ при 14 болни (5%; 9/92 бели), 4/109 афро-американци, 1/65 с испански произход и подобни прояви на ФМ при 35 болни (16 бели, 9 афро-американци и 10 с испански произход). Не се наблюдава разлика между тези с и без ФМ по отношение на пол, образователното ниво, доходи, активността на заболяването или увреждането. Кавказката етническа принадлежност е силно свързана с ФМ (P = 0,0066, OR = 7,5) и афро-американската етническа принадлежност е свързана с ФМ (P = 0,0204, OR = 0,3). По-лошото самооценяване на физическата функция е свързано с ФМ (P = 0.0443, OR = 0.96). Тези прояви на ФМ корелират най-добре с наличието на кавказка етническа принадлежност, съпътстващо безпокойство или афективно разстройство, в по-малка степен с по-лошо самооценяване на физическото функциониране. Клиничните измервания на активността на заболяването, увреждането от заболяването, специфичната дисфункция на органите, социално-демографските фактори и серологичните особености не са свързани с ФМ в тази кохорта на СЛЕ (70).

При сравняване на психическото здраве (МН) за групата на болните със СЛЕ в България не се установява статистически достоверна разлика със здравите. Най-голяма е разликата с групата на болните със СЛЕ+ФМ (p=0,33). При попълване на въпросниците SF36 от нашите болни се установява, че физическото здраве е по-добро при здравите лица и болните със СЛЕ, сравнени с болните със СЛЕ+ФМ.

Ревматоидният артрит, остеоартрозата и ФМ водят до ограничаване на дневната активност и участието на болните в ежедневните дейности и понижаване на качеството на живот. В наблюдение на Ataoğlu S. са включени 59 болни с първична ФМ, 165 болни с остеоартроза и 57 болни с ревматоиден артрит (21). Болните с ФМ са на средна възраст 40,4±10,9 години, 49 жени и 10 мъже. Болните с ОА са на средна възраст 54,5±15,7 години, 116 жени и 51 мъже. Болните с РА са на средна възраст 46,9±15 години, 40 жени и 17 мъже. Възрастта на трите групи е със статистически сигнификантна разлика p<0,001, най-висока е на болните с ОА. Най-много болни с висше образование са в групата на ФМ 55%, в групата с остеоартроза и РА са 30%.

Според нашите резултати 50,6% от болните с първична ФМ са със средно образование, 43,4 % са с висше образование, 2% са с основно и 3,6% с полувисше образование. Според Ataoğlu S. давността на ФМ е 4±3,6 години, на ОА е 6±4,8 години, продължителността на РА е 5,1±4,3 години (21).

Според нашите резултати давността на поява на ФМ в групата болни с първична ФМ е 4,18 години, на болните с ФМ+ОА е 6,77 години.

Според Ataoğlu S. водещите симптоми при ФМ са дифузна болка, неосвежаваща почивка, когнитивни проблеми и умора, при болните с РА и ОА водеща е сковаността в ставите. След анализ на резултатите от оценката на качеството на живот, се установява, че скорът на SF36, PCS и MCS са сигнификантно по-високи при ФМ и ОА от този при РА. Тази скала може да се използва за оценка на качеството на живот и при трите вида болести (21).

Според нашите резултати скорът на скалата SF36, PCS и MCS е с по-висок резултат при първична ФМ, което представя по-лошо качество на живот при болните, сравнени с останалите групи.

Клинично наблюдение на Mobini M. сравнява цената за изследване, грижи и лечение на болните с ФМ, ОА и РА (129). Стойността на обгрижването на болните включва директна цена от лекарски прегледи, лабораторно, инструментално изследване и медикаменти и индиректна цена от отсъствие от работа, непълна функционална активност, допълнителна помощ и обгрижване. Броят на обхванатите болни и в трите групи е по 90. Средната годишна цена за болен с РА е 336,23±215,7 щатски долара, с гонартроза - 360,02±164,3 щатски долара, при ФМ е 240,67±141,2 щатски долара със статистически сигнификантна разлика между групите $p<0,001$. Общата директна цена е най-висока при ОА за използването на допълнителни лекарства и хранителни добавки. Индиректната цена е най-висока при болните с РА. Общата цена е най-висока за болните с ОА, сравена с тази при РА и ФМ. Разходите за болните с ФМ са основно за прегледи при лекари, изследвания, медикаменти и физиотерапия. Годишната директна цена за болните с ФМ е статистически по-висока в САЩ 7087 щатски долара, сравнена с Франция - 481 щатски долара и Германия 2417 щатски долара (129).

Много трудно е да се даде оценка за обслужването на болните с ФМ в България, защото по-късно се достига до правилната диагноза, болните посещават много лекари и не спазват добре техните препоръки за лечение и възстановителни процедури.

Депресията е често срещано нарушение. Един от всеки пет индивида преживява депресия по време на живота си. Депресията се наблюдава два пъти по-често при жени отколкото при мъже. Жените се нуждаят от медицинска помощ за депресия на по-високо ниво. Депресията може да влоши хода на хронично заболяване или хронично разстройство. Съобщава се, че физическите нарушения могат да се увеличат по време на депресия. Гонратроза, ФМ и ревматоиден артрит сред най-значимите заболявания, засягащи повече жените от мъжете. При тях болката е най-важен симптом. В проучвания се съобщава, че е открита депресия при 22,2% до 51,9% от пациентите с ФМ. Това са жените с ФМ, което са засегнати от коморбидни състояния. Психологическите промени при ФМ влияят отрицателно върху възприемането на тежестта на заболяването, функционалните способности и устойчивост на болка. Съобщава се, че тези симптоми са по-силни при пациенти с ФМ, сравнени със здрави индивиди и се свързва с тежест на заболяването. Няма асоциации между нивото на депресия и силата на болката при жени с ФМ. Депресията е често срещан симптом при ФМ и се свързва с тежестта на заболяването, а не със силата на болката. Заедно с нарастващата средна продължителност на живота, значението на ОА се увеличава повече по отношение на общественото здраве. Гонартрозата води до ограничените ежедневни дейности, социалните функции, загуба на социална подкрепа и социална изолация. Някои проучвания показват силна корелация между нивото на депресия и инвалидност при пациенти с гонартроза. В изследване, извършено от Lin и съавтори се съобщава, че подобрението на болката е свързано с ОА и с намаляване на депресивните симптоми и повишаване на качеството на живота и общия здравен статус. При болни с ОА, лекувани с антидепресанти или психотерапия, се наблюдава значителна корелация между нивото на депресия, болката и увреждания, дължащи се на ОА. За разлика от силната връзка между инвалидност и депресия, има и други изследвания, които показват, че няма връзка между двата фактора. Депресията е свързана с тежест на заболяването и болка при жени с гонартроза и РА, при жени с ФМ е свързана само с тежестта на заболяването (196).

Според нашите резултати оценката на депресията по скалата на ZUNG при болните с ФМ+СЛЕ е 48,91 точки – средно изразена депресия, следвани от групата с ФМ+ОА – 47,11 – леко изразена депресия. При болните с ФМ депресията по скалата на ZUNG е със средна стойност 45,26 - леко изразена депресия. Болните със СЛЕ имат 37,19 точки

за депресията по скалата на ZUNG – нормално състояние без депресия. По клиничния показател депресията по скалата на ZUNG статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности за групата здрави, с ФМ+СЛЕ; в средните аритметични стойности за СЛЕ, сравнени с всички групи с ФМ. Няма значима разлика в степента на депресия между трите групи с фибромиалгия. Болните със СЛЕ са с близки точки по скалата на ZUNG за депресия със здравите лица (нямат депресия) и със статистически значима разлика с групата с ФМ+СЛЕ. Следователно депресията е най-изразена при първична ФМ и ФМ+ОА, в случая не е свързана с увреждането от ОА.

Разработка на Yilmaz H. сравнява депресивните прояви при болни с първична ФМ, РА, гонартроза и здрави хора (196). Установено е, че това са болестите, които засягат най-често жените и водят до депресивни прояви. Много често те са неглижирани, но извеждат болните от обществото и работното им място и влошават качеството на живот. В клиничното наблюдение са включени 136 болни с първична ФМ, 139 с гонартроза, 142 с РА и 152 здрави жени. Депресията е оценена при всички с въпросника Beck Depression Inventory (BDI). Общото състояние е измерено в милиметри по визуална аналогова скала VAS. При болните с ФМ е измерен броят на болезнените точки, отговорено е на въпросник FIQ. Болните с РА са оценени чрез DAS-28. Болните с гонартроза са оценени с WOMAC (Western Ontario and MacMaster Universities Arthritis Index). Прави впечатление, че 61,8% от болните с ФМ са с основно образование, 16,2% са със средно образование и 11,7% са с висше образование. Тези резултати са статистически значими, сравнени с българската популация с първична ФМ. Болните с гонартроза и РА не се различават статистически по образование от групата с ФМ. Вероятно това е свързано с етническите особености и разликите в образованието на турските жени – повече с основно образование, включени в наблюдението за разлика от българските жени. При оценка на депресията с BDI се установява по-висок резултат със статистическа значимост p<0,05 за групата с първична ФМ, сравнена със здравите и болните с гонартроза. Следователно болните с ФМ имат по-тежко изразена депресия от описаните групи (196).

Според нашите резултати се установява статистически значима корелационна зависимост между групата с първична ФМ, сравнена със зравите лица и тази значимост е отрицателна, т.е. колкото по-слаба е хроничната дифузна болка, толкова по-добра ще бъде оценката общо състояние по VAS. По-високата оценка за общото състояние по

VAS показва по-добро общо състояние.

Според Yilmaz H. оценката на общото състояние по VAS при болните с ФМ е 6,57±1,42 и е по-висок със статистическа достоверност p<0,05 спрямо болните с РА, но не спрямо болните с гонартроза - 6,81±2,76. Средният брой на болезнените точки при болните с първична ФМ е 14,87±2,61 (196).

Според нашите резултати средният брой на болезнените точки при болните с първична ФМ е 14,1±1,88. Според Yilmaz H. се установява положителна корелация между BDI и FIQ и броя на болезнените точки (196).

Според нашите резултати при болните с първична ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen (p<0,001) и между хроничната дифузна болка и всички симптоми при ФМ и депресията и FIQ. Сумата от всички критерии за ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени и други симптоми има положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация с депресията по трите скали и с влиянието на ФМ върху ежедневието на болните (p<0,001).

Според Yilmaz H. се установява корелация между депресията и силата на болката при гонартроза. При първична ФМ депресията е свързана с общата болестна активност. Необходимо е да се оцени степента на депресията и да се лекува правилно (196).

Състоянието на физическото и психическото здраве може да се опише от всеки болен с ФМ с обхващане на определени показатели. Те представят как усеща човек физически и естетически своето тяло и състоянието на тревога, депресия, умора, емоционална стабилност. Тези показатели обикновено се описват при проследяване на болни със злокачествени заболявания. Все по-често се обръща поглед към тези проблеми при хора с други заболявания, например СЛЕ и ФМ. Вниманието на изследователите са насочва към оценка на съня, хронична болка, умора, стрес, депресия, тревожност, физическо здраве, болестна активност и увреда при СЛЕ. Отчита се наличието на вторична ФМ при СЛЕ. При ФМ болните описват нарушения на съня, хронична болка, умора, стрес, депресия, тревожност, независими от клиничната активност на СЛЕ. Понякога е трудно да се разграничат тези симптоми дали са проява на СЛЕ или на вторична ФМ (182). В разработка на Weinberg S. се изследва физическото и психическо състояние на болните със СЛЕ. Оценява се болестната активност със SELENA SLEDAI Index, увредата при

СЛЕ със SLICC ACR, въпросници за умора и депресия за пациентите. В изследването са включени 115 болни със СЛЕ на средна възраст 40,1±13,74. При 30% от болните със СЛЕ е установена депресия, 14,8% са с вторична ФМ при СЛЕ. При пациентите със СЛЕ без ФМ най-силна зависимост се установява между влошеното физическо и психическо здраве и наличието на маларен обрив, депресия и стрес. При болните със СЛЕ и ФМ (17 болни) се установява най-силна зависимост между влошеното физическо и психическо здраве и депресията при 71% от случаите. Около 1/3 от болните със СЛЕ могат да развият вторична ФМ. Това е приложимо за младите пациенти, които често имат трудно финансиране, репродуктивни проблеми. Най-силната връзка има между влошеното физическо и психическо здраве и стрес, депресия и кожната форма на СЛЕ. Лимитирането на тази работа е поради трудния модел на болните с ФМ и по-малкия брой болни с вторична ФМ спрямо СЛЕ (182).

Според нашите резултати при болните с СЛЕ+ФМ има умерена положителна корелация със сигнификантен коефициент на корелация между депресивните появи, оценени чрез трите скали за депресия - по HADS, по ZUNG, по Von Zerssen ($p<0,001$). Сумата от всички критерии за ФМ – умора, неосвежаваща почивка, когнитивни промени и други симптоми има слаба положителна корелация с несигнификантен коефициент на корелация с броя на болезнените точки и броя на областите с дифузна болка при болните със СЛЕ+ФМ, с депресията по трите скали за депресия ($p<0,001$).

Стресът в ежедневието води до промени в съня – непълноценен, разкъсан, изобщо липса на сън. Тези промени водят до отрицателни ефекти върху общото състояние на болни с остеоартроза. Затлъстяването също води до отрицателни ефекти върху болката и общото състояние на пациенти с остеоартроза, влошава състоянието на ставния хрущял. Това води до промени в патофизиологията на болката при остеоартроза, въздейства върху физическото и психическо здраве, които са свързани с качеството на съня. При остеоартроза състоянието на болните оказва влияние върху съня, състоянието на умора, работоспособността, физическата активност (121). Тези факти водят до емоционален и физически стрес. Депресията и обездвиждането водят до затлъстяване и те са основни фактори за влошеното качество на съня. Болните с остеоартроза, сравнени с тези с фибромиалгия имат хронични проблеми със съня, които корелират с хроничната болка и вторичното възпаление от остеоартрозата, последващите депресия, стрес, когнитивна дисфункция. Установяването на различни

фактори, които водят до стрес и промени в съня при болни с остеоартроза могат да доведат до намаляване на степента на тези оплаквания чрез включване на лечение, рехабилитация, когнитивна терапия (121).

Функционалните когнитивни болести са тези, при които има когнитивна дисфункция при липса на друга причина или друго заболяване. В проучване на Teodoro T. са анализирани 52 статии за фибромиалгия, 95 за синдром на хроничната умора и 39 за функционални неврологични заболявания. Установява се висока честота на субективните когнитивни симптоми без наличие на неврофизиологичен дефицит. В повечето статии когнитивни симптоми корелират с болката и умората (166). Профилът на когнитивните промени при трите вида заболявания е сходен и предполага развитието им по подобни патофизиологични механизми. Такива промени се установяват и при болни с коренчени оплаквания от травматични увреждания на гръбначния стълб (166).

В нашата разработка не са проследявани когнитивни нарушения, но те са включени във въпросника за качество на живот и са част от критериите от 2010/2011 година за диагноза ФМ. Нашите резултати също доказват, че качеството на живот е зависимо от хроничната болка и умора.

Проучване на Bilge U. представя наличието на ФМ при други болести. Оценени са 509 болни – 51 мъже и 458 жени на срена възраст 50,24±12,32 години. Установено е, че при 67,8% от тях има други заболявания. Най-чести са сърдечно-съдовите болести при 36,7% от болните и ендокринните болести при 30,8% от болните (29).

Нашето клинично наблюдение и изследването на болните води до практически резултати, свързани с установяването на хипотиреоидизъм като причина за ФМ при повече от 30% от болните. Установява се увеличаване на честотата на ФМ с всяка измината година. Правилното диагностициране на ФМ и придружаващите болести е важно за предписване на най-точната терапия (29). Въпреки че честотите на антитиреоидна пероксидаза (ТРО антителата) при болни с ФМ са по-високи, отколкото при контролите, увеличението в честотата на тиреоглобулиновите антитела (антитироглобулин) е незначителен. Установено е, че антитиреоидна пероксидаза (ТРО антителата) са свързани с присъствието на главоболие при мигрена и напрежение. Някои пациенти с ФМ показват автоимунни прояви. Фибромиалгията е преобладаваща при автоимунни заболявания, но се спекулира, че това е автоимунно заболяване. При

ФМ няма доказателства за възпалителни механизми (40). Съществуват доказателства, че автоимунният тиреоидит присъства във висок процент при ФМ и е свързан с наличието на типични симптоми на ФМ. Въпреки това, ролята на ТРО антителата в проявата на ФМ все още е неясна. Проучване на Suk цели да се изследва разпространението и връзката на клиничните прояви на позитивна ТРО антителата при еутиреоидни пациенти с ФМ. Използвани са въпросника Fibromyalgia Impact Questionare (FIQ), визуалната аналогова скала на болката (VAS) и броят на болезнените точки за оценка при еутиреоидни болни с първична ФМ, които не са свързани с автоимунно ревматично заболяване. Изследват се имунологични показатели, включващи ревматоиден фактор и антинуклеарни антитела. Сравнени са 149 пациенти на ФМ и 68 здрави контроли. Пациентите с ФМ показват по-висока честота на положителни ТРО антитела, отколкото здравите контроли (28 от 149 пациенти, 19%; 5 от 68 здрави контроли, 7%; P = 0,04). Няма разлика в клиничните и лабораторни показатели при пациенти с ФМ между двете групи, разделени по наличието на ТРО антителата. Еутиреоидните пациенти показват значително по-висока честота на положителен ТРО антитяло, в сравнение със съответстващите на възраст контроли. Това откриване на автоимунитет на щитовидната жлеза може да повлияе на развитието на ФМ. Няма сигурни доказателствата, които потвърждават, че ФМ е свързана с автоимунната етиология. Не е ясно дали тежестта на ФМ може да бъде повлияна от наличието на тироидни автоантитела (167).

В клинично наблюдение на Neek J функцията на щитовидната жлеза е изследвана при 13 жени с първична ФМ и 10 контроли чрез интравенозно инжектиране на 400 микрограма тиротропин-освобождаващ хормон (TRH). Базалните нива на TSH са в нормални граници в двете групи. Болните с първична ФМ отговарят със значително по-ниска секреция на тиротропин и тиреоидни хормони към TRH в рамките на период на наблюдение от 2 часа и реагират със значително по-голямо увеличение на пролактина. Общите и свободните серумни нива на калций и калцитонин са значително по-ниски при пациенти с първична ФМ, докато двете групи показват нива на паратироиден хормон в нормалните граници. Настоящото изследване води до извода, че пациенти с първична ФМ не се различават от здравите контроли по отношение на щитовидната жлеза. По-ниски стойности на TSH и по-висока концентрация на fT4 са свързани с по-голяма физическа и обща умора (136).

В различни клинични разработки не са открити никакви разлики в параметрите на щитовидната жлеза при пациенти с ФМ и здрави контроли (136). От други автори са докладвани повишен TSH и понижен циркулиращ FT3 при пациенти с хронично заболяване като синдром на хронична умора или ФМ. Критериите за синдрома на хронична умора са много специфични, докато критериите на ACR за ФМ позволяват едновременно съчетание на соматично заболяване с ФМ (188). В проучването не се установява връзка между концентрациите на TSH и физическата умора, но има положителна връзка между FT4 и общата умора при болните. Това предполага по-ниска концентрация на TSH и по-висока на FT4 да водят до умора при пациенти с ФМ или продължителните периоди на умора да намаляват TSH и увеличават FT4. Експерименталните изследвания могат да се окажат полезни при изследването тези хипотези по-подробно. Наличието на епигенетични модификации в гена, кодиращ глюкокортикоидния рецептор може да повлияе функцията на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос. По този начин този факт може да бъде от решаващо значение в ранните житейски трудности при ФМ. Един от най-честите и най-инвалидизиращи симптоми на тези пациенти - умора - е свързана с функцията на щитовидната жлеза (136).

Фибромиалгията се характеризира с хронична дифузна болка и понижено качество на живот. Тиреоидните автоимунни болести засягат по-голяма част от жените, сравнени с мъжете. Има доказателства за връзката между понижения праг на болка, тиреоидния автоимунитет и възпалението като компонента на ФМ. Сравнено с други клинични наблюдения при болните с ФМ в България се установява по-висока честота на тиреоидната патология – приблизително 1/3 от болните (10). Някои автори посочват висока честота на автоимунния тиреоидит при ФМ – 62% (87). Това подсказва, че състоянието на щитовидната жлеза е важно за хроничната болка при ФМ (83,87).

Не са намерени други проучвания, които показват връзката между автономната невропатия и болката при ФМ. В нашето изследване се установява, че болните с хипотиреоидизъм и ФМ имат по-изразена автономна полиневропатия, сравнено с еутиреоидните болни.

Хомеостазата е комплексно динамично и хармонично състояние на организма. Тя се регулира от хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, симпатикусовата нервна система и е подложена на метаболитни, травматични, възпалителни и

психоемоционални фактори. Corticotropin-rilising hormon (CRH) е най-важният регулатор на тази ос. Промените в нейната функция влияят и на други структури. Хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос е свързана функционално с много други хормони, с locus ceruleus в главния мозък и симпатикусовата нервна система. Много данни показват дисфункция на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос, но функционалните изследвания дават противоречиви резултати. Данните за циркадните промени на кортизоловата секреция също са противоречиви. При ФМ се установява понижена концентрация на 24-часовия уринен свободен кортизол, но има нормална сутрешна пикова плазмена концентрация и повишена вечерна плазмена концентрация на общия и свободен кортизол, в резултат на което има промяна на нормалния кортизолов клирънс за 24 часа (15,30). Понижената концентрация на T3, T4, TSH при пациенти с ФМ е доказана от Ferraccioli G. et al. (1990) в сравнение с група с ревматоиден артрит и здрави (67). Няма разлика във физиологичния отговор при пациенти с ФМ и здрави контроли при стимулация с TSH (164). При стимулация с венозен TRH, при болни с ФМ се секретира по-малко TSH, T3, T4, в сравнение със здрави. Пониженото ниво на хормони на щитовидната жлеза е свързано с повишена чувствителност при излагане на студ и запек при болни с ФМ. Доминирането на женския пол и по-често развитие на ФМ след менопаузата е основание да се предполага връзката между женски полови хормони - естрогени и ФМ (164). Естрогените при жените се продуцират в отговор на гонадотропните хормони - LH и FSH. Те се отделят от предната част на хипофизата под въздействието на гонадотропин-рилизинг хормон, произведен от хипоталамуса. Нивото на естрогените се променя с пик непосредствено преди овулацията според отделянето на LH. Ефектите на естрогените при пременопаузалните жени не са сигурни така, както при постменопаузалните жени. При жени с ФМ концентрацията на естрадиол е понижено и това може да играе патогенетична роля при ФМ. Предполага се връзка между хроничната дифузна болка и концентрацията на естрадиол. Пряката връзка между естрадиол и хроничната болка не е ясно потвърдена при ФМ (14).

В нашето клиничто наблюдение разликата в концентрация на серумния кортизол при болни с и без автоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката при ФМ.

Дори днес няма напълно задоволителни обяснения за наблюдаваните връзки между симптомите на ФМ и някакъв конкретен етиологичен фактор. Продължава дебатът за точната диагностиката на ФМ (183,185,187) и липсата на лабораторни тестове, които могат да помогнат за установяване на ФМ. Търсенето на биомаркери за ФМ е важно както за клинични, така и за изследователски цели (26). Има много теории за патофизиологията на ФМ. Една водеща хипотеза предполага, че ФМ може да включва аберации на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната (HPA) ос, които са свързани или причинени от цитокинов дисбаланс (123). Цитокините са имуномодулиращи протеини, които имат широк спектър от биологични активности. Цитокините влияят върху функциите на централната нервна система (ЦНС) чрез автономни, невроендокринни и поведенчески механизми (180).

Цитокиновите рецептори са важни модулатори на провъзпалителния отговор. Повечето цитокинови рецептори инхибират цитокиновото сигнализиране, изключение е IL-6 рецепторът (разтворим IL-6 рецептор [sIL-6R]), който потенцира IL-6 сигнализирането. Изследването на концентрацията на цитокиновите рецептори често се прави едновременно с изследване на циркулиращите нива на цитокините, за да се получи по-пълна информация на относителния баланс между цитокин и свързания с него регулаторен механизъм. Съществуват противоречиви данни за връзката между болката при ФМ и проинфламаторните цитокини. Някои автори представят резултати, които показват, че плазмените концентрации на IL-1 beta, IL-2 IL-2receptor, TNF alpha не са статистически различни при пациенти с ФМ, сравнени със здрави лица (126). Има противоречиви констатации, свързани с това дали провъзпалителните и противовъзпалителните цитокини са повишени или намалени при хора с ФМ и дали те корелират с основните симптоми на това разстройство. В допълнение към противоречивите констатации в тези доклади има няколко значими методологични ограничения. Обикновено броят на болните, които участват в изследването е малък, съставът на повечето проби е хетерогенен и не може да се установи точността на влиянието на фактори като пол, продължителност на заболяването, индекс на телесна маса и прием на съпътстващи лекарства. Има различия в лабораторните техники, в нивата на цитокините и начина на вземане на проби. Изследването на цитокините се извършва с различни методи (ELISA или радиоимуноанализ) от различни производители. Всяко изследване е за ограничен брой цитокини, с няколко основни провъзпалителни и/или противовъзпалителни цитокини (170,194).

В нашето наблюдение се изследва IL-17 и се направи корелация с болката при ОА+ФМ и първична ФМ.

Изследователите продължават да търсят връзка между потенциално значими цитокини и физическите и когнитивни прояви при ФМ. Появата на технологиите, които позволяват едновременното измерване на много цитокини от малко количество серум дава възможност да се изследват панели от цитокини. Така може да се установи балансът между провъзпалителните и противовъзпалителните цитокини. Това знание може да допринесе до намирането на биологичния медиатор на симптомите при ФМ (123).

Няма никакви данни за отношението на IL-17 към болката при ФМ. Според нашите резултати се установява ясно отчетлива, макар и не статистически значима разлика в концентрацията на интерлевкин-17 – по-висока при болни с ФМ и ФМ и остеоартроза, сравнени със здрави контроли. Това показва, че наличието на процес на възпаление може да е свързано с клиничните показатели при ФМ и това е компонента на смесената болка при ФМ.

Всяка година за изследване и лечение на болката в САЩ се изразходват 100 билиона долара. Отделно от тази сума загубите от излизането от работния процес зе изчисляват на 300 билиона долара. Изследването на фармакогенетика цели да се установи генетичния фон на различните видове болка. Различният генетичен полиморфизъм при ФМ, болка в гърба, мигрена, диабетна полиневропатия и тригеминална невралгия предполага приложение на медикамент, който има ефект при определен индивид (108). Тези факти трудно могат да се оценят в България, защото няма точна статистика на посещенията при лекар, закупените медикаменти и спазването на терапевтичен режим при болните. Проследяването при един и същи лекар е важен факт за спазване на лечението и възстановяване на работоспособността на болните.

Дисфункция на тригеминалния нерв и на стволовите интерневрони лежи в основата на първичното главоболие (44). Чрез различните стволови инхибиторни и ексцитаторни рефлекси е възможно да се разкрие възбудимостта на пътищата, които участват в трансмисията на ноцицептивна информация на тригеминално ниво и на феномените на сензитизация при първичните главоболия, които са недостъпни за други методи на изследване (31,111).

В зависимост от аферентните и еферентните компоненти, и нивото на сключване на

рефлексната дъга, стволовите рефлекси биват тригемино-тригеминални, тригемино-фациални и тригемино-цервикални. Най-често изследвани до момента са тригемино-фациалния (мигателен) рефлекс и тригемино-тригеминалните рефлекси (мандибуларен рефлекс и екстероцептивната супресия на m. masseter или т. нар. масетерен инхибиторен рефлекс). Различните пътища и невронни връзки в мозъчния ствол на тези рефлекси са основа за топографската им диагностична стойност при изявени клинични симптоми или при субклинични увреди (54,55,59,93).

Повечето от съвременните неврофизиологични изследвания при главоболие се фокусират върху пътищата ростално от връзката между гръбначния и продълговатия мозък, като тригемино-тригеминалният, тригемино-фациалния и тригемино-цервикалния рефлекси. Има доста проучвания върху някои методики – като конвенционален мигателен рефлекс, екстероцептивна супресия на m. temporalis. Единични са проучванията върху феномен на хабитуация, масетерен инхибиторен рефлекс и тригемино - цервикален рефлекс.

По отношение на мигателния рефлекс при главоболие интерес представляват компонентите R2 и R3, тъй като се явяват функция на структури, участващи в патогенезата на главоболието и имат ноцицептивен характер (103). Проведени са много проучвания до момента при пациенти с тензионен тип главоболие и мигрена. При повечето от тях латентните времена на отделните компоненти при стандартна стимулация са в норма. По отношение на R3 находките са много интересни. Извън пристъп е установен нисък праг на получаване на R3 при пациенти с мигрена без и с аура, а по време на пристъп площта на R3 е увеличена (55). Такава повишена тригеминална възбудимост вероятно се предизвиква от централни механизми, а не от периферна сензитизация на менингеалните рецептори (55). Нашето неврофизиологично проучване потвърждава липсата на съществена абнормност на параметрите на конвенционалния мигателния рефлекс при хронично тензионно главоболие, а също и при пациентите с ФМ и депресия.

При изследване на масетерен инхибиторен рефлекс в нашето проучване втората фаза на супресия на мускулната активност ES2 при всички пациенти с тензионно главоболие е с намалена продължителност, т.е. редуцирана. Подобна е неврофизиологичната находка при пациентите с ФМ. Смята се, че периодите на екстероцептивна супресия на дъвкателни мускули, в частност масетерният инхибиторен рефлекс, се регулират от

активността на антиноцицептивната система. Промяната в рефлекса отразява абнормна антиноцицептивна функция (64,157). Това говори за редукция на ES2 при пациенти с хронично тензионно главоболие и отразява дефицит на активацията или ексцесивна инхибиция на понто-булбарните инхибиторни интерневрони, които са под променена лимбична модулация.

За пръв път с неврофизиологичен метод се доказват централни механизми на заболяване, считано до този момент за чисто периферно. Въпреки, че някои автори получават нормални данни (154), обощените резултати показват редукция на ES2 в повече от 80 % от всички изследвани до момента пациенти с хронично тензионно главоболие (206). Като се имат предвид подобните патофизиологични механизми, участващи при тензионен тип главоболие и ФМ, Schepelmann K. и съавтори изследват екстероцептивна супресия от m. temporalis. Те установяват че ES2 е абнормно скъсена само при групата с главоболие, но не и при фибромиалгия (156). В нашето проучване се установи скъсяване на продължителността на ES2 и при пациентите с ФМ, като абнормните промени са двустранно изразени. Данните показват общи механизми, вероятно свързани с ендогенния контрол на болката при двете заболявания – хронично тензионно главоболие и ФМ. Нужни са допълнителни изследвания, за да се прецени категорично дали ES2 при ФМ се различават по същество от нормалните контроли и дали тези промени са свързани с болката, подобно на промените при хронично тензионно главоболие.

При изследване на тригемино-цервикален рефлекс при пациентите с главоболие рефлексът е абнормен и със скъсена латенция, в сравнение с контролната група здрави. В предишно наше проучване, при други групи пациенти с главоболие, са получени подобни резултати (4). Подобни са и данните на Nardone R. и съавтори (134,135), които намират абнормности по отношение на латенция и големина на отговора при пациенти с мигрена (134) и с хронично тензионно главоболие (135).

При изследване на тригемино-цервикален рефлекс при болни с ФМ не са установени статистически значими промени в рефлексните параметри, в сравнение с контролната група здрави (200). В нашето проучване се установяват двустранни промени в посока на повишена възбудимост на рефлекса. Тези промени са по-изразени при групата с ФМ, отколкото при групата с хронично тензионно главоболие. Скъсяването на латентното време при тригемино-цервикалния рефлекс, както и намалената продължителност на

ES2 на масетерния инхибиторен рефлекс предполагат намаление на инхибиторната активност на стволовите интерневрони при първично главоболие и при ФМ.

Съществуват единични проучвания върху тригеминалните рефлекси при психиатрични заболявания. Установено е скъсяване (или редукция) на ES2 на екстероцептивната супресия от m. temporalis при пациенти с генерализирана тревожност, но не и при пациенти с депресия (178). Установена е редукция на хабитуацията и ранна поява на R3 компонент на мигателния рефлекс при психотични състояния, но не и при не-психотична депресия (165). При нашите пациенти с депресия не се установява промени в неврофизиологичните параметри на тригеминалните рефлекси, което е в съгласие с изследванията и на споменатите автори.

Възможно е подобните абнормни неврофизиологични данни при главоболие и ФМ да отразяват общи механизми на болката при двете заболявания. Възможно е нормалните стойности на тригеминални рефлекси при депресия да помогнат за нозологичното диференциране като три отделни нозологични единици - ФМ, хроничното тензионно главоболие и депресия. Въпреки спекулативния характер на това твърдение, потвърждението на настоящите резутати при по-голям брой пациенти би допринесло за разкриване на патофизиологичните механизми, свързани със стволова локализация, и при трите групи заболявания.

В заключение проведеното неврофизиологично проучване върху тригеминални рефлекси подържа концепцията за първична стволова дисфункция и централна свръхвъзбудимост на тригеминалните пътища при пациенти с различни видове хронични болкови синдроми – ФМ и хронично тензионно главоболие.

Според нашите резултати се установява, че статистически значима корелационна зависимост има между групите ОА+ФМ и първична ФМ, сравнени със зравите лица и тази значимост е положителна, т.е. колкото по-слаба е хроничната дифузна болка, толкова по-слаба ще бъде тревожността по HADS. Установява се статистически значима корелационна зависимост в групата ОА+ФМ, сравнена с болните с първична ФМ.

Коефициентът R-square adjusted=0,182 показва каква част от PCS може да се обясни с изградения модел. Тук показателя е много нисък, т.е. моделирането не е достатъчно силно за използването само на клиничните прояви самообслужване, влияние на ФМ върху ежедневните активности и депресия по Von Zerssen за определяне на обобщения

показател за физическо здраве. Коефициентът R-square adjusted=0,275 показва каква част от MCS може да се обясни с изградения модел. Тук показателя е много нисък, т.е. моделирането не е достатъчно силно за използването само на клиничните прояви депресия/тревожност, влияние на ФМ върху ежедневните активности – социална част, депресия по HADS за определяне на обобщения показател за психическо здраве.

Проведено клинично проучване с gabapentin при болни с ФМ, приет в доза 1200 и 2400 mg дневно, сравнен с плацебо, показва добра ефикасност върху болката (19). Прагът на болка е измерен с долориметър на Fisher в kg/cm^2 и е оценен среден праг от 18 болезнени точки. Оценени са придружаващите клинични оплаквания и общата оценка на здравето с Short Form 36 (SF-36) (приложение 4). Средният праг на болка в началото на лечението е 2±0,9 kg/cm^2 в края на проучването, не се споменава какъв е прагът на болка в началото на лечението. Отбелязано е, че болката се редуцира с 30% в края на лечението. Авторите установяват, че gabapentin няма значим ефект върху прага на болката и депресивните прояви. Pregabalin упражнява антиноцицептивен ефект върху модулацията на калциевите канали и в частност на $\alpha_2\delta$-лиганда. По този начин редуцира инфлукса на невротрансмитери – глутамат, норадреналин, субстанция P, отговорни за генериране на болка. Като цяло gabapentin е ефективен при ФМ (17).

В клиничните проучвания обикновено се използва FIQ, който е комплексен въпросник за умора, физическа активност, тревожни и депресивни промени. Той е комбиниран и за всяко клинично оплакване има средно 2-3 въпроса. Използването на този въпросник не е достатъчно, за да даде подробна информация за всеки симптом. Затова в нашата разработка са залегнали 2 въпросника за умора (FSS и MFIS) (приложения 1 и 2) и един въпросник за останалите симптоми със степени. Въпросниците за умора са прилагани при системен лупус еритематодес и се оказват с висока информативна стойност при тази болест (110). Тези факти са довели до избора на посочените въпросници при ФМ.

Получените резултати са доказателство, че развитието на болката при ФМ не е изолиран процес, а е свързан с генериране на придружаващи клинични оплаквания. По този начин намираме потвърждение за комплексната клинична картина на „фибромиалгичната личност" (8).

През 1997 г Frederick Wolfe оценява връзката на болката при ФМ с останалите клинични прояви като слаба, линейна, чрез коефициент RDI (ревматологичен дистрес

индекс). Този коефициент е съвкупност от проявите на болка, тревожност, депресия и умора при пациенти с ФМ. Диагнозата е поставена според критериите на ACR 1990. Прагът на болка е измерен при първичен преглед с долориметър на Fisher. Средният праг на болка за пациентите с ФМ е 2,7 kg/cm^2, при здравите жени е 4,25 kg/cm^2, при мъжете 6,0 kg/cm^2 (184).

Ние установяваме среден брой болезнени точки, който е от 14,1 до 15,4 в групите с ФМ и 6,4 броя при здравите лица. Като статистически анализ е използван корелационния коефициент на Pearson. В нашата работа е излозван същият коефициент за корелационните зависимости между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания.

Frederick Wolfe включва оценка на тревожност, депресия, болка, промени в съня и умора. Той установява, че връзката между придружаващите симптоми и болезнените точки е вариабилна (184), но има статистически сигнификантна корелация между броя на болезнените точки и RDI, между средния праг на болка и RDI.

В нашата разработка се установява, че между всички придружаващи клинични прояви има положителна корелация, с умерена степен при болните и слаба до умерена степен при здравите, с по-силно изразена статистическа значимост при болните с ФМ. Следователно придружаващите клинични оплаквания са свързани помежду си.

Оценката на етиологичните причини и патофизиологичните механизми за развитие на ФМ покзват, че различни соматични причини (мускулна микротравма, мускулна преумора) в комбинация с ниска устойчивост на психологични травми поровокират хронична болка и умора. Болката и умората са стресови фактори за организма. Болката, умората и промените в съня представляват централните аспекти на един и същ психо-соматичен модел (109). Този модел е прототип на «фибромиалгичната личност». Ако не се повлияе от лечението се развиват депресивни симптоми. Групите медикаменти, които се използват за лечение на ФМ доказват своя ефект и при нашите болни, като се повлияват клиничните симптоми. Правилният подбор на лечението води до добър «мениджмънт» на ФМ (109). При ФМ се установяват вегетативни нарушения. Синдромът на Рейно е един от тях. Неговата патогенезата остава загадка. Повечето доказателства благоприятстват локалната аномалия в дигиталните артерии, за разлика от повишената активност на симпатиковата нервна система. Локалните промени могат да включва алфа 2-адренергичните рецептори, които са най-важни при рефлексната

симпатикова вазоконстрикция. Охлаждащите кръвоносни съдове увеличават чувствителността на алфа 2-адренергичните рецептори, повишените нива на алфа 2-адренергичните рецептори присъстват в първичната болест на Рейно. Пациентите показват повишена чувствителност към агонисти на алфа 2-адренергичните рецептори върху кръвния поток на пръста. При вторичния синдром на Рейно при ФМ вазоспастичните атаки често могат да се обяснят с ниско артериално налягане или липса на активност на бета-адренергичен рецептор. Когато е необходима медикаментозна терапия, е установено, че нифедипин или симпатолитични агенти за блокиране на входа на калциевите канали намаляват честотата и продължителността на вазоспастичните пристъпи при около две трети от пациентите, въпреки че субективното подобрение обикновено не корелира с обективното изследване. Не е доказано, че вазодилататорите с пряко действие са с определена полза. Новите терапии включват простагландини, каптоприл и серотонергичен антагонист кетансерин. Хирургичната симпатектомия не е била полезна (25).

Концепцията за взаимна асоциация на хронични болкови синдроми помага за по-доброто диагностициране на тези състояния без обширни и ненужни изследвания. Тъй като патофизиологично нарушенията на хроничните болкови синдроми са сходни, откриването на определен механизъм и ефективно лекарство при едно заболяване може да бъде приложено и при други. Най-важното значение на съпътстващата ФМ при хронични заболявания със структурна патология е признанието като отделно заболяване. Например, когато при РА или СЛЕ се наблюдават симптоми на ФМ Вниманието трябва да бъде насочено към управлението на ФМ с централно действащи лекарства, когнитивно поведенческа терапия и повлияването на проблеми със съня. Пациент със силна болка от ОА ще изисква аналгетици с периферно действие и такива, които действат централно, като pregabaline, duloxetine и milnacipran (37).

За лечението на болните с ФМ е необходимо правилното анализиране на психосоматичния модел, кой от клиничните признаци преобладава – хроничната болка, неосвежаваща почивка, соматични нарушения, промените в съня или склоността към депресии (150). Когато е водеща болката се препоръчват аналгетици, включително и опиоидни. При преобладаване на болката и промените в съня са подходящи антиепилептични аналгетици и опиоидни аналгетици, при водещи болка и склонност към депресивни състояния са подходящи аналгетици и антидепресанти (150). Критериите на ACR 1990 и ACR 2010 година са залегнали в новата ревизия на

препоръките за диагностика и лечение на фибромиалгия на Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR). Осъвременени са през 2016 г от ревматолози от 12 европейски страни (39,119). Те са създадани въз основа на голям преглед на 2979 заглавия от пълнотекстови публикации и резюмета, 275 обзора, 571 резюмета от конференции и конгреси, 107 метанализи върху лечението на ФМ. Целта им е да насочат лекарите към правилен подход при наблюдението и лечението на пациентите с ФМ. В анализираните статии от EULAR са сравнени основно степента на хроничната болка и оценката по FIQ (39).

Първата препоръка на EULAR подчертава, че пълното разбиране на ФМ включва оценка на болката, клиничните оплаквания и нормалните функции в ежедневието, свързани с психосоциалния контекст на проблемите при всеки от болен. Необходимо е да се познава комплексно хетерогенното състояние на абнормните болкови процеси (44).

В нашата работа е оценена подробно хроничната дифузна болка, комплексното състояние на придружаващите клинични оплаквания (SS) и те са сравнени при отделните групи с първична и вторична ФМ. В нашата разработка е направено проучване на някои етиологични фактори за развитие на ФМ чрез изследване на хормонален статус и интерлевкин 17. Оценката на състояние на болните с първична и вторична ФМ е направено чрез общоприети скали за функционирането при ФМ, за умора, депресия, тревожност и качество на живот. Анализирането на резултати от скалите допринася за пълна оценка на състоянието на болните с ФМ.

В препоръките е анализиран мениджмънта на ФМ. Неговата цел е да подобри качеството на живот чрез създаване на баланс в мултидисциплинарното лечение с медикаментозни и немедикаментозни средства. Проследен е резултата от ефекта на антидепресантите при ФМ (39). Тринадесет клинични проучвания с 919 болни, лекувани с amitriptyline 10-50 мг дневно с продължителност 8-24 седмици оценяват положителен ефект – намаляване с 30% на дифузните болки със средно изразен ефект върху качеството на съня и слаб ефект върху умората. Заключението от препоръките е, че в ниски дози amitriptyline имат слаб ефект, като продължителността на лечението на болните не е била по-голяма от 12 седмица. Този период не е достатъчен да се разгърне пълната ефикасността при ФМ (39,119).

Друга препоръка на EULAR е прилагането на pregabalin за редукция на болката при

ФМ. Публикувани са 7 проучвания и наблюдения с 3344 болни, лекувани с pregabalin Клинични проучвания има с pregabalin при болни, лекувани с 300 mg дневно, 450 и 600 mg дневно (44,50). Те показват, че болката след прием на pregabalin 450 mg дневно намалява с 50% за 8 седмици (17,50). Болката се повлиява с около 30%, по-слаб ефект има върху качеството на съня и много слаб ефект върху умората. Pregabalin 150 mg дневно също повлиява клиничните симптоми, по-добре от плацебо и по-слабо от по-високите дози 300 и 400 mg (17,50). Всички проучванията с pregabalin са правени в САЩ (50). Добрият ефект на pregabalin върху болката е свързан с висока ефективност върху общото състояние и излизане от инвалидността. Препоръките посочват по-добър ефект на gabapentin, сравнен с pregabalin (119).

Тези препоръки за ефекта на pregabalin и gabapentin спазваме при лечението на болните с първична ФМ, ОА+ФМ и СЛЕ+ФМ. При болните с водеща хронична дифузна болка, проблеми със съня и хронична умора препоръчваме gabapentin в доза 1200-1600 mg дневно за 3-6 месеца. Когато ефектът върху оплакванията е по-малък от 30% за 3 месеца, се препоръчва прием на pregabalin 300 mg дневно. Допълнително се препоръчва комбинация с лекарства за увеличаване на ефекта върху повлияване на съня и хроничната умора – антидепресанти от групата на SNRI – duloxetine, venlafaxine или анксиолитик stresam.

В препоръките на EULAR е посочено лечението с cyclobenzaprine, проведено при 312 болни (44,119). Медикаментът е от групата на мускулните релаксанти. Индикациите са облекчаване на болки в скелетните мускули и симптоматично лечение на ФМ. Анализирани са 5 клинични проучвания с дози от 10 до 40 mg дневно с добър ефект върху съня, но малък ефект върху хроничната болка при ФМ. Препоръчва се за лечение при ФМ със 75% съгласие върху ефективността на медикамента.

В препоръките на EULAR е обърнато внимание на лечението с инхибитори на обратния захват на серотонин и норадреналин – duloxetine и milnacipran (175). Приложен в доза 60 mg дневно duloxetine има много добър ефект върху хроничната дифузна болка. Направено е наблюдение върху лечението на 2249 болни с ФМ за период от 12 до 28 седмици. Няма разлика в ефективността на 60 и 120 mg дневно duloxetine. Антидепресантите от групата на SNRI се препоръчват като първа линия за лечение на ФМ със 100% съгласие, за разлика от SSRI, които имат по-малък ефект върху болката (119).

В нашата практика изписваме за лечение duloxetine 60 mg дневно за период от 6-12 месеца с много добър ефект върху болката, депресия и нарушения сън при първична ФМ и вторична ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ. Duloxetine може да се комбинира с pregabalin, gabapentin, baclofen и stresam с потенциране на положителния ефект върху болката, депресията и тревожността. Няма противопоказания за комбинираното прилагане на duloxetine, milnacipran, pregabalin, gabapentin, baclofen и stresam с кортикостероиди и имуносупресори. Препоръчваме изброените медикаменти за лечение на ФМ+СЛЕ с добър ефект върху вторичната ФМ.

Sodium oxybate е проучен в пет наблюдения при 1535 болни с ФМ със слаб ефект върху болката, промените в съня и умората. Поради наличието на нежелани лекарствени реакции Европейската агенция за лекарства и Американската агенция по храни и лекарства не регистрира sodium oxybate за лечение на ФМ. В България се прилага при нарколепсия под ръководството на лекари, които имат опит с нарушения в съня.

При ФМ се препоръчва приложение на аналгетици tramadol 37,5 mg/325 mg paracetamol до 4 таблети дневно с 30% ефект върху болката със 100% съгласие (119). В нашата клинична практика препоръчваме това лечение самостоятелно или в комбинация с duloxetine, milnacipran, pregabalin, gabapentin, baclofen, stresam с комплексен ефект при първична и вторична ФМ. Лечението с аналгетици е препоръчително при ОА, комбинирането им с други медикаменти има по-добър ефект при ОА+ФМ.

След като в нашата работа с болни с първична и вторична ФМ са оценени комплексно клиничните оплаквания и симптоми, спокойно можем да използваме всички препоръки на EULAR и да приложим най-подходящото лечение като монотерапия или комбинирано лечение за ФМ.

В препоръките на EULAR е обърнато внимание на нефармакологичното лечение при ФМ (44,119). Ние сме предложили нефармакологичното лечение в алгоритъма за диагноза и лечение на ФМ. Различни клинични проучвания подчертават неговото място при ФМ (30,33,56,79,80,173). Препоръките на EULAR са базирани на рандомирини контролирани проучвания. Те ще бъдат полезни за работата на лекарите и е необходимо всички да са информирани за издаване на практически материали и брошури за болните (39,44,119).

Нестероидните противовъзпалителни средства нямат ефект върху невропатната болка, която е водеща при ФМ. Фактът, че болката при ФМ не е ноцицептивна, а невропатна, също не предполага добър ефект от лечението с НСПВС (47,141,197). Това е доказано с клинични проучвания и те не са залегнали в препоръките на EULAR (39,47,141,197). Анамнезата при част от нашите болните показа, че преди да бъдат включени в наблюдението са приемали различни видове курсове от НСПВС без ефект. Могат да се използват при активирана остеоартроза, свързана с болка и оток на периферна става, най-често коляно в кратки курсове. В този аспект НСПВС могат да се приложат за лечение при ОА и вторична ФМ.

Резултатите от направените клинични проучвания с различни медикаменти за лечение на ФМ за периода 2007-2016 година, дава възможност с актуализираните препоръки на EULAR от 2016 година спокойно да се диагностицират и лекуват болните с ФМ. Сравнени с препоръките от 2007 година няма концептуални различия. Комплексното познаване на ФМ включва изследване на болката, физическата функция и психо-социалното състояние на болните. Прилагането на критериите за диагноза ФМ и медицинския преглед са основните опорни точки за поставянета на диагноза първична ФМ или вторична ФМ при други болести, които са класифицирани според специфични критерии и маркери за болестна активност (186).

В нашата работа е изследвана концентрацията на хормони на щитовидната жлеза, кортизол при болни с ФМ. Установява се, че хипотиреоидизъм има при 30% от болните с ФМ. Препоръчително е тяхното изследване преди и след лечението, за да се установи динамиката им. В този случай може да се разчита на данните от посочените лабораторни изследвания, за да се прецени ефекта от лечението.

През 1990 г., авторите от ACR установяват 88,4% сензитивност и 81,1% специфичност на критериите за коректна диагноза (166). Според нашите практически резултати коректна диагноза може да се постави чрез оценка на броя на болезнените точки, измерени с долориметър и чрез измерване на броя на болезнените области и придружаващите клинични оплаквания по критериите на ACR от 2010/2011 година. Установява се, че една трета от ревматолозите в САЩ не използват критериите на ACR за поставяне на диагноза ФМ, а 25,5% от пациентите са лекувани за ФМ без да отговарят на тези критерии. Това показва трудоемкостта при изследване на 18 тригерти точки и проследяването на тяхната промяна в хода на лечението (193). В този аспект,

критериите на ACR 1990 могат да се използват, особено за научни разработки и проследяване на болните с ФМ. Класификацията на ФМ според критериите за ACR от 1990 година зависи основно от наличието на дифузно разпространена болка и 11/18 болезнени точки. Тези критерии могат да се използват за включване на болни в научни изследвания. Предварителните диагностични критерии за ФМ за 2010/2011 година се основават на броя на болезнените области на тялото и наличието на умора, невъзстановителен сън, когнитивни нарушения и степен на соматични симптоми. Според критериите за ACR от 1990 година в популация с 49% вероятност за предварителен тест за ФМ, поставят окончателна диагноза в 92% от случаите. Допълнително редица експерти по ФМ смятат, че ниският праг на болка в болезнените точките може погрешно да е свързан с аномалия на периферните мускули. Голяма част от авторите считат, че ФМ представлява генерализирано разстройство на психосоматичните функции на организма и не се оценява достатъчно пълно с критериите от 1990 година (195).

Полисимптоматичният дистрес (PSD) е основен комбиниран критерий за ФМ, а нивата на PSD могат да идентифицират болните с FM с повече от 90% точност. Wolfe F и съавтори (183) използват скалата на PSD, за да проверят дали нивата на симптомите в първичната и вторичната ФМ са еднакви и дали симптомите са еквивалентни при лица, които не отговарят на критериите за ФМ. Wolfe F (183) е привърженик на термина "полисимптоматичен дистрес", който включва мултифокална мускулно-скелетна болка и невропсихологични симптоми на умора, невъзстановителен сън, когнитивни нарушения и други функционални соматични синдроми в количествена скала, която позволява гъвкаво и непрекъснато приложение при пациенти с ревматични заболявания и сред общата популация. Индивидите могат да имат различна степен на полисимптоматичен дистрес, който влияе на клиничните резултати, без значение какви други диагнози могат да бъдат налице.

Американската психиатрична асоциация в петото издание на „Диагностично и статистическо ръководство за психични разстройства” замени предишните категории на соматоформно разстройство, хипохондрия, болково разстройство и недиференцирано соматоформно разстройство с „нарушение на соматичния симптом с преобладаващо соматични оплаквания“ и „с характеристики на болка”. Тези симптоми включват прекомерни мисли, чувства или поведения, свързани със соматични симптоми или свързани със здравето проблеми, които се проявяват чрез преживяване

и/ или високо ниво на тревога за здравето или симптомите и/или прекомерното време и енергия, посветени на симптомите или здравословните проблеми (120).

Изследвани са 1525 болни с клинична диагноза ФМ и 12037 пациенти с ревматоиден артрит. Използвани са регресионни модели за сравняване на пациенти с потенциална и действителна първична ФМ с пациенти ревматоиден артрит с потенциална и действителна вторична ФМ за 17 ключови клинични симптоми. Широко разпространеният индекс на болката, скалата на тежестта на симптомите и болката, обобщеното качество на живот са малко по-различни при първична и вторична ФМ. Въпросникът за оценка на здравето е 0,21 единици при вторична ФМ – по-висок от първична ФМ. По-високите резултати на PSD са свързани с по-тежки симптоми на болните. Авторите достигат до извода, че първичната и вторичната ФМ са еквивалентни по отношение на тежестта на симптомите. Резултатите от първичната ФМ са по-информативни за тежестта на протичане и диагнозата, отколкото при вторичната ФМ. Проучванията за първична ФМ спрямо вторична ФМ предлагат възможността да имат смислени групи за сравнение за клиничното протичане и физическото и психическо здраве на индивидите (183). Според нашите резултати трите групи болни с ФМ имат сходни показатели за ФМ без статистически достоверна разлика между групите за полисимптоматичен дистрес.

В нашата разработка се проследяват всички клинични симптоми, придружаващи ФМ – умора, депресия, тревожност, социална претовареност. Те са част от клиничната картина на болните с ФМ. Управлението и лечението на ФМ е с цел да се подобри качеството на живот на тези болни с балансирано фармакологично и нефармакологично лечение според интензивонстта на болката и всички оплаквания при ФМ.

Wolfe F. предлага класификационните критерии за ФМ от 1990 да бъдат използвани от ревматолозите за идентифициране на диагнозата. Те са достатъчно точни, защото има обективен метод – долориметрия. Трите симптома, най-характерни за ФМ – болка, умора и промени в съня, е валидна от 93 до 100% според лекарите и от 91 до 100% според пациентите. Резултати от проучването на Choy E. са в подкрепа на включването и на други клинични симптоми при проследяването на пациентите с ФМ – болка, скованост, умора, промени в съня, оценка на пациента за общото му състояние и свързаните с това промени в качеството на живот. Други автори предлагат скор за ФМ, основан на промени в тревожността или склонност към депресия, болка, промени в съня и функционирането на пациента (Wolfe F.). Новите критерии от 2010/2011 са по-

достъпни за лекарите в първичната медицинска помощ, дават възможност да се идентифицира ФМ с по-голяма успеваемост и да се направи консултация с ревматолог в планов порядък, не по спешност. Това е важно в съвременното общество, защото се увеличава стресът, напрежението и заболеваемостта от ФМ, но специалистите остават трудно достъпни за спешни консултации. Критериите от 2010/2011 година представляват алтернативен метод за диагноза като се обърне внимание на симптомите, които характеризират пълната клинична картина на ФМ. Тези критерии трябва да бъдат подходящи за използване в първичната медицинска помощ и полезни при проследяване на пациентите във времето и оценяват до каква тежест развиват симптомите на фибромиалгия (SS) (95). Употребата на индекса за дифузно разпространение на болката (WPI>7), комбиниран със скалата на тежест на симптомите (SS>5), както на базата на симптомите на пациента (болка, умора, сън, познание и соматични симптоми), дава възможност за диагностична точност от 90,8% (90,9% чувствителност и 85,9% специфичност) в сравнение с критериите от ACR от 1990 година (182).

Критериите за ACR от 1990 година се състоят изцяло от признаци и симптоми на широко разпространена болка, докато 56% от критериите на ACR за 2010 година са свързани с мускулно-скелетната болка. Тези факти дават възможност за ФМ диагностика с 83,2% чувствителност, 87,6% специфичност и 85,4% точност. Въз основа на 49% разпространение на ФМ, наличието на WPI>8 повишава диагностичната вероятност до 86%. Симптомите, свързани с широко разпространена болка са оценени с помощта на Fibromyalgia Impact Questionare (FIQ), краткия въпросник на SF-36 за изследване на здравето (SF-36). Установява се, че при болни със средно 15 болезнени точки, отрицателния ефект върху ежедневните активности и психическото здраве са по-чести, отколкото при пациенти със средно 6 болезнени точки (182).

Според резултатите от нашето клинично наблюдение, се установява корелация между броя на болезнените точки, измерени с долориметър и броя на областите с дифузна/широко разпространена болка при всички групи болни с ФМ – първична и вторична, сравнени със здравите лица.

Дифузната болка (WPI) при болни с ФМ е по-силна, отколкото при други клинични състояния - системен лупус еритематозус, остеоартроза и ревматоиден артрит. Честотите на наличие на 11 от 18 болезнени точки са 22,4%, 24,7% и 89,9% при болни с ревматоиден артрит, остеоартроза и ФМ. Болните с ФМ са идентифицирани

чрез болезнени точки (повече от 11) с 84% чувствителност и 87% специфичност, което осигурява 84% диагностична сигурност. Сред пациентите с положителни 2010 ACR критерии за FM, 93,7% отговарят на критерия ACR от 1990 година за дифузна болка.

Средният брой на болезнените точките при болни с ФМ може да бъде 3-4 пъти по-висок от този при здрави хора. С помощта на долориметър се осигурява добра чувствителност и специфичност, значими за диагностицирането на ФМ. Комбинираното използване на всяка болезнена точка може да увеличи вероятността за диагностициране на ФМ след теста. Установена е значима корелация между интензивността на дифузната болка и общия брой болезнени точки, предварително определени при ФМ.

Броят на болезнените точки и резултатът от визуалната аналогова скала на болката, оценката на депресията и FIQ корелират при болни с ФМ и средно 15 положителни болезнени точки. Пациентите с ФМ имат по-висок риск от соматични симптоми (67%), депресия (55%), паническо разтройство (35%) и агорафобия (30%) в сравнение с болните с ревматоиден артрит. Те имат по-интензивна болка, по-лошо качество на съня и индекси на качеството на живот.

При пациенти с ФМ интензивността на болката и по-лошото качество на съня са свързани с висока степен на умора. Ежедневната болка е по-важен предиктор за дневна умора, отколкото депресията или качеството на съня. Налице е цикличен модел на болка и невъзстановителен сън, които са в основата на умората при ФМ. При едногодишно проследяване на болни с ФМ, качеството на съня е постоянно ниско. Качеството на съня и интензивността на болката в началото на диагнозата могат да предскажат интензивността на болката след една година.

Оценката на пациентите с ФМ е с помощта на FIQ, скала за тревожност и депресия, скала за оценка на умората, въпросника за оценка на здравето, въпросника за общото здравословно състояние. Те идентифицират 4 фактора, свързани с активното заболяване (с наличие на клинично въздействие върху ежедневния живот):

1. Емоционални аспекти по отношение на тревожност, депресия и социални елементи;
2. Физическа активност, болка, умора, качество на съня и функционален капацитет;

3. Способност за вземане на решения или за справяне със ситуации,
4. Пасивно справяне, което включва неактивност или външна помощ.

Пациентите с ФМ и нарушения на съня имат по-висок брой болезнени точки от болните без нарушения на съня. През 2016 година е предложен преглед на критериите за 2010/2011 година за коригиране на грешките в класификацията, наблюдавани при пациенти с регионална болка, чрез добавяне на допълнителен критерий за дифузна болка в 5 области на човешкото тяло.

По подобен начин, Goldenberg DL изброява клинични ситуации, които трябва да бъдат част от диференциалната диагноза на ФМ и които могат да бъдат изключени чрез лабораторни или визуални тестове, цитирайки ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус, полимиалгия ревматика, миопатии, анкилозиращ спондилит, хипотиреоидизъм и периферни невропатии. Наличието на общи симптоми, свързани с функционалния характер на различни състояния, накара Yunus MB да ги групира в така наречените синдроми на централна чувствителност, които включват синдром на хроничната умора, синдром на раздразнените черва, мигрена и дисфункция на темпоромандибуларната става (30).

Ролята на психичните разстройства при ФМ все още е спорна в литературата. Въпреки че няколко проучвания показват, че има високи честоти на психиатрични диагнози, особено депресия и тревожност, други автори оспорват това твърдение. Депресия и тревожност са свързани с усещането за повишена тежест на заболяването и влошена функционална способност.

Тежестта на психиатричните симптоми трябва да бъде потенциален прогностичен фактор за ФМ, който да се има предвид при терапевтични интервенции. В литературата се обсъжда възможността за създаване на подгрупи от пациенти въз основа на наличието на психологически промени. Болните с ФМ могат да бъдат класифицирани въз основа на психосоциални области (депресия/тревожност), когнитивни области (болка/контрол) и невробиологични области (болка).

Първата подгрупа пациенти се характеризира с умерени индекси на промени в настроението, умерени нива на контрол на болката и ниска степен на болка.

Втората подгрупа показва високи стойности в оценките на разстройството на

настроението, най-ниските стойности за контрол на болката с висока степен на болка.

Третата подгрупа има нормални индекси на настроението, най-високо ниво на контрол на болката, въпреки високата степен на болка.

В бъдещи клинични наблюдения трябва да се решат въпросите как може да бъде лекуван най-ефикасно болния с ФМ, според неговите клинични характеристики и коя комбинация от медикаменти е най-ефективна според оплакванията на болните. Отговорите на тези въпроси могат да се дадат след събиране на данни от регистри с болни с ФМ, което изисква години.

Предложена е комбинирана терапия при недостатъчен ефект от монотерапията, приложение на немедикаментозни методи на лечение в съчетание с лекарства. Работата с болните с ФМ показва, че лекарите трябва да са по-настойчиви в проследяването и лечението им, да се осъществяват прегледи или телефонни контакти поне веднъж месечно, да се разговаря повече с пациентите. Визитата при ревматолога с продължителност един час оказва силно влияние като обучение на болните за преодоляване на отключващите фактори и като психотерапия. Важно е снемането на подробна анамнеза и достигане до капсулираните проблеми от страна на лекаря. Това има огромно значение за доверието и ефекта от лечението. Комплексното лечение на болните с ФМ цели клинично подобрение и повишаване на качеството на живот.

IX. ИЗВОДИ

1. Фибромиалгията води до хронична болка и висок брой болезнени точки и болезнени области в групите с ФМ, ОА+ФМ и СЛЕ+ФМ. Този факт доказва нуждата от допълнително лечение на ФМ при болните със системен лупус еритематозус и остеоартроза.

2. Фибромиалгията е самостоятелно заболяване с доказани критерии за диагноза и се проявява независимо от останалите ревматични болести.

3. Средният брой болезнени точки и броят на болезнените области с дифузна болка от критериите за ФМ – 1990 и 2010/2011 година са реални и обективни показатели за оценка на болката при ФМ.

4. При първична и вторична фибромиалгия по-високият брой на областите с хронична дифузна болка е отличителен белег за хронична болка на болните със СЛЕ и здравите.

5. Наличието на статистически достоверна разлика по показателя SS – Severity Scale – сума от точките от допълнителните оплаквания за ФМ по критериите за 2010/2011 година на групите здрави лица и СЛЕ спрямо тези с ФМ доказва наличието на по-интензивни симптоми при болните с ФМ – първична, ОА+ФМ и СЛЕ+ФМ.

6. Наличието на статистически достоверна разлика в резултатите от сравняването на умората по скалите MFIS между здравите и всички групи болни – ФМ, ОА+ФМ, СЛЕ+ФМ, СЛЕ доказва, че ФМ води до хронична умора, независимо от наличието на ревматични болести. Болните със СЛЕ с ФМ и без ФМ показват сходна степен на умора.

7. Болестта фибромиалгия влияе по еднакъв начин върху живота на болните с първична и вторична ФМ въз основа на резултатите от оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните (FIQ) с ФМ.

8. ФМ води до депресия и тревожност при болните, независимо от наличието на СЛЕ въз основа на статистически значимо изразени различия за тревожност и депресия при болните ФМ и ФМ+СЛЕ.

9. Наличието на ревматично заболяване СЛЕ или ОА не оказват различно влияние от ФМ върху ежедневните дейности.

10. Социалната претовареност се отразява с влошаване на броя точки при болните с ФМ, сравнени със здравите и болните със СЛЕ. Болните с ФМ оценяват социалните контакти и дейности с отрицателен ефект върху психическото им състояние.

11. Промяната на функцията на щитовидната жлеза при болните е етиологична причина за фибромиалгия. Оценката на тиреоидния статус има съществено значение и най-силно влияние върху проявите на автономни нарушения - съдови промени на горни и долни крайници при болни с фибромиалгия.

12. Концентрацията на TSH има достоверно значение за проявите на автономна невропатия при болни с фибромиалгия.

13. Разликата в концентрация на серумния кортизол при болни с и без автоимунен тиреоидит не оказва достоверно влияние върху болката, клиничните прояви и качеството на живот при фибромиалгия.

14. Общото ниво на хормоналния статус показва наличие на частично влияние върху обобщения показател за психическо здраве (MCS) при болни с фибромиалгия.

15. Установяването на ясно отчетлива разлика в концентрацията на интерлевкин 17 – три пъти по-висока при болни с ФМ, сравнени със здрави контроли показва, че наличието на процес на възпаление е свързано с клиничните показатели при ФМ.

16. Наличието на статистически значима връзка между хроничната умора по MFIS и депресията по HADS между групите СЛЕ+ФМ, ОА+ФМ и СЛЕ показва, че ФМ е водеща причина за по-висока степен на хронична умора по MFIS и депресия по HADS.

17. Оценката на зависимостта на клиничните прояви и обобщения показател за физическо здраве (PCS) показва, че всеки клиничен признак допринася за общото състояние на физическото здраве.

18. Данните от изследването на тригеминалните рефлекси при главоболие и фибромиалгия потвърждават ендогенния контрол на болката при фибромиалгия.

19. Скъсяването на латентното време при тригемино-цервикалния рефлекс и намалената продължителност на ES2 на масетерния инхибиторен рефлекс предполагат намаление на инхибиторната активност на стволовите интерневрони при първична фибромиалгия.

20. Проведеното неврофизиологично проучване върху тригеминални рефлекси поддържа концепцията за първична стволова дисфункция и централна свръхвъзбудимост на тригеминалните пътища при пациенти с различни видове хронични болкови синдроми.

X. ПРИНОСИ:

1. Методични

1.1. За първи път в България е проведено мащабно клинично сравнително наблюдение за протичането на първична фибромиалгия, сравнена с вторична фибромиалгия при СЛЕ, остеоартроза и контролна група здрави лица..

1. 2. За първи път в България са приложени и двата метода за поставяне на диагноза фибромиалгия - оценка на броя на болезнените точки чрез измерване на прага на болка с долориметър с накрайник 1 kg/cm^2 и приложение на критериите на Американския колеж по ревматология за оценка от 2010/2011 година

1. 3. Предложени са въпросници за оценка на придружаващите клинични симптоми при ФМ – умора, тревожност, депресия, социална претовареност, влияние на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ, качество на живот.

1. 4. Всички скали за комплексна оценка на клиничните оплаквания са предложени за използване при болните с първична фибромиалгия и вторична при СЛЕ и остеоартроза.

2. Научно-теоретични

Разработена е теорията на изследването на болезнените области и придружаващите клинични оплаквания като част от подхода към анализа и лечението на хроничната болка при други ревматични болести – СЛЕ и остеоартроза с помощта на точни метрични методи и скали.

3. Научно-приложни

3. 1. За първи път се представя сравнително наблюдение на болни с първична и вторична ФМ, в което се оценява разликата на хроничната болка и придружаващите клинични симптоми при болните с първична и вторична ФМ.

3. 2. За първи път са установяват и описват всички корелационни зависимост между клиничните сиптоми и връзката им при първична и вторична ФМ при други ревматични болести – СЛЕ и остеоартроза.

3. 3. За първи път се оценява качеството на живот при болните с първична и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза.

3.4. За първи път е извършено проучване на влиянието на тиреоидния статус, концентрацията на кортизол, естрадиол и АКТН при болни с ФМ.

3.5. Извършено е проучване на влиянието на концентрацията на интерлевкин 17 върху

клиничните прояви при болни с ФМ.

3.6. За първи път се потвърждава ендогенния контрол на болката при ФМ чрез електрофизиологично изследване на тригеминални рефлекси.

3.7. Предложен е алгоритъм за диагноза и лечение на първичната и вторична ФМ след направеното клинично наблюдение

3.8. Предложени са препоръки за подход и лечение при първична и фторична фибромиалгия.

4. Приноси с потвърдителен характер

Потвърждава се, че комплексното използване на критериите за поставяне на диагноза според ACR 1990 и 2010/2011 година оценява пълно клиничните прояви при ФМ.

XI. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Скала за умора - Fatigue severity scale (FSS)

Посочени са 9 характеристики, описващи естеството и тежестта на симптомите на умора. Отговорът е с цифрите от 1 до 7 за оценка на оплакването:

1 - отговаря на най-слабо изразено оплакване,

7 - отговаря на пълно съгласие с описанието на въпроса.

Оценката се получава като се събират цифрите на всички отговори, посочени от болния и сумата се раздели на 9. Оценка между 6.0 и 7.0 показва тежка, персистираща умора. Оценка над 3.0 показва наличие на умора. Стойностите между 3.0 и 6.0 се характеризират с лека до средно-степенна умора (102).

През изминалата седмица:

1. Мотивацията ми е ниска, когато съм уморен
2. Физическите упражнения предизвикват умора
3. Лесно се уморявам
4. Умората повлиява моята физическа активност
5. Умората често ми създава проблем
6.Умората ми пречи за продължителна физическа дейност
7. Умората пречи на изпълнението на различни задължения и отговорности
8.Умората е сред моите три най-инвалидизиращи симптоми
9. Умората повлиява моята работа, семейство или социален живот

Приложение 2. Модифицирана скала за умора - Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).

Показва промените във физикалната, психосоциалната и когнитивната функция на болните, способностите им за контакти с хора, комуникацията в обществото, извършването на дейности извън дома. Има много добро приложение при заболявания, протичащи с хронична умора и нарушаващи комфорта на болните със системен лупус, множествена склероза и други (122). Приложена е с добър успех и при болни с ФМ.

Степени на отговор от болния на всеки въпрос:

0 - Никога,

1- Рядко,

2 – Понякога,

3 – Често,

4 – Почти винаги.

Въпроси и твърдения:

1. Бях по-малко внимателен
2. Имах трудности с концентрирането за по-дълъг период от време.
3. Бях неспособен да мисля трезво
4. Бях тромав и некоординиран
5. Забравях
6. Трябваше постепенно да свиквам с физическо натоварване
7. Бях по-малко мотивиран да правя нещо, което изисква физическо усилие
8. Бях по-малко мотивиран да участвам в социални дейности
9. Бях ограничен в способността си да правя неща далеч от дома
10. Имам проблеми при извършване на продължителни физически усилия
11. Имах трудности при вземане на решения
12. Бях по-малко мотивиран да правя нещо, изискващо мислене
13. Чувствах слабост в мускулите
14. Чувствах се физически некомфортно
15. Имах проблеми с реализирането на задачи, изискващи мислене
16. Трудно си подреждах мислите при извършване на дейности в къщи или на работа
17. Способността ми да извършвам задачи, изискващи физическо усилие е намаляла
18. Мисля по-бавно
19. Имах проблеми с концентрацията
20. Ограничил съм физическите си дейностти
21. Имам нужда да почивам по-често и за по-дълги периоди

Инструкции за оценка по MFIS:

MFIS може да се раздели на три подскали (физикална, когнитивна и психосоциална),

както и да се оцени общо. По-високата оценка отговаря на по-силно влияние на умората върху активността на болния.

Физикална подскала

Оценката варира от 0 до 36. Съставена е от сбора от следните въпроси:

4+6+7+10+13+14+17+20+21.

Когнитивна подскала

Варира от 0 до 40. Съставена е от сбора от следните въпроси:

1+2+3+5+11+12+15+16+18+19.

Психосоциална подскала

Варира от 0 до 8. Съставена е от сбора от следните въпроси: 8+9.

Обща MFIS оценка

Общата оценка варира от 0 до 84. Съставена е от сбора на физикалната, когнитивната и психосоциалната подскали.

Приложение 3. Въпросник за влиянието на ФМ (FIQ) (34).

Посочват се име и фамилия, възраст, продължителност на симптомите на ФМ, Изминали години от диагностициране на ФМ, дата на попълване.

Указания: За въпроси от 1 до 11, моля отбележете с «Х» номера на квадрата,който най-дабре описва как се справяте като цяло през изминалите 7 дни, Ако обикновено не правите нищо от това, за което се пита, отбележете с «Х» в квадрата на графа «Не се отнася за мен»,					
	Винаги	През повечето време	Понякога	Никога	Не се отнася за мен
1. Пазарувате?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
2. Изперете с пералня?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
3. Приготвите храна?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
4. Измиете съдовете на ръка?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
5. Почистите пода с	☐ 0	☐	☐ 2	☐ 3	☐ 4

прахосмукачката?		1			
6. Оправите леглата?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
7. Извървите повече от километър?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
8. Посетите приятели или роднини	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
9. Работите на двора?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
10. Карате кола?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
11. Изкачвате стълби?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Междинен резултат (не се попълва от пациента)	☐	☐	☐	☐	☐
Общ резултат (не се попълва от пациента)	☐				

8. От изминалите 7 дни, колко дни се чуствахте добре? резултат

☐0 ☐1 ☐ 2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐

9. През колко дни от изминалите 7 дни не работихте, включително и домакинска работа заради фибромиалгията? резултат

☐0 ☐1 ☐ 2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐

Указания: За останалите въпроси, отбележете мястото върху линията, което най добре посочва как се чуствахте като цяло през изминалите 7 дни,

10. Когато работихте, доколко болката или други симптоми на ФМ пречиха на способността Ви да вършите работата си, включително и домакинската?

не ми пречеше |————————————————| много ми пречеше ☐

резултат

11. Колко силна беше болката Ви?

Без болка |————————————————| много силна болка ☐

резултат

12. Колко се уморявахте?

Без умора |————————————————| много уморен/а ☐

резултат

13. Как се чуствахте, когато се събуждахте сутрин?

Събуждах се добре отпочинал/а — Събуждах много уморен/а

☐ резултат

14. Колко скован/а се чуствахте?

Без скованост — много скован/а

☐ резултат

15. Колко нервен/на или разтревожен/а се чуствахте?

Без тревожност — много разтревожен/а

☐ резултат

16. Колко депресиран/а или подтиснат/а се чуствахте?

не депре-сипан/а — много депресиран/а

☐ резултат

☐ междинен резултат

☐ Общ Резултат НА FIQ

Приложение 4. Скала за вашето здраве и вашето психическо и физическо състояние (SF-36 Health Survey) (144,179)

Този въпросник цели да се установи как Вие преценявате Вашето здраве. Тази информация ще помогне да се следи как се чуствате и доколко сте в състояние да изпълнявате обичайните за Вас дейности. Благодарим Ви за попълването на анкетата.

Отговорете на всички въпроси, като отбележите с Х кутийката, която е най-близо до Вашия отговор.

1 В най-общ смисъл, бихте ли казали, че Вашето здраве е:

Отлично	Много добро	Добро	По-скоро лошо, отколкото добро	Лошо

☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

2 Как бихте оценили здравето си сега, в сравнение с това преди една година?

Много по-добро сега, отколкото преди една година	В известна степен по-добро сега, отколкото преди една година	Приблизително същото, както преди една година	В известна степен по-лошо сега, отколкото преди една година	Много по-лошо сега, отколкото преди една година
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

3 Следващите въпроси се отнасят до дейности, които бихте извършвали през един типичен ден. Ограничава ли Ви Вашето здраве сега в изпълнението на тези дейности? Ако да, в каква степен?

	Да, ограничава ме много	Да, ограничава ме малко	Не, не ме ограничава въобще
a Енергични дейности, като бягане, вдигане на тежки предмети, участие в силови спортове	☐ 1	☐ 2	☐ 3
b Умерени дейности, като преместване на маса, чистене с прахосмукачка, работа в градината или каране на колело	☐ 1	☐ 2	☐ 3
c Вдигане или пренасяне на хранителни продукти	☐ 1	☐ 2	☐ 3
d Изкачване на няколко етажа стълби	☐ 1	☐ 2	☐ 3
e Изкачване на един етаж стълби	☐ 1	☐ 2	☐ 3
f Навеждане, коленичене или клякане	☐ 1	☐ 2	☐ 3
g Вървене повече от един километър	☐ 1	☐ 2	☐ 3
h Вървене няколко стотин метра			

	☐ 1	☐ 2	☐ 3
i Вървене до сто метра	☐ 1	☐ 2	☐ 3
j Къпане или обличане самостоятелно	☐ 1	☐ 2	☐ 3

4 През каква част от времето за последните 4 седмици, прекарано в работа или други обичайни ежедневни дейности, сте имали някой от следните проблеми, дължащи се на вашето физическо здраве?

	През цялото време ▼	През преобло-даващата част от времето ▼	От време на време ▼	През малка част от времето ▼	Нито веднъж ▼
a Намалили сте времето, което прекарвате на работа или отделяте за други дейности	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b Успявали сте да свършите по-малко, отколкото бихте желали	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Били сте ограничени по отношение вида на работата или други дейности	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Имали сте трудности при извършването на работата Ви или на други дейности (например необходими са били допълнителни усилия)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

5 През каква част от времето за последните 4 седмици сте имали по време на работа или други обичайни ежедневни дейности, някой от следните проблеми, дължащи се на емоционални проблеми (напримерчувство на потиснатост или тревожност)

	През цялото време	През преобладаващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
a Намалили сте времето, което прекарвате на работа или отделяте за други дейности	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b Успявали сте да свършите по-малко, отколкото бихте желали	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Извършвали сте работата си или други дейности с по-малко внимание от обикновено	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

6 През последните 4 седмици, в каква степен Вашето физическо здраве или емоционални проблеми са пречили на нормалните Ви социални контакти със семейство, приятели, съседи или други групе?

Съвсем не	Малко	Умерено	Доста много	Изключително много
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

7 Колко физическа болка сте имали през последните 4 седмици?

Никаква	Много слаба	Слаба	Умерена	Силна	Много силна
☐ 1	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐	☐ 5

8 През последните 4 седмици, доколко болката е пречила на нормалната Ви работа (включително работата извън дома или къщната работа)

Съвсем не	Малко	Умерено	Доста много	Изключително много

▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

9 Тези въпроси са за това как сте се чувствали и какво е било Вашето състояние през последните 4 седмици. Моля, за всеки от въпросите посочете този отговор, който най-точно показва как сте се чувствали.

През каква част от времето през последните 4 седмици

	През цялото време ▼	През преобладаващата част от времето ▼	От време на време ▼	През малка част от времето ▼	Нито веднъж ▼
a Сте се чувствали изпълнен с живот?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b Сте били много нервен?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Сте се чувствали дотолкова подтиснат, че нищо не може да Ви развесели?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Сте те чувствали спокоен и уравновесен?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
e Сте били изпълнени с енергия?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
f Сте се чувствали нещастен и тъжен?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
g Сте се чувствали изтощени?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
h Сте били щастлив?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
i Сте се чувствали уморен?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

10 За последните 4 седмици през каква част от времето Вашето физическо здраве или емоционални проблеми са пречили на социалните Ви контакти (като посещения при приятели, роднини и т.н.)

През цялото време	През преобладаващата част от времето	От време на време	През малка част от времето	Нито веднъж
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

11 Доколко вярно или невярна за Вас е всяко едно от следните твърдения?

	Определено вярно	По-скоро вярно	Не знам	По-скоро невярно	Определено невярно
a Изглежда аз се разболявам по-лесно от другите хора	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b Аз съм толкова здрав, колкото всеки друг, който познавам	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Очаквам здравето ми да се влоши	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Здравето ви е отлично	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Приложение. 5. EuroQoL -5D (63)

Зачертайте с кръстче по 1 квадратче от всеки раздел. Маркирайте тези отговори, които най-точно отразяват състоянието на Вашето здраве в настоящия момент (днешния ден)

Подвижност

Не изпитвам никакви затруднения при ходене . . . . . .1 ☐

Изпитвам известни затруднения при ходене . . . . . 2 ☐

Прикован съм на леглото . . . . . 3 ☐

Самообслужване

Не изпитвам никакви затруднения при самообслужване . . . . . 1 ☐

Изпитвам известни затруднения при самообслужване . . . . . 2 ☐

Не съм с състояние да се мия и обличам . . . . . 3 ☐

Обичайни ежедневни дейности (например работа, учене, работа в къщи, участие в дейността на семейството, свободно време)

Извършвам обичайните си ежедневни дейности без затруднение . . . . . 1 ☐

Извършвам обичайните си ежедневни дейности с известно затруднение . . 2 ☐

Не съм в състояние да извъшвам обичайните си ежедневни дейности . . 3 ☐

Болка/дискомфорт

Не изпитвам никаква болка или дискомфорт . . . . . 1 ☐

Изпитвам умерена болка или дискомфорт . . . . . 2 ☐

Изпитвам силна болка или дискомфорт . . . . . 3 ☐

Тревога/Депресия

Не изпитвам никаква тревога или депресия . . . . . 1 ☐

Изпитвам умерено силна тревога или депресия . . . . . 2 ☐

Изпитвам силна тревога или депресия . . . . . 3 ☐

Скала, подобна на термометър, е въведена, за да помогне на пациентите, участващи в теста, да изразят мнението си за това колко добро или лошо е състоянието на тяхното здраве. Най-доброто състояние на здравето, което Вие можете да си представите, е означено с числото 100, а най-лошото с 0

Бихме искали да отразите на тази скала доколко добро или лошо е Вашето здраве според Вас в настоящия момент (днес). За целта прекарайте линия от правоъгълника, начертан по-долу, до онази точка от скалата, която съотвества на състоянието на Вашето здраве сега

.

.

Приложение 6. Клинична скала за тревожност и депресия (HADS) (203).

<u>Инструкции:</u> Използвайки таблицата по-долу, посочете до каква степен сте съгласни или не сте съгласни с всяко от написаните твърдения. Моля, за всеки въпрос изберете един отговор от четирите предложени. Отговаряйте колкото се може по-спонтанно и не размишлявайте дълго над отговорите си.

1. Чувства се напрегнат:

През по-голямата част от времето	3
През голяма част от времето	2
От време на време, на моменти	1
Изобщо не се чувствам така	0

2. Все още изпитвам удоволствие от нещата, на които се радвах и преди

Определено в същата степен	0
Не толкова много	1
Само малко	2
Изобщо не е така	3

3. Страхувам се, че нещо ужасно ще се случи всеки момент:

Много категорично и твърде неприятно	3
Да, но не е прекалено зле	2
Донякъде, но това не ме безпокои	1
Изобщо не се чувствам така	0

4. Мога да се смея и виждам смешната страна на нещата:

Така, както и преди	0
По-малко от преди	1
Категорично не е толкова много сега	2
Изобщо не мога	3

5. Спохождат ме обезпокояващи мисли:

Наистина голяма част от времето	3
През повечето време	2
От време на време, но не твърде често	1
Само на моменти	0

6. Весел/а съм:

Изобщо не е така	3
Не е често	2
Понякога	1
През повечето време	0

7. Мога да се отпусна и да се чувствам спокоен:

Категорично да	0
Обикновено	1
Не е често	2
Изобщо не мога	3

8. Имам чувството, че движенията ми са забавени:

Почти през цялото време	3

Много често	2
Понякога	1
Никога	0

9. Изпитвам неприятното чувство, че стомахът ми се обръща:

Изобщо не е така	0
На моменти	1
Доста често	2
Много често	3

10. Изгубил съм интерес как изглеждам:

Категорично да	3
Не се грижа толкова, колкото би трябвало	2
Може би не се грижа чак толкова много	1
Грижа се както обичайно	0

11. Чувствам се неспокоен, когато се налага да пътувам:

Категорично да	3
Доста	2
Не е много	1
Изобщо не	0

12. Очаквам нещата от ежедневието с удоволствие:

Както винаги съм правил/а	0
Като че ли в по-малка степен, отколкото преди	1
Категорично в по-малка степен от преди	2
По-скоро не	3

13. Внезапно ме обхваща паника:

Наистина много често	3
Доста често	2
Не много често	1
Категорично не	0

14. Мога да се наслаждавам на хубава книга или радио или телевизионна програма:

Често	0
Понякога	1
Не е често	2

Много рядко 3

HADS (Snaith & Zigmond, 1994) е самооценъчен въпросник, развит за определяне на интензивни тревожни и депресивни състояния. Тъй като е бил развит за прилагане в непсихиатрични организации, той не отчита симптомите, от които могат да страдат само хората с психично заболяване, като физическа болка и загуба на тегло. Клиентите са помолени да изберат един отговор от четири, предложени за всеки въпрос. Те трябва да отговорят спонтанно и да получат инструкции да не мислят прекалено дълго за отговорите си. Точките на всеки отговор са дадени в дясната колонка. Въпросите с нечетни номера (1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13) са свързани с тревожността, а въпросите с четни номера (2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14) са свързани с депресията.

Оценяване: Съберете отделно точките на "Т"-тата (въпросите за тревожност) и отделно точките на "Д"-тата (въпросите за депресия). Нормите по-долу ще ви дадат представа за нивото на тревожност и депресия.

0 - 7 = Нормално

8 -10 = Слабо

11-14 = Средно

15 - 21 = Сериозно

Приложение 7. Самооценъчна скала за депресивност на W. Zung (205).

Този въпросник се състои от списък от твърдения, които се отнасят до депресивните състояния. Прочетете последователно твърденията и определете колко често тези твърдения описват начина по който сте се чувствали през последните 7 дни. Използвайте четирите степени, посочени в таблицата: никога или рядко; понякога; често; много често или винаги.

Оградете числото в подходящата колона*	Никога или рядко	понякога	често	Много често или винаги
1. Чувствам се потиснат, мрачен и тъжен	1	2	3	4
2. Сутрин се чувствам най-добре	4	3	2	1
3. Неочаквано заплаквам или често	1	2	3	4

ме избива на плач				
4. Нощем спя лошо	1	2	3	4
5. Ям толкова, колкото и по-рано	4	3	2	1
6. Сексуалният живот все още ми доставя радост	4	3	2	1
7. Забелязвам, че отслабвам на тегло	1	2	3	4
8. Страдам от запек	1	2	3	4
9. Сърцето ми бие по-бързо от преди	1	2	3	4
10. Уморявам се без причина	1	2	3	4
11. Мисля толкова ясно, както и преди	4	3	2	1
12. Извършвам по-бавно, отколкото обикновено ежедневните си задължения	4	3	2	1
13. Чувствам се неспокоен и не мога да седя на едно място	1	2	3	4
14. Гледам с надежда в бъдещето	4	3	2	1
15. Станал съм по-раздразнителен от обикновенно	1	2	3	4
16. Лесно вземам решения	4	3	2	1
17. Мисля, че съм полезен и се нуждаят от мен	4	3	2	1
18. Животът ми е запълнен (оползотворен)	4	3	2	1
19. Имам чувството, че за другите би било по-добре, ако бих бил мъртъв	1	2	3	4

20. Не ме удоволетворява това, което върша, не ми доставя радост.	4	3	2	1

Резултати: Ако сумата от заградените числа срещу всяко от 20-те твърдения е под 40 говори, то това говори против наличието на депресивно състояние. Стойности от 41 до 47 се срещат при леки депресии, от 48 до 55 - при умерени до тежки депресии, над 55 - при тежки депресии.

Ако вие сте събрали повече от 47 точки не се колебайте да се свържете със специалист (психиатър) за да се направи по-детайлна клинична оценка и да се прецени дали за вас няма да се окаже подходящо предписване на лечение (напр. с антидепресанти). Знайте, че депресията е лечимо състояние.

Приложение 8. Самооценъчна скала за депресия на VON ZERSSEN

Пред Вас са двойки прилагателни, които означават противоположни състояния. Отбележете с кръстче (X) в кутийката вдясно прилагателното, което най-добре отговаря на Вашето сегашно състояние. Не мислете дълго преди да отговорите и не пропускайте нито един ред! Когато се колебаете, избирайте онова прилагателно от двойката, което в по-голяма степен или по-често можете да отнесете към себе си през последната една седмица (по-скоро едното или по-скоро другото; кое от тях е доминиращо или преобладава напоследък). Отговаряйте колкото можете по-рядко с "нито едното, нито другото".

НАПОСЛЕДЪК СЕ ЧУВСТВАМ:

ПО - СКОРО		ПО - СКОРО		НИТО ЕДНОТО, НИТО ДРУГОТО
бодър		отпаднал		
равнодушен		отзивчив		
радостен		печален		
удачник		неудачник		
раздразнителен		ведър		
нерешителен		решителен		
весел		тъжен		
в добро настроение		в лошо настроение		
без апетит		с добър апетит		
общителен		затворен в себе си		

некадърен		кадърен		
спокоен		напрегнат		
щастлив		нещастен		
стеснителен		общителен		
порочен		непорочен		
незастрашен		застрашен		
изоставен		заобиколен с приятели		
уравновесен		вътрешно неуравновесен		
уверен в себе си		неуверен в себе си		
нищожен		пълноценен		
отстъпчив		непоколебим		
уморен		отпочинал		
колеблив		твърд		
спокоен		неспокоен		
отпуснат		целеустремен		
ненужен		нужен		
непохватен		сръчен		
превъзхождащ другите		малоценен		
ОБЩО ТОЧКИ:				

Ключ: Маркираните позитивни отговори носят 0 точки, маркираните негативни варианти носят 2 точки, неутрален отговор се точкува с 1.

Резултати: Ако сте събрали от 0 до 6 точки, Вашето състояние може да се квалифицира като хипертимия, т.е. необичайно приповдигнато настроение и свръхактивност. Това състояние, (особено когато не е провокирано от позитивно събитие с голяма значимост за индивида или когато е прекалено продължително), понякога може да създава проблеми на индивида и на околните и да се развие до състояние с клинична значимост.

Ако събирате между 7 и 16 точки, състоянието Ви може да се квалифицира като нормотимия, т.е. нормално настроение и активност (или отсътвие на депресия).

Ако събирате мужду 17 и 26 точки, състоянието Ви може да се квалифицира като състояние на загриженост, с развиване на депресивна реакция. Обикновено такова сътояние предизвикват негативни събития в ежедневието, които често се обозначават като «ежедневен стрес».

Ако сте събрали между 27 и 41, Вашето състояние може да се определи като

«невротична депресия», т.е. невроза с депресивен облик. Препоръчително е да се обърнете за консултация със специалист за по-детайлна оценка на състоянието Ви.

Когато сбора от точките Ви е между 42 и 56 точки, Вие имате изразена депресия и в този случай настоятелно се препоръчва да потърсите специализирана помощ

Приложение 9. Тест за професионална претовареност

Този тест е предназначен да оцени влиянието, което Вашата работа, работната среда и ангажиментите, които поемате, оказват върху вашето психично здраве. Следвайки въпросите в таблицата по-долу, отговорете дали сте забелязали съответните промени при себе си през последните 6 месеца. За отговори използвайте скалата от 1 до 5. Оценете промяната с 1, ако промяната е малка или няма никаква промяна. Използвайте оценка 5, ако е налице много сериозна промяна. Използвайте цифрите 2, 3 и 4 за междинните степени.

1. Уморявате ли се по-лесно? Чувствате ли се по-скоро уморени, отколкото изпълнени с енергия?

2. Хората предизвикват ли раздразнение у вас, като ви казват: "Нещо не изглеждаш много добре напоследък"?

3. Работите все повече и повече, а постигате все по-малко и по-малко?

4. Ставате все по-циничен? Ентусиазмът ви се загубва все повече и повече?

5. Обхваща ли ви често тъга, която не можете да обясните?

6. Забравяте ли (срещи, срокове, лични вещи)?

7. Нараства ли раздразнителността ви? Избухливостта ви? Чувствате ли, че разочарованието ви от хората около Вас е нараснало?

8. Виждате ли се по-рядко с близките си приятели и с членовете на семейството ви?

9. Мислите ли, че сте твърде зает дори за обичайните неща, като телефонни обаждания, четене на отчети или изпращане на Коледни картички?

10. Измъчват ли ви някакви физически неразположения (болки в различни части на тялото, главоболие, продължителни настинки)?

11. Чувствате ли се дезориентирани, когато приключите дейностите за деня?

12. Можете ли да изпитвате удоволствие както преди?

13. Можете ли да се смеете на шеги за самите вас?

14. Създава ли сексът повече грижи, отколкото удоволствие?

15. Имате ли усещането, че имате малко неща да кажете на хората?

Резултати:

0 - 25 Всичко е ОК.

26 - 35 Трябва да се замислите за някои неща.

36 - 50 На път сте да прегорите!

51 - 65 Прегаряте!!

над 65 Намирате се в опасност, вашето физическо и психическо здраве са застрашени!!!

XII. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Гергинова, В., Рашков, Р., Миланов, И. Фибромиалгичен синдром, Българска неврология, 2004, 4, 162-168.

2. Коларов, Зл. Ревматична болка. Ръководство за специалисти. София, МЛН, 2003.

3. Коларов, Зл., Коларов, Р. Приложение на наркотичните аналгетици за лечение на острата и хроничната ревматична болка. Актуални проблеми в ревматологията. София, ЦМБ, 2006, 192-20

4. Миланов И., Богданова Д. Тригеминоцервикални рефлекси при пациенти с главоболие. Cephalalgia, 2003, 23 (1), 35-38.

5. Миланов, И. Болки в гърба. София, 2002, 48-49.

6. Миланов, И. Болка. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и физкултура, София, 2007, 69-75.

7. Миланов, И., Болка. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 90-99.

8. Рашков, Р. Мидокалм в лечението на фибромиалгичния синдром – нов принцип на действие. Актуални проблеми в ревматологията. София. ЦМБ. 2006, 170-176.

9. Рашков, Р., Шейтанов, Й. Практическо ръководство по ревматология. София, Център за информация по медицина, 2002, 186-187.

10. Решкова В. Изследване на болезнените точки при болни с фибромиалгия, лекувани с различни групи медикаменти. Дисертация за придобиване на научно-образователната степен „Доктор”, София, 2013 г.

11. Almeida, T.F., Roizenblatt, S., Benedito-Silva, A.A. et al. The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. Pain. 2003, 104, 665-672.

12. Alnigenis M. N. Y., Barland, P. Fibromyalgia syndrome and serotonin. Clin Exp Rheumatol 2001, N°19, 205, 210.

13. Alnigenis, M. N., Bradley, J. D., Wallick, J. et al. Massage therapy in the management of fibromyalgia: a pilot study. J MuscSkeletal Pain. 2001, 9, 55-68.

14. Anderberg U. M. Comment on: Johns and Littlejohn. The role of sex hormones in pain response. Pain, 2000, 87: 109-111

15. Anderberg, U. M., Forsgren, T. Et al. Personality traits according to the Temperament and

Character Inventory (TCI) in female fibromyalgia syndrome patients, Nord J Psychiatry. 1999, 53, 353-359.

16. Armstrong D. J. Clin Rheum 2007, 26(4), 551-554.

17. Arnold, L. M. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromialgia. Arthritis Res and Therapy. 8, 2006, 212.

18. Arnold, L. M., Hess, E. V. et al. A randomized, placebo-controlled, double blind, flexible dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. Am J Med, 2002, 112, 191-197.

19. Arnold, L. M., Hudson J. L., Hess, E. V. Familial study of fibromyalgia. Arthr Rheum 2004, 50, 944-952.

20. Arnold L. M., Iyengar S. K., Khan, M. A. Genetic lincage of fibromyalgia to the serotonin receptor 2A region on chromosome 13 and the HLA region on chromosome 6. Arthritis Rheum 2003, S 505.

21. Ataoğlu S., Ankarali H., Ankarali S., Ataoğlu B., Ölmez S. B. Quality in life in fibromyalgia, osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients: Comparisson of different scales. The Egyp rheum, 2017, 9, 1110-1164.

22. Basu N, Caplan CM, Ichesco E, Larkin T, Harris RE, Murray A, Claw DJ, Waiter G. Neurobiologic features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients. Arthritis rheumatol. 2018, jul, 70 (7), 1000-1007.

23. Bates, D. W., Schmitt, W., Buchwwald, D., Ware, N. C., Lee, J., Thoyer, E., Kornish, R. J., Komaroff, A. L. Prevalence of fatigue and cronic fatigue syndrome in a primary Care practice. Arch Intern Med. 1993, 153, 24: 2759-2765.

24. Bazzichi L., Rossi A. Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F, Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bombardieri S. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. Clinical and Experimental Rheum., 2007, 25, 225 – 230

25. Bennett, R. M., Clark, S. R., Campbell, S. M. et all. Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with FM. A study utilizing the Nielsen test, digital photoplethysmography and measurement of platelet α_2-adrenergic receptors. Arthritis rheum. 1991, 34; 264-269.

26. Bennett, R. M., Clark, S. C., Walczyk et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. Am J Med. 1998, 104, 227-231.

27. Bennett, R. M. The contribution of muscle to the generation of fibromyalgia

symptomatology. J Musculoskel Pain. 1996, 4, 35-59.
28. Bibolotti, E., Borghi, C., Pasculli, E., Regoli, F., Tavoni, A., Baroni, L., Castrogiovanni, P. Fibrositis: A doble blind camparison of maprotilin, ludiomil, chlomipramine and placebo. J Clin Trials. 1986, 23, 269-280.
29. Bilge U, Sari YE et al. Prevalence of comorbid diseases in patients with fibromyalgia: a retrospective cross-sectional study. J Pak med assoc. 2018, 68 (5) :729-732.
30. Blotman, F., Branco, J. Fibromyalgia. 2007.
31. Bradley L. A. Pathophysiology of fibromyalgia. Am J Med, 2009 (12 Suppl), S22-30.
32. Branco, J. C., Tvares, V., Abreu, I., Correia, M. M., Caetano, J. A. M. HLA studies in Fibromyalgia. J Musculoskel pain. 1996, 4(3) 21-27.
33. Brattberg, G. Connective tissue massage in the treatment of fibromyalgia. Eur J Pain. 1999, 3, 235-244.
34. Briggs, N. C., Levine, P. H. A comparative review of systemic and neurological symptomatology in 12 outbreaks collectively described as chronic fatigue syndrome, epidemic neuromyasthenia, and myalgic encephalomyelitis. Clin Infect Dis. 1994, 18, S32-S42.
35. Buchwald, D., Cheney, P. R., Peterson, D. L., Henry, B., Wormsley, S. B., Geiger, A., Ablashi, D. V., Salahuddin, S. Z., Saxinger, C., Biddle, R., et al. A cronic illness characterized by fatigue, neurologic an immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection. Ann Intern Med. 1992, 116, 2, 103-113.
36. Buckhardt, C.S., Clark, S.R, & Bennett, RM. (1991). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation. Journal of Rheumatology, 18, 728-734
37. Buskila, D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2000, 12, 113-123.
38. Buskila, D. Feter, P. Harman-Bochm I et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. J Rheum 1993, 40, 446-52.
39. Buskila D., Henriksson, C., Henriksson, K. G., Carville, S. F., Arendt-Nielsen, S., Da Silva P., Danneskiold-Samsøe, B., Dincer, F., Kosek, E., Longley, K., McCarthy, G. M., Perrot, S., Puszczewich, M., Sarzi-Puttini,P., Silman, A., Späth, M., Choy, E. H. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis. 2008, 67, 536-541.
40. Buskila, D., Sanzi-Puttini, P. Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind

autoimmunity. IMAJ, 2008, 10, 77-78.
41. Campbell, S. M., Clarks, S., Tindall, E. A. Forehand, M. E., Bennett, R. M., Clinical characteristic of fibrositis. A Blindet controlled study of symptoms and tender points. Arthritis Rheum. 1983, 26, 817-824.
42. Carette, S,, Bell, M. J., Reynolds, W. J. Comparison of amitryptiline, cyclobenzaprine and placebo in the treatement of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. Arthritis Rheum. 1994, 37, 32-40.
43. Carette, S., Mc Cain, G. A., Bell, D. A. Evaluation of amitriptyline in primary fibromyalgia. A double-blind, placebo-controlled study. Arth Rheum. 1986, 29, 665-669.
44. Carville S. F., Arendt-Nielsen S., Bliddal H., Blotman F., Branco J. C., Buskila D, Da Silva J. A. P., Danneskiold-Samsøe B., Dincer F., Henriksson C., Henriksson K. G., Kosek E., Longley K., McCarthy G. M., Perrot S., Puszczewicz M., Sarzi-Puttini P., Silman A., Späth M., Choy E. H. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome**.** Ann Rheum Dis, Published Online First: 20 July 2007; 67: 536-541
45. Chardran, A., Schaefer, C., Ryan, K., McNet, M., Zlateva, G. J. The comparative economic burden of mild, moderate and severe fibromyalgia. Result from the retrospective chart review and cross-sectional survey of working-Age US Adults Manag care Pham. 2012, 18, 6, 415-426.
46. Ciapparelli, A., Bazzichi, L., Consoli, G., Marazziti, D., Dell'Osso C. M. et al. The impact of psychiatric comorbidity on health-related quality of life in women with fibromyalgia. Clin Neuropsych. 2008, 5, 217-224.
47. Clark, S., Tindall, E., Bennett, R. M. A double-blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. J Rheumatol. 1985, 12, 980-983.
48. Cedraschi, C., Desmeules, J., Rapiti, E. et al. Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. Ann Rheum Dis, 2004, 63, 290-296.
49 . Corbett A. et al. 75 years of opioid research. Br J Pharmacol., 2006
50. Crauw D. J. Pain management: fibromyalgia drusg are'as good as it gets'in chronic pain. Nat Rev Rheumatol 2010, 6, 439-440.
51. Davis M. C., Zautra A. J., Reich J. W. Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibramyalgia and osteoarthritis. Ann Behav Med 2001; 13 (3), 215-226.
52. Dauvilliers, J., Touchon, J. Le sommeil du fibromyalgiques:revue des donees cliniques et polygraphiques. Neurophysiol Clin, 2001, 31, 18-33.

53. Demirbag, C., Ogusonzul, F. Effect of education and exersice of pain, depression and quality of life in patients with Fibromyalgia. Health Med, 2012, 6, 961 – 970.

54. De Tommaso, M., Guido, M., Libro, G., Sciruicchio, V., Puca, F. Zolmitriptan reverses blink reflex changes induced during the migraine attack in humans. Neurosci Lett, 2000, 289(1), 57-60.

55. Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., Di Piero, V., Schoenen, J. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? Brain, 2007, 130(Pt 3), 765-770.

56. Dobkin, P., L., Abrahamowicz, M., Fizcharles, M., A. Maintenance of exercises in women with fibromyalgia. Arthritis Care Res, 2005, 53, 724-731.

57. Donmez, A. Fibromyalgia syndrome, MSS and common chronic pain. Okuayanus publishing, Istanbul. 2000, Oral E. T. Yesincbursa Editors.

58. Drewes, A., M., Andreasen, A., Jennum, P. et al. Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. Scand J Rheumatol. 1991, 20, 288-293.

59. Ebinger F. Exteroceptive suppression of masseter muscle activity in juvenile migraineurs. Cephalalgia, 2006, 26(6), 722-730.

60. Eisinger, J. Fibromyalgie& non-entite ou agent double? Rev Med Int. 2001, 22, 809-811.

61. Eisinger, J., Marsan, E., Mecstron, K., Zacarian, H., Roussel, P. Les fibromyalgies. Hypoteses physiopathologiques. Reflexions Rhum. 2002, 51, 8-9.

62. Eisinger, J., Dupond, J. L., Corrone, D. J., Anomalies de la glycolyse ou cours des fibromyalgies. Etude biologyque et therapeutique. Lyon med. 1996, 32, 2180-2181.

63. E Nord - 1991 Health Policy. 1991 Jun;18(1):25-36. EuroQol: health-related quality of life measurement. Valuations of health states by the general public in Norway. Nord E

64. Ellrich, J. Trigeminal nociceptive reflexes. Mov Disord 2002. 17 suppl. 2, 41-44.

65. Epstein S. A., Kay, G. Psychiatric disorder in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. Psychosomatics 1999, 40, 57-63.

66. Farber, L., Stratz, Th., Bruckle, W. et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia, a highly selective and competitive 5HT 3 receptor antagonist. German fibromyalgia study group. Scand J Rheumatol. Suppl. 2000, 113, 49-54.

67. Ferraccioli, G., Cavalieri, F., Salaffi, F. et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissu chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain) (editorial). J Rheumatol. 1990, 17, 869-872.

68. Fitzcharles MA[1], Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, Ko G, Moulin DE, Panopalis P, Proulx J, Shir Y;National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. Pain res manag, 2013, 18(3), 119-126.

69. Franco, MD, Guzzo, M.P., Spinelli, F.R., Atzeni, F., Sarzi- Puttini. Pain and systemic lupus erythematosus. Reumatismo, 2014, 66 (1), 33-38

70. Friedman, AW., Tewi, MB., Ahn C., Mc Gwin G. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: prevalence and correlated of fibromyalgia. Lupus, 2003; 12. 274-279.

71. Fye K. H., Whiting O'Keefe et al. Absence of abnormal Epstein-Barr virus serologic findings in patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1988. 31, 1455-1456.

72. Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., Komaroff, A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med. 1994, 121, 953-959.

73. Gerdreau, R. M. et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. J Rheumatol. 2005, 32, 1975-1985.

74. Gheita TA, El Rabbat SM and Mahmoud NK. Fibromyalgia and rheumatic diseases. Fibromyalgia Open Access, 2017, 2:1, Mini Review, OMNICS International

75. Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, H. M. et al. Altered pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. Pain. 1994, 58, 185-193.

76. Goldenberg, D.,L. Fibromyalgia. In:Klippel, J, H., Dieppe, P. A. Eds Rheumatology. Mosby, London. 1994, 5, 16, 1-12.

77. Goldenberg, D., L. Fibromyalgia syndrome: an emerging but cotroversal condition. JAMA. 1987, 257, 2781-2787.

78. Goldenberg, D. L., Felson, D. T., Denerman, H. A randomized, controlled trial of amytriptyline and naproxen in the treatement of patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1986, 29, 1371-1377.

79. Gowans, S. E, deHueck, A., Voss, S. et al. Effects of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2001, 45, 519-529.

80. Gowans, S. E., deHueck, A., Voss, S. et al. Six-month and one-year follow up of 23

weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. Arthritis Care Res. 2004, 51, 890-898.

81. Grace, E. Ahn, Rosalind Ramsey – Goldman. Fatigue in systemic lupus erhythematosus. Int J Clin Rheumatol, 2012, 7 (2), 217-227.

82. Graven-Nielsen, T., Aspegren Kendall, S., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., Sörensen, J., Johnson, A., Gerdle, B., Arendt-Nielsen, L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. Pain. 2000, 85, 483-491.

83. Gupta, A., Silman, A. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. Arthrits research and therapy, 2004, 6, 98-106

84. Gür A., Karakos M., Nas K., Cevik, R, Denli A. Et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. The Journal of Rheumatology. 2002b; 29:358-361

85. Julia Riley et all. Oxycodone – a review of its use in the management of pain, Current Medical Research and Opinion, Vol 24, No 1, 2008, 175 – 192

86. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A (2014) Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. Rheumatol Int 34: 1275-1280.

87. Haliloglu S, Ekinci B, Uzkeser H, Sevimli H, Carlioglu A, Macit PM. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: prevalence and relationship with disease activity. Clin Rheumatol. 2017 Feb 7.

88. Handa, R., Aggarwal, P., Wali, JP., Wig, N., Dwivedi, SN. Fibromyalgia in Indian patients with SLE. Lupus 1998, 7, 475-478.

89. Hannonen, P., Malminiemi, K., Yli-Kerttula, U., Isomeri R., Roponen, P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptiline in the treatement of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. British J of Rheum. 1998, 37, 1279-1286.

90. Haron, L. A., Bradley, L. A., Alarcon, G. S. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-sseking behavior rather than to illness, Arthritis Rheum. 1996, 39, 436-445.

91. Hauser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficasy and harms of duloxetine, milnacipran and pregabalin in fibromyalgia syndrome. J Pain 2010, 11, 505 -521

91. Hays, R. D., & Stewart, A. L. (1992). Sleep measures. In A. L. Stewart & J. E. Ware (eds.), Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach (pp.

235-259), Durham, NC: Duke University Press.
93. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. Cephalalgia , 2003, 24 (Suppl.1), 1-136.
94. Hermann, D. J. Know the memory. The use of questionare to assess and study memory. Psychol Bull. 1982, 92, 434-452.
95. Heymann R., Paiva E, Martinez, J. E, Helfenstein M., Rezende M., Provenza J. R, Ranzolin A., Renato de Assiss M., Feldman D et al. New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. Rev Bras reumatol. , 2017, 57 (S2) S467-S476.
96. Holmes, G. P., Kaplan, J. E., Gantz, M. M., Komaroff, A. L., Schonberger, L. B., Straus, S. E., Jones, J. F., Dubois, R. E. Cunningham Rundles., Pahwa, S. et al. Cronic fatigue syndrome:a working case definition. Ann Intern Med. 1988, 108, 3, 387-389.
97. Houvenagel, E. La Fibromyalgie:concepts pathogeniques. Rev Rhum. 1998, 60, 223-228.
98. Houvenagel, E., Forzy, G., Leloire, O. et al. Les monoamines du liquide cephalo-rachidien dans la fibromyalgia primitive. Rev Rhum. 1990, 57, 21-23.
99. Interne Beetham, P. Diagnosis and management of fibrositis syndrome and psyhogenic rheumatism. Med Clin North Am. 1979; 63: 433-439.
100. Johannson, G., Risberg, J., Rosenhall, U. et al. Cerebral dysfunction in fibromyalgia: evidence from regional cerebral blood flow measurement, otoneurological tests and cerebrospinal fluid analysis. Acta Psyc Scand. 1995, 91, 86-94.
101. Jurell, K. C., Zanetos, M. A., Orsinelli, A. et al. A study of thyroid function and symptoms. J Musculoskel Pain. 1996, 4(3), 49-60.
102. Kadim E, Daoud M и Mohammed H. Alosami. The role of Interleukin-8 in Patients with Primary Fibromyalgia. The Iraqi Postgraduate Medical Journal, 2011, 3, 347-351
103. Katsarava, Z., Giffin, N., Diener, H., Kaube, H. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine--evidence for increased excitability of trigeminal nociception. Cephalalgia, 2003, 23(8), 814-819.
104. Kirmayer, L. J., Robbins, J. M., Kapusta, M. A. Somatisation and depression in fibromyalgia syndrome. Am J Psych. 1988, 145, 950-954.
105 Klein, R., Berg, P. 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, 21-26.

106. Kleinman N., Harnett J., Lynch W., Kaplan-Machlis B., Silverman S. L. Burden of fibromyalgia and comparisons with osteoarthiritis in the workforce. J Occup Environ Med 2009; 51 (12): 1384-1393.

107. Knezevic NN, Tverbohleb T, Knezevic I, Candido KD. The role of genetic polymorphisms in chronic pain patients. Int J mol sci, 2018, 18 (6).

108. Knipping, A. Clinic of rheumatology. Friesland. 1995.

109. Knupp, L. B., La Rocca, N. G., Scheinberg, L. C. The fatugue severity scale, Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989, 46, 1121-1123.

110. Kofler, M. Halder, W. Alterations in excitatory and inhibitory brainstem interneuronal circuits in fibromyalgia:Evidence of brainstem dysfunction. Clin Neurophysiol., 2013, 1388.

111. Komaroff, A. L., Fagioli, L., Geiger, A. M., Doolittle, T. H., Lee, J., Kornish, R. J., Gleit, M. A., Guerriero, R. T. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. Am J Med. 1996, 100, 1, 56-64.

112. Korsakova S.S. Baclosan Russian Analysis View Zh Nevrol Psikhiatr Im 2009, 109, 8, 68

113. Kosek, E., Ekholm, J., Hansson, P. Sensory disfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenetic mechanism. Pain. 1996, 68, 357-393.

114. Kosharskyy, B., Almonte, W., Shaparin, N., Pappagallo, M., Smith, H. Intravenous infusions in chronic pain management. Pain Physicians. 2013, 16, 231-249

115. Kratz A.L., Davis M. C., Zautra A.J. Pain acceptance moderates the relation between pain and negative affect in female osteoarthritis and fibromyalfia patients. Ann Behav Med 2007; 33(3) 291-301.

116. Levine, P. H., Snow, P. G., Ranum, B. A., Paul, C., Holmes, M. J. Epidemic neuromyasthenia and cronic fatigue syndrome in West Ontario, New Zealand. A 10-year follow-up. Arch Intern Med. 1997, 157 (7), 750-754.

117 . Luiza A. P. Kasemodel de Araujo, Paliares I. C., Novo, N. F. Et al. The association of fibromyalgia and systemic lupus erythematosus change the presentation and severity of both diseases? Rv bras Rheumatol, 2015, 55 (1) 37-4214.

118. Lynn, S. J., Rhene, J. W. Dissociation. New York. Guilford Press. 1994.

119. Macfarlane G. J., Kronisch C., Dean L. E., Atzeni F., Häuser W., Fluß E., Choy E., Kosek E., Amris K., Branco J., Dincer F., Leino-Arjas P., Longley K., McCarthy G. M., S

Makri S., Perrot S., Sarzi-Puttini P., Taylor A., Jones G. T. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia**.** Ann Rheum Dis doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724. Published Online First 4 July 2016

120. Marchione V. Fibromyalgia pain and osteoarthritis linked in how brain experiences chronic pain, 2016, 5

121. Marks R. Sleep disturbances, stress, obesity and osteoarthritis. EC ortopedics 9.6 (2008) 356-367.

122. McHorney CA, Ware JE, Lu JFR, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36®): III. tests of data quality, scaling assumptions and reliability across diverse patient groups. Med Care1994; 32(4):40-66.

123. Mease, P., Arnold, L.M., Bennett, R., Boonen, A., Buskila, D., Carville, S. Fibromyalgia syndrome. The journal of rheumatology, 2007, 34:1415-1425

124. Mease P, Bushkila D, Sarzi-Puttini P. The fibromyalgia conundrum. Clin Exp Rheumatol 2009; 27:S2-S4.

125. Mendieta, D, De la Cruz-Aguilera, D. L., Barrera-Villalpando, M. I. Et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. Journal of neuroimmunology 290 (2016), 22-25

126. Menzies, V., Lyon, D. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. Biol Res Nurs. 2010, 11(4), 387-394),

127. Middleton Jackie E. Mcfarlin et al. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 37 (8), 1181-1188. 8 1994.

128. Mikkelson, M., Latikka, P., Kautiaine, H. et al. Muscle and bone pressure threshold and pain tolerance in fibromyalgia patients and controls. Arch Phys Med Rehabil. 1992, 27, 303-347.

129. Mobini M., Mohammadpour R., Tahmasbi B., Karimi T. Cost somparison of illness in patient with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia syndrome. Rheumatology research journal. 2017, 2, 65-70.

130. Moldofsky, H., Scarisbrick, P. et al. Musculoskeletal symptoms and and non REM sleep disturbance in patients with fibrositis syndrome and healthy subjets. Psychosom Med. 1975, 37, 341-351.

131. Moldofsky, H. Sleep and fibrositis syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 1989a, 15, 91-103.

132. Morales-Etchegaray I. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Mexican Lupus patients using the LupusQol. Plos one. Open access 12(1):e0170209.doi:10.1371/journal.pone

133. Nampiaparampil, D., Shmerling, R. A review of Fibromyalgia. The American J of manag care. 2004, 1, 794-800.

134. Nardone, R., Tezzon, F. Short latency trigemino-sternocleidomastoid response in patients with migraine. J Neurol., 2003, 250(6), 725-732.

135. Nardone, R., Tezzon, F. The trigemino-cervical reflex in tension-type headache. Eur J Neurol, 2003, 10(3), 307-312.

136. Neeck, G., Riedel, W., Thyroid function in patient with fibromyalgia syndrome. J Rheumatol. 1992, 19, 1120-1122

137. Noppers, I., Niesters, M., Swartjes, M., Bauer, M., Aarts, L., Geleijnse, N., Mooren, R., Dahan, A., Sarton, E. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: A randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. Eur J Pain. 2011, 15, 942-949.

138. Ozcetin A., Ataogiu S., Kocer E., Yazici S., Yildiz O., Ataoglul A., Icmeli C. Effects of depression and anxiety on quality of life of patients with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis and fibromyalgia syndrome. West Indian Med J 2007, 56 (2) 122-129.

139. Pontefract A., Fisk, J. D., Ritvo ,P. G. The impact of fatigue in patient with multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1994, 21, 9-14.

140. Poskanzer, D. C., Henderson, D. A., Knuknle, C. et al. Epidemic neuromyasthenia: an outbreak in Punta Gorda, Florida. N Engl J Med. 1957, 257, 356.

141. Quijada- Carrera, J., Valenzuela-Castano, A. et al. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. Pain. 1996, 65, 221-225.

142. Ref Type: report PharmaCom Group. Fibromyalgia in Primary Care: What you need to Know Now! Practical Application for Patient Care. Teleconference/ Webinar Series. Evaluation, Practice Change, and Outcomes Report. 2010

143. Ref Type: report PharmaCom Group. Fibromyalgia Needs Assessment. Understanding Fibromyalgia & Improving Care. 2010 Patient Survey. Result report. 2010

144. Richards, M., Scott, D. L. Prescribed exercice in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. BMJ. 2002, 325, 185-189.

145. Rodriguez-Pinto, I., Agmon-Levin, N., Howard, A., Shoenfeld, Y. Fibromyalgia and cytokines. Immunol. Lett. 161 (2), 200-203

146. Ropper, A. H., Brown, R. H. Pain. In: Adams and Victors Principles of Neurology-8th ed. New York: McGraw-Hill Inc. 2005, 111-128.

147. Russell IJ, Croford LJ, Leon T et al. The eefcts of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome. Sleep Med. 2009, 10:604-610

148. Russel, I. Y., Kamin, M., Sager, D. Efficacy of ultram/tramadol hydrochloride treatement of fibromyalgia syndrome: preliminary analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study /abstract/. Arthritis rheum. 1997, 40, S 117.

149. Russel, I. J., Michaelek, J. E., Xiao, Y. et al. Therapy with a central α_2-adrenergic agonist (tizanidine) decreases cerebrospinal fluid substance P, and may reduce serum hyaluronic acid as it improves the symptoms of the fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum. 2002, 46, (supplement 9): S 614.

150. Russell, I. J. Fibromyalgia syndrome: approach to Management. CNS Spectr. 2008, 13, 3 (Suppl.5), 27-33.

151. Russel I. J., Vaeroy, H., Javors, M., Nyberg, F. Cerebrospinal fluid biogenic amino-metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992, 35, 550-556.

152. Sabariero C., Brach Mm Stucki G. Determinants of major direct medical cost categories among patients with osteoporosis, osteoarthritis, back pain or fibromyalgia undergoing outpatient rehabilitation. J Rehabil Med 2011; 43 (8): 703-708.

153. Salemi, S., Rethage, J., Wollina et al. Detection of IL-1β, IL-6 and tumor necrosis factor α in scin of patients with fibromyalgia. J Reumatol. 2003, 30,146-150.

154. Sand, T. and Zwart, J.A. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache. Cephalalgia, 1994, 14, 447-450.

155. Sayar, K., Aksu, G., Ak, I., Tosun, M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia, Ann Pharmacotherap. 2003, 37, 1561-1565.

156. Schepelmann K, Dannhausen M, Kötter I, Schabet M, Dichgans J Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in patients with fibromyalgia, tension-type headache, and normal controls. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998 Sep;107(3):196-9

157. Schoenen, J., Jamart, B., Gerard, P., Lenarduzzi, P., Delwaide, P.J. Exteroceptive

suppression of temporalis activity in chronic headache. Neurology, 1987, 37, 1834-1836.
158. Schwob, M. La Douleur. Dominos Flammarion. Paris, 1994.
159. Serrao, M., Perrotta, A., Bartolo, M. Enhanced recovery cycle of trigemino-cervical-spinal reflexes in migraine during the pain-free period. Headache, 2005, 45(8), 1061-1068
160. Smart, P., Waylonis, G., Hackshaw. Immunologic profile of patients with fibromyalgia. American J Phys Med Rehab. 1997, 76, 231-234.
161. Spiegel, D. Trauma, dissociation and memory. Annual New York Academy of Science. 1997, 521, 225-237.
162. Srinivas, G., Clauw D. Drugs of today. The management of fibromyalgia. 2004, 40(6), 539-554.
163. Staud, R. The Abnormal Central pain processing mechanism in patients with fibromyalgia. Fibromyalgia Frontiers. 2002, 10, 3, 18.
164. Suk JH, Lee JH, Kim JM. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgia. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012 Jul;120(7):401-4.
165. Taiminen T, Jääskeläinen S, Ilonen T, Meyer H, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen KM, Wallenius E, Kaljonen A, Salokangas RK. Habituation of the blink reflex in first-episode schizophrenia, psychotic depression and non-psychotic depression. Schizophr Res. 2000 Jul 7;44(1):69-79
166. Teodoro T, Edwards MJ, Isaacs JD. A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: a systematic review. J neurol neurosurg Psych, 7 may 2018.
167. Thomas, E., Blotman, F. Prise en charge de la fibromyalgie. Refl Rhum. 2002, 9-14.
168. Thorsten, G., Daniel, J., Masilo, A. B., Dawid, A. The effect of depression and depressive symptomatology on functional MRI of pain processing in patient with fibromyalgia. Chronic pain and fatigue research group. University of Michigan health system. Arthritis News. presentation 527.
169. Turk, D. C., Robinon, J. P., Burwinkle, T. Prevalence of fear of pain and activity in patient with fibromyalgia syndrome. J Pain. 2004, 5, 483-490.
170. Üçeyler, N., Valenza R., Stock M., Scedel, R., Sprotte, G., Sommer, C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. Arthritis Rheum, 2006; 54:2656-2664
171. Vaeroy, H., Helle, R., Forre, O. Elevated CSF level substance P and High incidence of

Raynaud phenomenon in patient with fibromyalgia: new feature for diagnosis. Pain. 1988a, 32, 21-26.

172. Valencia-Flores, M., Cardiel, M.H., Santiago, V., Resndiz, M., Castano, VA., Negrete, O. Prevalence and factors associated with fibromyalgia in Mexican patients with SLE. Lupus, 2004, 13, 4-10.

173. Valim, V., Oliveira, L., Suda, A. et al. Aerobic fitness in fibromyalgia. J Rheumatol. 2003, 30, 1060-1069.

174. Van Denderen J. C., Boersma, J. W., Hollander, A. P. Physiological effects of exhaustive physical exescise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): Is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? Scand J Rheumatol. 1992; 21:35- 37.

175. Vitton, O., Gendreau, M., Gendreau, J., Kranzler, J., Rao, G. A double blind placebo-controlled trialof milnacipran in the treatment of fibromyalgia. Human psychopharmacology. 2004, 19, S27-S35.

176. Wallace, D.J., Bowman, R.L.,Wormsley, S.B., Peter, J.B. Cytokines and immune regulation in patients with fibrositis. Arthritis and rheumatism. 1989, 32, 1334-1335

177. Wallace, D.J., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., Weisman, M.H. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: A hypothesis and pilot study. Rheumatology (Oxford, England), 2001, 40, 743-749

178. Wang W, Fu X, Wang Y. Temporalis exteroceptive suppression in generalized anxiety disorder and major depression. Psychiatry Res. 2000 Oct 30;96(2):149-55

179. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36® Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute, 1993.

180. Webster, J. I., Toneli, L., Sternberg, E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. Annual Review of immunology. 2002, 20, 125-163)

181. Weinberg S., Gandhi N., Arora S., Sequeira W., Sengupta M., Block J., Jolly M. Body image in lupus: Is it disease activity, physical function, depression, pain, fatigue, sleep, fibromyalgia or stress? Int J Clin Rheumatol, 2018, 13, 250-257.

182. Williams DA, Kratz AL. Patient-Reported Outcomes and Fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 2016 May;42(2):317-32. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.009. Epub 2016 Mar 17.

183. Wolfe F. Primary and secondary fibromyalgia are the same: The universality of polysymptomatic distress. The journal of rheum, 2018, 7, 1

184. Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D. et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in FM. Arthr Rheum 1997, 40, 1560-70.

185. Wolfe F, Crauw DJ, Fitzcharles MA et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010, 62:600-610.

186. Wolfe F, Clauw D. J., FitzCharles M. A., Goldenerberg D., Häuser W., Katz R.Russell I. J., Mease F. J., Russell A. and Walitt B., DC Meeting: 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria article, which appeared in Volume 46, Issue 3 of the Seminars in Arthritis and Rheumatism journal. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting

187. Wolfe, F. Development of criteria for the diagnosis of fibrositis. Am J Med. 1986, 81(suppl 3A), 99-106.

188. Wolfe, F. Fibromyalgia: The clinical syndrome. Rheum.Dis Clin North Am. 1989, 15, 1-18.

189. Wolfe, F, Michaud K, Tracy Li, Katz R. EQ-5D and SF36 Quality of life Measures in Systemich lupus erhythematosus: comparisons with Rheumatoid arthritis, Noninflammatory Rheumatic disorders, and Fibromyalgia. The Journal of Rheumatology, 2010, 37:2

190. Wolfe, F., Graciela S. Alarcón, John Goldman, Eliza F. Chakravarty, Robert S. Katz, Elizabeth W. Karlson, Kaleb Michaud, Ph.D Fibromyalgia, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and the Evaluation of SLE Activity J Rheumatol, 1997, 24; 2145-2148.

191. Wolfe F. New American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: a twenty-year journey. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010, 62:583-584.

192. Wolfe F., Petri M., Alarcon Gs, Goldman, J. Chakravatry, EF. Katz, RS. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE) and evaluation of SLE activity. J. Rheumatol., 2009, 36, 82-88

193. Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B. et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990, 33, 160-172.

194. Xiao et al. Elevated serum high- sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome petients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. Rheumatol.int, 2013, 33 (5), 1259-12649.

195. Yacizi, K. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with back and neck pain. Clinical psychiatry. Yacizi. 2003, 6, 95-101, 2012.

196. Yilmaz H., Karaca G, Demir Polat H., Akkurt H. Comparison between depression levels of women with knee osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia syndrome: a controlled study. Turk J Phys med rehab. 2015, 61, 197-202.

197. Yunus, M. B., Masi, A. T., Aldag, J. C. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind placebo controlled trial. J Rheumatol. 1989, 16, 527-532.

198. Yunus, M. B., Dailey, J. W., Masi, A. T., Jobe, C. Plasma tryptophan and aminoacids in primary fibromyalgia& A cotrolled study. J Rheumatol. 1992a, 19, 90-94.

199. Yunus, M. B., Young, C. S., Saeed, S. A. et al. Positron Emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. Arthritis Care Res. 2004, 597.

200. Yürüten B, Ozerbil OM. Trigeminocervical reflex in fibromyalgia patients. Arch Phys Med Rehabil. 2003 Jul;84(7):1087-9.

201. Zaid S. Al – Rawi, Hisham Abdul-Jaleem Badran, Faiq I. Gorial. Fibromyalgia syndrom among Iraqi Patients with Systemic Lupus Erhytematosus: a case conrtol study. IOSR-JDMS, 2015, 14, 4, 93-96

202. Zautra A, Fasman R, Parish B, Davis M. Daily Fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. Pain 128 (2007), 128-135.

203. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand, 1983,67, (6), 361-370

204. Zijlstra, T. R., Barendregt, P. J., Van de Laar, M. A. Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arthritis Rheum. 2002, 46 (supplement 9) : S105, 1, 513-516.

205. Zung, WW (1965) A self-rating depression scale. Arch Gen Psychiatry 12, 63-70.

206. Zwart, J., Sand, T. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. Headache. 1995, 35, 338-343.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Научни публикации в български научни списания и сборници и научни публикации в чуждестранни списания на английски език с импакт-фактор

1. V. Reshkova, R. Rashkov. Osteoarthritis and fibromyalgia. Balneologia, 38, No2, 2012, 35-40.**2.**

2. В. Решкова, Р. Рашков. Болезнени точки и тяхната корелация с придружаващите клинични оплаквания при фибромиалгия. Ревматология. год. XXI, 2013, 4, 38-42**. 60/2=30 т.**

3. В. Решкова. Фибромиалгия. Лекарска практика, 2014, 1, 3-7.

4. В. Решкова. Главоболие при болни с фибромиалгия. Cephalgia. 16;1; 2014; 8-12. **30 т.**

5. В. Решкова. Клинични симптоми и зависимости между тях при фибромиалгия. Cephalgia. 16;1; 2014; 22-26. **30 т.**

6. В. Решкова. Умора при болни с фибромиалгия. Cephalgia. 16;1; 2014; 27-32. **30 т.**

7. В. Решкова. Нарушения в съня при болни с фибромиалгия. Cephalgia. 16; 2; 2014;19-23. **30 т.**

8. В. Решкова. Венозно приложение на медикаменти за лечение на хроничната болка. Cephalgia. 16; 2; 2014;50-59. **30 т.**

9. В. Решкова. Лечение на болката в ревматологията. Медикарт, Тод. IX, 2015, 6, 41-44 **30 т.**

10. В. Решкова, Здр. Каменов, Ант. Гатева, Ад. Цакова, Зл. Коларов, Р. Рашков. Възпаление и тиреоиден автоимунитет при болни с фибромиалгия. Cephalgia. 2017, 19; 2; 8-14. **5 т.**

11. В. Решкова, Р. Рашков, Ив. Миланов. Клинични прояви при болни с първична и вторична фибромиалгия. Cephalgia. 2018, 20; 1; 16-24**. 10 т.**

12. В. Решкова. Хронична болка и страдание. Мединфо, 2018, 6, 24-26. **30 т.**

13. В. Решкова. Клинични характеристики при първична и вторична фибромиалгия. Мединфо, 2019, 5, 84-88. **30 т.**

14. V. Reshkova, R. Rashkov. Most dynamic tender points in fibromyalgia patients under treatment. Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, 65, No9, 2012, 1289-1296. **(IF_{2012}- 0,211)** 120/2= 60 + 40 т. = **100 т.**

15. V. Reshkova, R. Rashkov. Evaluation of pain and accompanying clinical manifestation in fibromyalgia patients under treatment with different medication group. Comptes Rendus de

l'Academie Bulgare des Sciences, 65, No12, 2012, 1745-1750. **(IF_{2012}- 0,211)** 120/2= 60 + 40 т. = **100 т.**

16. V. Reshkova, D. Kalinova, R. Rashkov. Clinical cource of drug-induced lupus and immunological profil of patients. Biotechnology&Biotechnol. Eq., 2013, 27(6), 4294-4296. **(IF_{2013}- 0,379)** 120/3= 40 + 40 т. = **80 т.**

17. V. Reshkova, D. Bogdanova, I. Milanov. Neurophysiological findings in chronic pain syndromes. Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, приета за печат с протокол 6 / 26. 06. 2018 **(IF_{2017}- 0,27)** 120/3= 40 + 40 т. = **80 т.**

18. V. Reshkova, R. Rashkov, A. Gateva, Z. Kamenov, I. Milanov. Clinical correlation between hormonal status and autonomic nervous system function in patient with fibromyalgia" **Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences**, приета за печат с протокол 3 / 26. 03. 2019 **)** **(IF_{2017}- 0,27)** 120/3= 24 + 40 т. = **64 т.**

II. Участия в научни конгреси, конференции и симпозиуми в България

1. В. Решкова. Клинична картина при фибромиалгия – собствен опит. Българо-руски симпозиум с международно участие, Правец, 10-12 април 2014, Сборник резюмета, 15-16.

2. В. Решкова. Болезнени точки при фибромиалгия. Българо-руски симпозиум с международно участие, Правец, 10-12 април 2014, Сборник резюмета, P14, 45-46.

3. В. Решкова. Лечение на болката при фибромиалгия. Национална конференция по болка. Пловдив, 11-13. 12. 2015.

4. В. Решкова. Хронични болкови синдроми. Национална конференция по болка. Пловдив, 11-13. 12. 2015.

5. В. Решкова, Р. Рашков, З. Коларов, Д. Калинова, А. Гатева, З. Каменов. Клинична корелация между хормоналния статус, функцията на автономната нервна система и клиничната картина при фибромиалгия. Пета юбилейна национална конференция по остеопороза и остеоартроза., 24-26 ноември 2016 година, хотел Регнум, г. Банско. Сборник с резюмета, 27-28 станица.

6. В. Решкова, З. Коларов, Р. Рашков. Качество на живот и прояви на фибромиалгия при болни с други ревматични болести. Пета юбилейна национална конференция по остеопороза и остеоартроза., 24-26 ноември 2016 година, хотел Регнум, г. Банско. Сборник с резюмета, 28-29 станица.

7. В. Решкова. Клинични прояви на фибромиалгия при болни с ревматични болести. Национален конгрес по ревматология, Правец, 31. 05. – 03. 06. 2018. Ревматология. год. XXVI, 2018, 2, 12.

8. В. Решкова. З. Каменов, А. Гатева, А. Цакова, З. Коларов, Р. Рашков. Възпаление и тиреоиден автоимунитет при болни с фибромиалгия. Нациенолен конгрес по ревматология, Правец, 31. 05. – 03. 06. 2018. Ревматология. год. XXVI, 2018, 2, 34

9. В. Решкова. Клинично протичане на първична и вторична фибромиалгия. Национална конференция по болка. Пловдив, 06-09. 12. 2018.

III. Участия в научни конгреси, конференции и симпозиуми в чужбина

1. V. Reshkova. Diffuse pain syndromes. 5rd Trilateral meeting on osteoporosis and osteoarthritis. Thessalonici, 23. 04.-25. 04. 2014.

2. V. Reshkova, R. Rashkov, D. Kalinova. Evaluation of tender points in patients with fibromyalgia. Osteoporosis international, 2015, volume 61, suppl.1, S120-121. IOF-ECCEO15 European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis 26- 29 march 2015, P207. **(IF_{2015}- 3,455)**

3**. V. Reshkova,** R. Rashkov, D. Kalinova. Evaluation of clinical symptoms in patients with fibromyalgia. Osteoporosis international, 2015, volume 61, suppl.1, S121. IOF-ECCEO15 European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis 26-29 march 2015, P208. **(IF_{2015}- 3,455)**

4**. V. Reshkova,** R. Rashkov, I. Milanov. Trigeminal nerve reflexes in chronic pain syndromes. Journal of clinical rheumatology, 2016, volume 22, 3, 149. PANLAR 2016, Panama **(IF_{2015}- 1,245)**

5. V. Reshkova, R. Rashkov. Tender points in fibromyalgia. International Journal of Rheumatic Diseases volume 19, suppl.1, 85, 18th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR), 26-29. 09.2016, Shanghai, China APL16-1312. **(IF_{2015}- 1,914)**

6. Reshkova V, A. Gateva, R. Rashkov, Z. Kamenov. Thyroid Ststus And Fibromyalgia, Rheumatology, Abs 158, APLAR 2017 and 3rd Annual Conference of the Emirates Society for Rheumatology, October 16 - 20, 2017 Dubai World Trade Center - U.A.E. International Journal of Rheumatic Diseases, 2017**,** 20, suppl. 1, 17- 131, 45. **(IF_{2015}- 1,914)**

7. Reshkova V, D. Kalinova, R. Rashkov, Milanov, I. Neurotransmitters and antiviral antibodies against Epstein-Barr virus in fibromyalgia, Abs 159, APLAR 2017 and 3rd

Annual Conference of the Emirates Society for Rheumatology, October 16 - 20, 2017 Dubai World Trade Center - U.A.E. International Journal of Rheumatic Diseases, 2017**,** 20, suppl. 1, 17- 131, 45. **(IF_{2015}- 1,914)**

8. Reshkova V, R. Rashkov. IL17, TH17 and autoimmunity. AUTO1-0989. 11 International congress of autoimmunity, Lisbon, 18-20. 05. 2018

IV. Участие в изследователски проекти „Грант"

1. Участие в изследователски проект N 33 към Медицински университет София „Грант 2010" на тема „Оценка на зависимостта и степента на болковия праг при болни с фибромиалгия от концентрацията на невромедиатори в плазмата – серотонин, адреналин и норадреналин»

2. Участие в изследователски проект N 237 към Медицински университет София „Грант 2015" на тема „Клинична корелация между хормоналния статус, функцията на автономната нервна система и прага на болката при пациенти с фибромиалгия"

3. Участие в изследователски проект N 242 към Медицински университет София „Грант 2015" на тема „Оптимизиране имунологичната диагностика при различните форми на прогресивна системна склероза, чрез изследване на широк набор от автоантитела"

4. Участие в изследователски проект N 420 към Медицински университет София „Грант 2016" на тема Възпаление и тиреоиден автоимунитет при пациенти с фибромиалгия"