



# Фибромиалгия: современный взгляд на патогенез и терапевтические мишени

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Фибромиалгия: современный взгляд на патогенез и терапевтические мишени. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (32): 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-32-14-20

*Фибромиалгия (ФМ) – хроническое заболевание, характеризующееся распространенной скелетно-мышечной болью неизвестной этиологии в сочетании с такими симптомами, как усталость, нарушения сна, когнитивные нарушения и депрессия. На основании результатов последних исследований была выдвинута гипотеза о воспалительном и/или аутоиммунном патогенезе ФМ, которую также поддерживают эпидемиологические данные о повышенной распространенности ФМ среди женщин, аналогичной таковой при аутоиммунной патологии, и частой ее ассоциации с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями. Кроме того, ФМ нередко отмечается при постковидном синдроме, что позволяет предположить сродство этих состояний.*

**Ключевые слова:** фибромиалгия, цитокины, аутоиммунитет, воспаление, постковидный синдром, ноципластическая боль

**Ф**ибромиалгия (ФМ) – ревматическое заболевание, характеризующееся хронической диффузной скелетно-мышечной болью, а также утомляемостью, нарушениями сна, когнитивной дисфункцией, депрессией и тревожным расстройством [1, 2].

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, при ФМ боль ноцицептивная, то есть ее возникновение нельзя объяснить повреждением тканей организма или структур нервной системы. Важным отличием ноципластического болевого синдрома является наличие сопутствующей симптоматики в виде повышенной утомляемости, раздражительности и нарушений сна. Отмечается также измененная реактивность центральной нервной системы (ЦНС) на функциональные пробы. Вследствие центральной сенсibilизации и нейроморфологических изменений любые стрессорные раздражители могут приводить к расстройству болевой чувствительности и длительной гипервозбу-

димости ноцицептивной системы. Согласно разным данным, распространенность ФМ в общей популяции составляет от 1,3 до 8,0% [3]. Однако в реальной клинической практике доля страдающих ФМ достигает 14,0% [4]. При этом ФМ наблюдается преимущественно у женщин [5].

Фибромиалгия как отдельная нозологическая форма была выделена в 1990 г., когда эксперты Американской коллегии ревматологов определили ее диагностические критерии. К таковым относятся болевые ощущения при надавливании пальцами в 11 из 18 специфических чувствительных точек тела. Кроме того, согласно классификации Американской коллегии ревматологов 2016 г., ФМ представляет собой мультисистемное расстройство, одним из основных критериев которого остается наличие хронического (более трех месяцев) болевого синдрома [6]. Боль при ФМ носит изнуряющий, монотонный характер, обостряется при усталости, эмоциональном напряжении, избыточной физической нагрузке, а также при неподвижности,



охлаждении и длительном постуральном напряжении. Для ФМ свойственна диссоциация между интенсивностью боли и объективными показателями состояния больного.

Как было отмечено ранее, отличительной чертой заболевания является боль, поэтому большинство исследований было сосредоточено на патогенезе ее возникновения. Ранее развитие боли при ФМ ассоциировалось с эмоциональным стрессом и психосоциальной травмой. Однако результаты последних исследований позволяют предположить наличие иммунного компонента [7]. Так, у пациентов с ФМ и депрессией выявлена сигнатура генов, кодирующие провоспалительные пептиды, продуцируемые клетками врожденной иммунной системы, такими как дендритные клетки и нейтрофилы [8]. Повышение в периферической крови у больных ФМ содержания провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8, ИЛ-17, интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), а также различных хемокинов, ассоциировалось с большей выраженностью симптомов [9–14]. Установлена также связь ФМ с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [15–17]. Согласно данным крупного метаанализа, практически 21% пациентов с ревматоидным артритом, 13% – с аксиальным спондилоартритом и 18% – с псориатическим артритом страдают ФМ [18]. Необходимо отметить, что эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США длительное время воздерживались от одобрения применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  у пациентов с нерентгенологической формой аксиального спондилоартрита и ФМ, несмотря на признаки активного сакроилиита (по результатам магнитно-резонансной томографии или наличию HLA-B27). По мнению рабочей группы, болевой синдром в поясничном отделе позвоночника в значительной степени мог быть обусловлен ФМ. В более поздних исследованиях было доказано, что высокая активность аксиального спондилоартрита ассоциировалась с большей степенью тяжести ФМ [19, 20].

Гипотеза о наличии иммуноопосредованных путей патогенеза ФМ подкрепляется результатами ряда исследований роли как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Установлено, что в патогенезе ФМ участвуют тучные клетки. При биопсии кожи количество тучных клеток у пациентов с ФМ в три раза превышало аналогичный показатель у лиц из группы контроля [21, 22]. На экспериментальных моделях было показано, что подавление функции тучных клеток коррелировало с уменьшением болевого синдрома [23]. Тучные клетки секретируют провоспалительные цитокины, участвующие в развитии воспаления в ЦНС, такие как ИЛ-17, ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  [24]. Стимуляция толл-подобных рецепторов или высокоаффинных рецепторов иммуноглобулина Е приводит к выработке тучными клетками ИЛ-1 [25], который был обнаружен в коже пациентов с ФМ. Был сделан вывод, что ИЛ-1 играет

одну из ключевых ролей в патогенезе ФМ [26]. В более поздних исследованиях было показано, что продукция ИЛ-1 также контролируется крупными высокомолекулярными комплексами – инфламмосомами, которые ответственны за активацию системного воспалительного ответа. Полученные данные позволили предположить, что инфламмосома может стать потенциальной терапевтической мишенью при ФМ [27]. Известно также, что продукция ИЛ-1 индуцируется тучными клетками посредством распознавания инфекционных агентов толл-подобными рецепторами [28, 29]. Следовательно, тучные клетки могут индуцировать ключевые патогенетические механизмы ФМ после инфекционного триггерного события. Кроме того, тучные клетки повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера для провоспалительных агентов [30]. Клетки микроглии способны секретировать провоспалительные цитокины в головном мозге, в том числе в таламусе, вызывая хронизацию боли [31]. Таким образом, полученные данные подтверждают ключевую роль тучных клеток в развитии хронических болевых синдромов, в том числе ФМ [32].

Особый интерес может представлять влияние других клеток иммунной системы. Так, в ряде исследований была продемонстрирована роль нейтрофилов в патогенезе ноцицептивной боли [33]. При ФМ отмечалось повышение количества нейтрофилов в периферической крови. При этом нейтрофилы демонстрировали высокую хемотаксическую и антимикробную активность [34, 35]. Нейтрофилы также продуцировали провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  [36], в связи с чем предпринимались единичные попытки лечения болевого синдрома у пациентов с ФМ путем связывания ИЛ-6 моноклональным антителом (тоцилизумабом) [37].

Клетки микроглии представляют собой макрофаги, которые находятся в ЦНС. Их основной функцией является защита тканей мозга от патогенных микроорганизмов [38]. Эти клетки способны переключаться с провоспалительного фенотипа М1, ассоциированного с высвобождением ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, на противовоспалительный фенотип М2, связанный с продукцией ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-13. Переход с М1-фенотипа на М2-фенотип и, наоборот, с М2-фенотипа на М1-фенотип определяется микроокружением нейронов [39]. М1-микроглия участвует в индукции как ноцицептивной, так и ноципластической боли, в то время как М2-микроглия, напротив, оказывает ингибирующее воздействие [40]. Согласно данным N. Kucis и соавт., налтрексон, антагонист опиоидных рецепторов, ингибирует провоспалительное воздействие микроглии, модулируя переключение М1/М2 через стимуляцию толл-подобного рецептора 4, тем самым уменьшая проявления хронического болевого синдрома, возникающего в результате нейровоспаления [41]. Эти данные могут представлять особый интерес в связи с обнаружением изменения соотношения М1/М2 в пользу М1 у пациентов с ФМ [42]. Таким образом, возможность



медикаментозной модуляции M1/M2-клеток микроглии с целью уменьшения нейровоспалительной боли является перспективным. Описаны случаи успешного применения таких препаратов, как налоксон [43], инфликсимаб [44] и декстрометорфан [45].

Гипотеза об участии Т-клеточного компонента иммунной системы в патогенезе ФМ базируется на результатах экспериментов на трансгенных животных моделях. Установлено, что при стимуляции ноцицептивных рецепторов афферентные нейроны периферической нервной системы посредством Т-клеток могут секретировать ИЛ-17 [46]. Согласно данным литературы, между Т-клетками и центральной и периферической нервной системой существует перекрестное взаимодействие. Например, глутамат может индуцировать активацию Т-клеток, в то время как дофамин и другие нейротрансмиттеры способны влиять на дифференцировку Т-клеток [47]. На мышинных моделях также было показано, что при Т-клеточной деплеции уменьшается центральная тактильная сенсibilизация, например после перевязки седалищного нерва [48, 49]. Важно отметить, что гиперчувствительность к болевым раздражителям после механической травмы ассоциировалась с увеличением уровня циркулирующих CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, а более высокая распространенность этого явления у женщин позволила предположить наличие соответствующих гендерных различий. Эти данные согласуются с данными о более высокой распространенности ФМ среди женщин [50]. О роли Т-клеток в патогенезе ФМ также свидетельствует повышение в крови уровня хемокинов, участвующих в стимуляции Т-клеток путем хемотаксиса [12, 36]. При исследовании фенотипа циркулирующих Т-клеток и их цитокинового профиля показано, что Т-клетки пациентов с ФМ преимущественно относятся к Т-хелперам 1, которые вырабатывают провоспалительные цитокины, в том числе ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Следует подчеркнуть, что условия окружающей среды, в частности стресс, могут влиять на возникновение аутоиммунных процессов, однако aberrантная реакция Т-хелперов также способна индуцировать стрессовые состояния, что было убедительно доказано на экспериментальных животных моделях [51].

Полученные данные представляются неполными и разрозненными, поэтому для формирования достоверного суждения о том, являются изменения в популяциях Т-клеток причиной или следствием формирования болевого синдрома, необходимы дальнейшие исследования.

В патогенезе ФМ также изучалась роль В-клеточного звена иммунитета. К основным функциям В-клеток относятся выработка аутоантител, предъявление аутоантигенов Т-лимфоцитам и секреция цитокинов с провоспалительной активностью. Согласно данным, представленным А. Goebel и соавт. [52], в результате пассивного переноса полученных из сыворотки больных ФМ иммуноглобулинов G мышам у последних оказалось возможным индуцировать ги-

перчувствительность к болевым раздражителям путем сенсibilизации афферентных ноцицептивных нейронов, в то время как в контрольной группе животных, получивших иммуноглобулины G от здоровых доноров, аналогичный результат достигнут не был. Указанные антитела связывались с рецепторами на поверхности сателлитных глиальных клеток, нейронов, миелиновых волокон, макрофагов и эндотелиальных клеток, обнаруженных в ганглиях задних корешков. Такие же антитела были обнаружены в спинномозговых ганглиях у пациентов с ФМ. Позднее было показано, что симптомы ФМ более выражены при очень высоком титре антиспинальных ганглиозных аутоантител [53, 54]. Однако эти антитела были обнаружены не у всех пациентов с ФМ. Представленные данные в значительной степени подкрепили гипотезу об аутоиммунном патогенезе ФМ. При этом было высказано предположение, что существуют и другие, не идентифицированные к настоящему моменту времени аутоантитела, участвующие в развитии распространенных болевых синдромов [55, 56].

Инфекции рассматриваются в качестве одного из основных триггеров, запускающих цепочку реакций в патогенезе ФМ [57]. Так, в исследовании, посвященном инфекции, вызванной вирусом гепатита С, было отмечено усиление хронического болевого синдрома, а также усталости и депрессии [58]. Клинические проявления ФМ описаны у инфицированных вирусом иммунодефицита человека [59]. ФМ упоминалась и как частая сопутствующая патология при болезни Лайма. При этом антибиотикотерапия не приводила к регрессу болевого синдрома, что подкрепляет гипотезу об инициации аутоиммунного процесса [60]. Отмечена ассоциация ФМ с инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна – Барр [61], кишечными бактериями [62] и *Helicobacter pylori* [63].

Пандемия COVID-19 и постковидный синдром (ПКС) вызвали новую волну интереса к ФМ. В работе Z. Zhang и соавт. с использованием данных транскриптома крови при COVID-19 и ФМ был идентифицирован ряд генов, связанных с синтезом и регуляцией различных цитокинов, а также с развитием ФМ. Эти гены активировались после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и особенно ярко проявляли себя при ПКС. Было высказано предположение, что цитокины являются ключевым медиатором боли у пациентов с ФМ. Другие гены, идентифицированные в исследовании и связанные с постковидной ФМ, ассоциировались с синтезом лейкотриенов, активацией врожденного иммунитета и оксидоредуктивным стрессом [64, 65].

Таким образом, среди симптомов ПКС есть несколько типичных проявлений ФМ, такие как когнитивные нарушения, усталость, скелетно-мышечная боль, депрессия, тревожность и нарушения сна [66, 67]. Из-за клинического и патогенетического сходства обоих состояний данный фенотип ПКС получил название «постковидная ФМ» [68]. Гипервозбудимость



ЦНС, возникающая, в частности, во время цитокинового шторма, характеризующего тяжелую форму COVID-19, позволила предположить наличие воспалительных этиологических причин ФМ [69]. Однако ПКС встречался и у перенесших легкую форму COVID-19. Таким образом, была выдвинута гипотеза о возможной патогенетической связи ПКС с противовирусным иммунным ответом даже при легком течении COVID-19 [70]. В качестве патогенетического фактора рассматривалась митохондриальная дисфункция, характерная для пациентов с COVID-19 и ФМ и приводящая к аномальной продукции активных форм кислорода, что, вероятно, обуславливает индукцию хронического болевого синдрома [71].

Предполагаемая тесная связь между ПКС и ФМ может быть ключом к пониманию некоторых аспектов патогенеза ФМ [72].

Воспалительная теория обосновывает возможность использования при ФМ некоторых иммуносупрессивных препаратов, назначаемых при COVID-19, например тоцилизумаба или ингибиторов янус-киназ [73].

Следует отметить, что ФМ относится к труднокурабельным заболеваниям. Несмотря на существующие патогенетические подходы, эффективность лечения в целом остается весьма ограниченной, что определяет необходимость поиска новых терапевтических мишеней.

В настоящее время для лечения ФМ, как правило, применяются ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, дулоксетин и милнаципран), а также антиконвульсанты (прегабалин). Использование этих препаратов обосновано анальгетическим действием, реализующимся в ЦНС. В свете гипотезы об аутоиммунной природе ФМ интерес может представлять их противовоспалительный эффект. Так, некоторые авторы для оценки эффективности разных групп препаратов в качестве суррогатных маркеров воспаления использовали соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов и средний объем тромбоцитов [35]. В частности, F. Ege и соавт. установили, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов было значительно выше у пациентов с ФМ, чем у лиц контрольной группы [74]. Лечение дулоксетином привело к снижению этого соотношения, что указывало на эффективность данного антидепрессанта вследствие уменьшения воспаления. В исследовании P. Ellergezen и соавт. показано, что применение прегабалина у больных ФМ ассоциировалось со снижением сывороточного

уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  [75].

Результаты приведенных выше исследований косвенно указывают на воспалительные аспекты патогенеза ФМ. При этом следует принять во внимание, что эффективность оцениваемых в них групп препаратов, вероятно, не ограничивается только противовоспалительным воздействием.

Наиболее эффективными немедикаментозными методами лечения ноципластических болевых состояний признаны дозированные физические нагрузки. Согласно данным крупного метаанализа, у пациентов с ФМ, регулярно выполнявших физические упражнения, достоверно снижались скорость оседания эритроцитов и уровень ИЛ-8 [76].

Другим нефармакологическим методом лечения ФМ служит когнитивно-поведенческая терапия. Данный метод является методом выбора. Когнитивно-поведенческая терапия способствовала снижению болевого синдрома и симптомов депрессии, а также улучшению качества жизни. У пациентов, получавших ее, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не снижался, а высокий уровень провоспалительных цитокинов, в том числе хемокинов CX-10, значительно сокращался. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая хемокины CXCL8 и ИЛ-6, выявленные до начала лечения, коррелировали с неудовлетворительной эффективностью когнитивно-поведенческой терапии [77].

Таким образом, в настоящее время ФМ рассматривается как заболевание со сложным патогенезом, характеризующееся хроническим распространенным болевым синдромом. Этиология ФМ требует дальнейшего изучения, поскольку ее развитие нельзя объяснить исключительно последствиями стресса или психологической травмы. Результаты проведенных исследований указывают на участие в патогенезе ФМ врожденной и адаптивной иммунной системы. Именно поэтому необходимы дальнейшие исследования иммуноопосредованных механизмов ФМ, которые послужат основой для разработки инновационных методов лечения. ☀

#### **Конфликт интересов**

*Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.*

## **Литература**

1. Bair M.J., Krebs E.E. Fibromyalgia. Ann. Intern. Med. 2020; 172 (5): ITC33–ITC48.
2. Varrassi G., Rekasina M., Perrot S., et al. Is fibromyalgia a fashionable diagnosis or a medical mystery? Cureus. 2023; 15 (9): e44852.
3. Chinn S., Caldwell W., Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. Curr. Pain Headache Rep. 2016; 20 (4): 25.



4. Branco J.C., Bannwarth B., Failde I., et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010; 39 (6): 448–453.
5. Jones G.T., Atzeni F., Beasley M., et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (2): 568–575.
6. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Marotto D., Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (11): 645–660.
7. Mueller C., Jordan I., Jones C., et al. Abnormal immune system response in the brain of women with Fibromyalgia after experimental endotoxin challenge. *Brain Behav. Immun. Health.* 2023; 30: 100624.
8. Yao M., Wang S., Han Y., et al. Micro-inflammation related gene signatures are associated with clinical features and immune status of fibromyalgia. *J. Transl. Med.* 2023; 21 (1): 594.
9. 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. *J. Neuroimmunol.* 2016; 290: 22–25.
10. Ellergezen P., Alp A., Cavun S. Evaluation of the relationship between proinflammatory cytokine levels and clinical findings of fibromyalgia syndrome. *Iran J. Immunol.* 2021; 18 (4): 338–345.
11. Bote M.E., Garcia J.J., Hinchado M.D., Ortega E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation.* 2012; 19 (6): 343–351.
12. Imamura M., Targino R.A., Hsing W.T., et al. Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia. *Clin. Interv. Aging.* 2014; 9: 939–944.
13. Di Carlo M., Bianchi B., Salaffi F., et al. Fibromyalgia: one year in review 2024. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2024; 42 (6): 1141–1149.
14. Clauw D., Sarzi-Puttini P., Pellegrino G., et al. Is fibromyalgia an autoimmune disorder? *Autoimmun. Rev.* 2024; 23 (1): 103424.
15. Alciati A., Cirillo M., Masala I.F., et al. Differences in depression, anxiety and stress disorders between fibromyalgia associated with rheumatoid arthritis and primary fibromyalgia. *Stress Health.* 2021; 37 (2): 255–262.
16. Fitzcharles M.A., Perrot S., Hauser W. Comorbid fibromyalgia: a qualitative review of prevalence and importance. *Eur. J. Pain.* 2018; 22 (9): 1565–1576.
17. Kaplan C.M., Schrepf A., Ichescio E., et al. Association of inflammation with pronociceptive brain connections in rheumatoid arthritis patients with concomitant fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (1): 41–46.
18. Duffield S.J., Miller N., Zhao S., Goodson N.J. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57 (8): 1453–1460.
19. Macfarlane G.J., Barnish M.S., Pathan E., et al. Co-occurrence and characteristics of patients with axial spondyloarthritis who meet criteria for fibromyalgia: results from a UK National Register. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (11): 2144–2150.
20. Bello N., Etcheto A., Beal C., et al. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18: 42.
21. Blanco I., Beritze N., Arguelles M., et al. Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29 (12): 1403–1412.
22. Lucas H.J., Brauch C.M., Settas L., Theoharides T.C. Fibromyalgia – new concepts of pathogenesis and treatment. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2006; 19 (1): 5–10.
23. Vincent L., Vang D., Nguyen J., et al. Mast cell activation contributes to sickle cell pathobiology and pain in mice. *Blood.* 2013; 122 (11): 1853–1862.
24. Kenna T.J., Brown M.A. The role of IL-17-secreting mast cells in inflammatory joint disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013; 9 (6): 375–379.
25. Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol. Rev.* 2018; 282 (1): 121–150.
26. Albertoni Giraldez A.L., Salomao R., da Cunha Lea P., et al. Effect of intravenous lidocaine combined with amitriptyline on pain intensity, clinical manifestations and the concentrations of IL-1, IL-6 and IL-8 in patients with fibromyalgia: A randomized double-blind study. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016; 19 (10): 946–953.
27. Mokhemer S.A., Desouky M.K., Abdelghany A.K., Ibrahim M.F.G. Stem cells therapeutic effect in a reserpine-induced fibromyalgia rat model: a possible NLRP3 inflammasome modulation with neurogenesis promotion in the cerebral cortex. *Life Sci.* 2023; 325: 121784.
28. Conti P., Carinci F., Caraffa A., et al. Link between mast cells and bacteria: Antimicrobial defense, function and regulation by cytokines. *Med. Hypotheses.* 2017; 106: 10–14.
29. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol. Rev.* 2018; 281 (1): 8–27.
30. Ribatti D. The crucial role of mast cells in blood-brain barrier alterations. *Exp. Cell Res.* 2015; 338 (1): 119–125.
31. Blaszczyk L., Maitre M., Leste-Lasserre T., et al. Sequential alteration of microglia and astrocytes in the rat thalamus following spinal nerve ligation. *J. Neuroinflammation.* 2018; 15 (1): 349.



32. Theoharides T.C., Tsilioni I., Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (6): 639–656.
33. Cunha T.M., Verri W.A., Schivo I.R., et al. Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (4): 824–832.
34. Bote M.E., Garcia J.J., Hinchado M.D., Ortega E. Fibromyalgia: anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74524.
35. Akturk S., Buyukavci R. Evaluation of blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet distribution width as inflammatory markers in patients with fibromyalgia. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (8): 1885–1889.
36. Garcia J.J., Cidoncha A., Bote M.E., et al. Altered profile of chemokines in fibromyalgia patients. *Ann. Clin. Biochem.* 2014; 51 (Pt. 5): 576–581.
37. Tang K.T., Liao T.L., Chen Y.H., et al. Subcutaneous tocilizumab may be effective in refractory fibromyalgia patients. *Biomedicines.* 2023; 11 (7): 1774.
38. Kettenmann H., Hanisch U.K., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol. Rev.* 2011; 91 (2): 461–553.
39. Seiner Z.P., Preusse C., Golebiewska A., et al. Distribution and prognostic impact of microglia/macrophage subpopulations in gliomas *Brain Pathol.* 2019; 29 (4): 513–529.
40. Domoto R., Sekiguchi F., Tsubota M., Kawabata A. Macrophage as a peripheral pain regulator. *Cells.* 2021; 10 (8): 1881.
41. Kucic N., Racki V., Sverko R., et al. Immunometabolic modulatory role of naltrexone in BV-2 microglia cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16): 8429.
42. Sturgill J., McGee E., Menzies V. Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 938576.
43. Younger J.W., Zautra A.J., Cummins E.T. Effects of naltrexone on pain sensitivity and mood in fibromyalgia: no evidence for endogenous opioid pathophysiology. *PLoS One.* 2009; 4 (4): e5180.
44. Cordaro M., Siracusa R., D'Amico R., et al. Role of etanercept and infliximab on nociceptive changes induced by the experimental model of fibromyalgia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (11): 6139.
45. Mueller C., Ness T.J., Younger J.W. Low-dose dextromethorphan for the treatment of fibromyalgia pain: results from a longitudinal, single-blind, placebo-controlled pilot trial. *J. Pain Res.* 2021; 14: 189–200.
46. Cohen J.A., Edwards T.N., Liu A.W., et al. Cutaneous TRPV1<sup>+</sup> neurons trigger protective innate type 17 anticipatory immunity. *Cell.* 2019; 178 (4): 919–932.e14.
47. Ganor Y., Besser M., Ben-Zakay N., et al. Human T cells express a functional ionotropic glutamate receptor GluR3, and glutamate by itself triggers integrin-mediated adhesion to laminin and fibronectin and chemotactic migration. *J. Immunol.* 2003; 170 (8): 4362–4372.
48. Kobayashi Y., Kiguchi N., Fukazawa Y., et al. Macrophage-T cell interactions mediate neuropathic pain through the glucocorticoid-induced tumor necrosis factor ligand system. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (20): 12603–12613.
49. Dralean K., Maddula S., Slaiby A., et al. Phenotypic identification of spinal cord-infiltrating CD4(+) T lymphocytes in a murine model of neuropathic pain. *J. Pain Relief.* 2014; Suppl. S3: 003.
50. Sorge R.E., Mapplebeck J.C., Rosen S., et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat. Neurosci.* 2015; 18 (8): 1081–1083.
51. Fan K.Q., Li Y.Y., Wang H.L., et al. Stress-induced metabolic disorder in peripheral CD4<sup>+</sup> T cells leads to anxiety-like behavior. *Cell.* 2019; 179 (4): 864–879.e19.
52. Goebel A., Krock E., Gentry C., et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J. Clin. Invest.* 2021; 131 (13): e144201.
53. Fanton S., Menezes J., Krock E., et al. Anti-satellite glia cell IgG antibodies in fibromyalgia patients are related to symptom severity and to metabolite concentrations in thalamus and rostral anterior cingulate cortex. *Brain Behav. Immun.* 2023; 114: 371–382.
54. Krock E., Morado-Urbina C.E., Menezes J., et al. Fibromyalgia patients with elevated levels of anti-satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms. *Pain.* 2023; 164 (8): 1828–1840.
55. Goebel A., Andersson D., Shoenfeld Y. The biology of symptom-based disorders – time to act. *Autoimmun. Rev.* 2023; 22 (1): 103218.
56. Malkova A.M., Shoenfeld Y. Autoimmune autonomic nervous system imbalance and conditions: chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, silicone breast implants, COVID and post-COVID syndrome, sick building syndrome, post-orthostatic tachycardia syndrome, autoimmune diseases and autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Autoimmun. Rev.* 2023; 22 (1): 103230.
57. Jiao J., Vincent A., Cha S.S., et al. Physical trauma and infection as precipitating factors in patients with fibromyalgia. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 94 (12): 1075–1082.
58. Poynard T., Cacoub P., Ratziu V., et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat.* 2002; 9 (4): 295–303.



59. Simms R.W., Zerbini C.A., Ferrante N., et al. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am. J. Med.* 1992; 92 (4): 368–374.
60. Sigal L.H. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am. J. Med.* 1990; 88 (6): 577–581.
61. Bennett R.M., Jones J., Turk D.C., et al. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2007; 8: 27.
62. Lee Y.Y., Annamalai C., Rao S.S.C. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2017; 19 (11): 56.
63. Pellicano R., Savi L., De Martino P., et al. Helicobacter pylori and headache: a minireview. *Minerva Med.* 2007; 98 (1): 37–41.
64. Zhang Z., Zhu Z., Liu D., et al. Blood transcriptome and machine learning identified the crosstalk between COVID-19 and fibromyalgia: a preliminary study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2023; 41 (6): 1262–1274.
65. Scherlinger M., Felten R., Gallais F., et al. Refining "Long-COVID" by a prospective multimodal evaluation of patients with long-term symptoms attributed to SARS-CoV-2 infection. *Infect. Dis. Ther.* 2021; 10 (3): 1747–1763.
66. Nasserie T., Hittle M., Goodman S.N. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (5): e2111417.
67. Moghimi N., Di Napoli M., Biller J., et al. The neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2021; 21 (9): 44.
68. Ursini F., Ciaffi J., Mancarella L., et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001735.
69. Fernandez-de-Las-Penas C., Cancela-Cilleruelo I., Moro-Lopez-Menchero P., et al. Exploring the trajectory curve of long-term musculoskeletal post-COVID pain symptoms in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. *Pain.* 2023; 164 (2): 413–420.
70. Widyadharma I.P.E., Dewi P.R., Wijayanti I.A.S., Utami D.K.I. Pain related viral infections: a literature review. *Egypt J. Neurol. Psychiatr. Neurosurg.* 2020; 56 (1): 105.
71. Ajaz S., McPhail M.J., Singh K.K., et al. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021; 320 (1): C57–C65.
72. Clauw D.J., Calabrese L. Rheumatology and long COVID: lessons from the study of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* 2024; 83 (2): 136–138.
73. Agarwal A., Hunt B., Stegemann M., et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ.* 2020; 370: m3379.
74. Ege F., Isik R. A comparative assessment of the inflammatory markers in patients with fibromyalgia under duloxetine treatment. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2023; 28 (8): 161.
75. Ellergezen P., Alp A., Cavun S., et al. Pregabalin inhibits proinflammatory cytokine release in patients with fibromyalgia syndrome. *Arch Rheumatol.* 2022; 38 (2): 307–314.
76. Suso-Marti L., Nunez-Cortes R., Sanchez-Sabater A., et al. Effects of exercise-based interventions on inflammatory markers in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2024; 65: 152377.
77. Andres-Rodriguez L., Borrás X., Feliu-Soler A., et al. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): a randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav. Immun.* 2019; 80: 109–119.

## Fibromyalgia: Therapeutic Targets and Actual Points on Pathogenesis

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Eugenia S. Aronova, eugpozd@mail.ru

*Fibromyalgia (FM) is a chronic disease characterized by widespread musculoskeletal pain of unknown etiology, associated with other symptoms such as fatigue, sleep disturbances, cognitive impairment, and depression. The results of studies have provided new data based on which a hypothesis on the inflammatory and/or autoimmune pathogenesis of FM was put forward. In support of this hypothesis, epidemiological data on an increased prevalence in women, like the prevalence of autoimmune diseases, and a frequent association with immune-mediated inflammatory diseases are provided. Notable data on the significant frequency of FM occurrence in post-COVID syndrome, which suggests the affinity of these conditions.*

**Keywords:** fibromyalgia, cytokines, autoimmunity, inflammation, post-COVID syndrome, nociplastic pain