

# Ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы (анализ серии клинических случаев)

Колтакова А.Д.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>, Алексе́ева О.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Цель исследования** — описать ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы, в серии клинических случаев.

**Материал и методы.** В статье представлена серия клинических случаев — 16 пациенток (средний возраст  $61 \pm 14$  лет) с гистологически верифицированным раком молочной железы (РМЖ) и дебютом скелетно-мышечной патологии в период гормонотерапии ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан).

Приведены данные лабораторно-инструментального обследования, включая УЗИ, рентгенографию суставов, общий и иммунологический анализы крови с определением ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), СРБ и антинуклеарного фактора (АНФ). Выявляемая скелетно-мышечная патология сопоставлялась с действующими валидными классификационными и/или диагностическими критериями ревматических заболеваний.

**Результаты и обсуждение.** В 10 (63%) случаях скелетно-мышечная патология дебютировала в первые 3 мес терапии ингибиторами ароматазы и у всех пациенток была представлена воспалительными проявлениями, включая клинически значимый синовит ( $n=13$ ), теносиновит ( $n=12$ ), энтезит ( $n=5$ ), утреннюю скованность в суставах  $>30$  мин ( $n=6$ ) и боль воспалительного ритма в нижней части спины ( $n=1$ ). У 15 (94%) пациенток при УЗИ установлены признаки синовита (с усилением васкуляризации в 5 случаях), у 15 (94%) — теносиновита, у 1 (6%) — эрозий. При рентгенографии у 12 пациенток наблюдались явления остеоартрита, и у 2 — хронического эрозивного артрита. Повышение СОЭ  $>30$  мм/ч и уровня СРБ  $>5$  мг/л имелось у 6 (38%) и 7 (44%) пациенток соответственно, АНФ (Her2) в титре 1/160 обнаружен у 8 (53%) из 15 обследованных. РФ и АЦЦП не были выявлены ни в одном случае. При ревматологическом обследовании были диагностированы: ревматическая полимиалгия ( $n=1$ ), недифференцированный артрит ( $n=6$ ), псориатический артрит ( $n=1$ ), ревматоидный артрит ( $n=1$ ), рецидивирующий пролиферативный синовит коленных суставов с выраженным экссудативным компонентом ( $n=3$ ), воспалительное поражение периартикулярных тканей ( $n=4$ ).

**Заключение.** На основании полученных данных можно предположить, что артралгии, индуцированные гормонотерапией РМЖ, могут быть проявлением воспалительных заболеваний скелетно-мышечной системы. Учитывая гетерогенность проявлений скелетно-мышечной патологии у таких пациенток, для установления диагноза и проведения адекватной терапии необходимо полноценное ревматологическое обследование.

**Ключевые слова:** онкоревматология; рак молочной железы; ингибиторы ароматазы; артралгии; ревматические осложнения; скелетно-мышечная патология.

**Контакты:** Анастасия Дмитриевна Колтакова; [koltakova.a.d@gmail.com](mailto:koltakova.a.d@gmail.com)

**Для ссылки:** Колтакова АД, Ли́ла АМ, Алексе́ева ОГ. Ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы (анализ серии клинических случаев). Современная ревматология. 2023;17(1):51–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-51-57

## *Rheumatic aspects of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy (analysis of a clinical case series)*

*Koltakova A.D.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Alekseeva O.G.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;*

*<sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow*

*<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia*

**Objective:** to describe the rheumatic aspects of arthralgia associated with aromatase inhibitor therapy in a clinical case series.

**Material and methods.** The article presents a series of clinical cases — 16 patients (mean age  $61 \pm 14$  years) with histologically verified breast cancer (BC) and the onset of musculoskeletal pathology during hormone therapy with aromatase inhibitors (letrozole, anastrozole, exemestane). The laboratory and instrumental examination data, including ultrasound, joint X-rays, general and immunological blood tests with the determination of rheumatoid factor (RF), antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP), CRP and antinuclear factor (ANF) are presented. The detected musculoskeletal pathology was compared with valid classification and/or diagnostic criteria for rheumatic diseases.

**Results and discussion.** In 10 (63%) cases, musculoskeletal pathology debuted in the first 3 months of therapy with aromatase inhibitors and in all patients it was represented by inflammatory manifestations, including clinically significant synovitis ( $n=13$ ), tenosynovitis ( $n=12$ ), enthesitis ( $n=5$ ), morning stiffness in the joints  $>30$  min ( $n=6$ ) and inflammatory rhythm lower back pain ( $n=1$ ). In 15 (94%) patients, ultrasound showed signs of synovitis (with increased vascularization in 5 cases), tenosynovitis in 15 (94%), and erosions in 1 (6%). X-rays showed osteoarthritis in 12 patients, and chronic erosive arthritis in 2. Increased ESR  $>30$  mm/h and CRP level  $>5$  mg/l were present in 6 (38%) and 7 (44%) patients, respectively; ANF (Hep2) titer 1/160 was found in 8 (53%) out 15 examined patients. RF and ACCP were not detected in any case. During rheumatological examination, the following were diagnosed: polymyalgia rheumatica ( $n=1$ ), undifferentiated arthritis ( $n=6$ ), psoriatic arthritis ( $n=1$ ), rheumatoid arthritis ( $n=1$ ), recurrent proliferative synovitis of the knee joints with a pronounced exudative component ( $n=3$ ), inflammatory lesions of periarticular tissues ( $n=4$ ).

**Conclusion.** Based on the obtained data, it can be assumed that arthralgias induced by breast cancer hormone therapy may be a manifestation of inflammatory diseases of the musculoskeletal system. Given the heterogeneity of manifestations of musculoskeletal pathology in such patients, a complete rheumatological examination is necessary to establish the diagnosis and conduct adequate therapy.

**Keywords:** rheumatology-oncology; mammary cancer; aromatase inhibitors; arthralgia; rheumatic complications; musculoskeletal pathology.

**Contact:** Anastasia Dmitrievna Koltakova; koltakova.a.d@gmail.com

**For reference:** Koltakova AD, Lila AM, Alekseeva OG. Rheumatic aspects of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy (analysis of a clinical case series). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):51–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-51-57

Рак молочной железы (РМЖ) – самый распространенный вид рака в мире. По данным ВОЗ, только за 2020 г. было зарегистрировано 2,3 млн новых случаев этого заболевания [1]. Примерно две трети случаев РМЖ составляют гормоночувствительные опухоли [2], что подразумевает наличие на их клетках рецепторов, аффинных к женским половым гормонам, чаще всего к эстрогенам, активация которых играет непосредственную роль в росте и развитии новообразования. Понимание механизмов развития и биологических особенностей этого типа РМЖ привело к появлению гормонотерапии, в большинстве случаев основанной на эстрогенной депривации, что может достигаться оперативным (овариэктомия) и лекарственными методами или их комбинацией.

На современном этапе ключевую роль в терапии эстрогензависимых форм РМЖ играет лекарственная гормонотерапия. Принципы ее проведения подразумевают назначение препаратов различного механизма действия на длительный срок, в большинстве случаев на 5 лет и более [3]. Гормонотерапия увеличивает безрецидивную выживаемость пациенток, однако ассоциируется с рядом осложнений, большая часть которых представлена менопаузальными, сердечно-сосудистыми, метаболическими и скелетно-мышечными (артралгии, миалгии, остеопороз) проявлениями [4].

Особое внимание привлекает к себе развитие у этих пациенток артралгий, которые чаще всего ассоциируются с проведением терапии ингибиторами ароматазы [5]. При их применении боль в суставах возникает в 20–73% случаев, что значительно снижает качество жизни пациенток и является основной причиной преждевременного отказа от лечения [6–9].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы, на данный момент отсутствует дефиниция «артралгий, индуцированных гормонотерапией РМЖ». Не существует исследований, методология которых позволяет с высокой степенью доказательности продемонстрировать природу скелетно-мышечной боли в изучаемой популяции, а литературные источники содержат противоречивую информацию. В то же время имеются основания предполагать, что боль и скованность в суставах у этих пациенток могут быть связаны с развитием воспалительной патологии, в частности теносиновита [10–14].

Также у больных, получающих ингибиторы ароматазы, был продемонстрирован повышенный риск развития артрита, в том числе ревматоидного (РА), по сравнению с женщинами, которым проводится лечение тамоксифеном [15–17]. Кроме того, описаны случаи возникновения спондилоартрита и синдрома Шегрена [18, 19].

Учитывая ограниченные данные литературы, целью настоящего исследования явилось описание ревматических аспектов артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы, в серии клинических случаев.

**Материал и методы.** Обследовано 20 пациенток, получавших гормонотерапию ингибиторами ароматазы по поводу РМЖ и обратившихся за консультативной помощью в клинику-диагностическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им В.А. Насоновой) в связи со скелетно-мышечной болью за период 2020–2021 гг. Все пациентки были старше 18 лет и имели гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования молочной железы с экспрессией клетками опухоли рецепторов к эстрогену. Всем им проводилась противоопухолевая гормонотерапия ингибиторами ароматазы ( $n=20$ ), которые в 3 случаях назначались в комбинации с аналогами гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ). Одна пациентка также получала таргетную терапию трастузумабом.

Все больные подписали информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании и обработку персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им В.А. Насоновой.

У всех пациенток на момент включения в исследование отсутствовали данные о наличии распространенного (мета-статического) опухолевого процесса, в том числе было исключено неопластическое поражение скелета. У 1 больной наличие скелетно-мышечной боли было связано с ортопедической патологией плечелопаточной области вследствие мастэктомии и миофасциального болевого синдрома. У 3 пациенток отмечалось обострение предшествовавшего онкологической патологии заболевания: у 2 – РА и у 1 – фибромиалгии. Остальные 16 пациенток были включены в дальнейший анализ (табл. 1). У 5 из них в анамнезе был диагноз остеоартрита (ОА), который только в 1 случае имел

клинические проявления на момент начала гормонотерапии. Во всех случаях определяли степень достоверности взаимосвязи развития скелетно-мышечных проявлений с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией согласно алгоритму Наранжо [20]. Медиана длительности наблюдения составила 18 [10; 25] мес.

Для установления диагноза в зависимости от клинико-лабораторных показаний проводились следующие обследования: общий анализ крови с определением СОЭ, биохимический анализ крови, иммунологический анализ сыворотки крови с определением антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточной линии Her2 методом непрямой иммунофлуоресценции, ревматоидного фактора (РФ) методом нефелометрии, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) с помощью иммуноферментного анализа, обширного спектра антинуклеарных антител, СРБ с помощью высокочувствительного метода, выполнялись иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, УЗИ и рентгенологическое исследование пораженных суставов и околоушных слюнных желез. Также проводились патоморфологическое исследование, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), магнитно-резонансная томография, остеосцинтиграфия, биохимический анализ синовиальной жидкости и поляризационная микроскопия.

Выявляемая скелетно-мышечная патология соотносилась с действующими валидными классификационными и/или диагностическими критериями ревматических заболеваний. Степень ее тяжести ранжировалась согласно классификатору нежелательных явлений СТАСЭ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0. Степень тяжести артралгий/артрита: 1 – незначительные или асимптоматические проявления, не ограничивающие повседневную деятельность и не требующие назначения терапии; 2 – умеренные проявления, ограничивающие повседневную активность и требующие назначения терапии; 3 – выраженные или тяжелые проявления, не несущие непосредственной угрозы для жизни, но ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию, госпитализация [21].

**Статистические методы.** Обработка данных включала в себя описание количественных переменных при помощи медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), минимума и максимума (min-max) выявленных значений; качественных переменных – с указанием абсолютного количества и доли объектов в выборке, имеющих изучаемый признак.

**Результаты.** В 10 (63%) случаях проявления скелетно-мышечной патологии дебютировали в первые 3 мес терапии ингибиторами ароматазы и были представлены клинически

**Таблица 1. Характеристика больных (n=16)**  
**Table 1. Characteristics of patients (n=16)**

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	16 (100)
Возраст, годы, M±SD (min–max)	61±14 (39–84)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [25-й; 75-й перцентили], min–max	25,1 [23,4; 26,8], 19–36
Нормальная масса тела (18,5 ≤ ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> ), n (%) <sup>#</sup>	7 (44)
Избыточная масса тела (25 ≤ ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%) <sup>#</sup>	6 (36)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%) <sup>#</sup>	3 (19)
<b>Противоопухолевая терапия, n (%)</b>	
Ингибиторы ароматазы:	
летрозол	5 (31)
анастрозол	10 (63)
эксеместан	1 (6)
Аналоги ГнРГ (гозерелин)	3 (19)
Трастузумаб	1 (6)
<b>Предшествующее противоопухолевое лечение, n (%)</b>	
Химиотерапия и/или таргетная терапия:	
доксорубин + циклофосфан	9 (56)
таксаны (паклитаксел, доцетаксел)	9 (56)
анти-Her2-терапия (трастузумаб, пертузумаб)	7 (44)
анти-Her2-терапия (трастузумаб, пертузумаб)	3 (19)
Лучевая терапия	8 (50)
Хирургическое лечение	13 (81)
<b>Данные о динамике опухолевого процесса на момент выявления скелетно-мышечной патологии ревматологом, n (%):</b>	
полный ответ	14 (88)
стабилизация	1 (6)
нет данных*	1 (6)

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; <sup>#</sup> – распределение степеней ИМТ до начала терапии ингибиторами ароматазы и на момент появления артралгий было одинаковым; Her2 – рецептор эпидермального фактора роста, тип 2; \* – пациентка обратилась к ревматологу на 1-й неделе терапии ингибитором ароматазы, в связи с чем данные о динамике опухолевого процесса отсутствуют.

значимым синовитом (n=13), теносиновитом (n=12), энтезитом (n=5), утренней скованностью в суставах >30 мин (n=6) и у 1 пациентки болью воспалительного ритма в нижней части спины согласно критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [22]. Наиболее часто были поражены области мелких суставов кистей (75%), плечевых (75%) и коленных (75%) суставов с двусторонним вовлечением в 50% случаев (табл. 2).

**Данные лабораторно-инструментального обследования.** Ультразвуковые (УЗ) признаки воспалительных изменений в пораженных суставах были выявлены у всех больных: у 15 (94%) – синовит с усилением васкуляризации в 5 (33%) случаях, у 15 (94%) – теносиновит. Кроме того, у 1 (6%) пациентки отмечались УЗ-признаки эрозий в пястно-фаланговых суставах.

При рентгенологическом исследовании у 12 (75%) пациентов определялись признаки ОА и у 2 (13%) – хронического эрозивного артрита с поражением пястно-фаланговых суставов в одном случае и проксимальных межфаланговых суставов кистей в другом.

При лабораторном обследовании повышение СОЭ ≥30 мм/ч и содержания СРБ >5 мг/л имелось у 6 (38%) и 7 (44%) пациенток соответственно. Также мы обнаружили иммунологические нарушения, включающие повышение уровня АНФ (Her2) у 8 (53%) пациенток, в том числе в титрах ≥1:640 у 4 из них (табл. 3). Специфические антинук-

Таблица 2. Характеристика скелетно-мышечной патологии (n=16)  
Table 2. Characteristics of musculoskeletal pathology (n=16)

Показатель	Значение
Время от начала гормонотерапии до дебюта скелетно-мышечных проявлений, нед, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	10 [4; 58], 1–100
<b>Выявленные ревматические заболевания, n (%)</b>	
Артрит, в том числе:	8 (50)
недифференцированный артрит	6 (38)
ПсА*	1 (6)
РА**	1 (6)
Ревматическая полимиалгия***	1 (6)
Рецидивирующий синовит коленных суставов	3 (19)
Периартрит	4 (25)
<b>Локализация поражения, n (%):</b>	
плечевые суставы	12 (75)
локтевые суставы	2 (13)
лучезапястные суставы	7 (44)
мелкие суставы кистей	12 (75)
тазобедренные суставы	5 (31)
коленные суставы	12 (75)
голеностопные суставы	3 (19)
мелкие суставы стоп	2 (13)
<b>Степень тяжести скелетно-мышечной патологии согласно СТСАЕ, n (%):</b>	
1-я	1 (6)
2-я	13 (81)
3-я	2 (13)

**Примечание.** ПсА – псориазический артрит; \* – согласно классификационным критериям CASPAR (ClaASification criteria for Psoriatic Arthritis) [23]; \*\* – согласно классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [24]; \*\*\* – согласно диагностическим критериям ревматической полимиалгии Н.А. Bird и соавт. [25].

Таблица 3. Данные лабораторного обследования (n=16)  
Table 3. Laboratory data (n=16)

Показатель	Значение
РФ >15 МЕ/мл, n (%)	0
АЦЦП >5 Ед/мл, n (%)	0
АНФ (Her2) $\geq 1/160$ , n (%)	8 (53)*
1/160	1 (6)
1/320	3 (20)
1/640	2 (13)
$\geq 1/1280$	2 (13)
СОЭ $\geq 30$ мм/ч, n (%)	6 (38)
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	21 [13; 43], 5–107
СРБ >5 мг/л, n (%)	7 (44)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	2,2 [0,8; 19,7], 0,4–140
Мочевая кислота >360 ммоль/л, n (%)	1 (6)

\*Протестировано 15 пациенток.

леарные антитела в диагностически значимых титрах были выявлены у 2 пациенток: у одной они были представлены антителами к Ro/SSA-антигену, у второй – к La/SSB-антигену.

**Выявленная ревматическая патология.** После проведенного обследования были диагностированы следующие заболевания: ревматическая полимиалгия (n=1), недиффе-

ренцированный артрит (n=6), ПсА (n=1), серонегативный РА (n=1), пролиферативный синовит коленных суставов (n=3) и воспалительное поражение периартикулярных тканей (n=4; см. табл. 1).

*Недифференцированный артрит.* В 2 случаях эта патология сопровождалась наличием иммунологических нарушений, специфичных для синдрома Шегрена. Однако признаки поражения желез нам удалось выявить наряду с диагностически значимым повышением титра АНФ (титр 1/2560) и содержания антител к Ro/SAA-антигену только у 1 пациентки с впервые установленной болезнью Шегрена. В то же время клинические признаки поражения суставов в этом случае не соответствовали данному заболеванию и были представлены пролиферативным синовитом (с УЗ-признаками усиления васкуляризации в синовии) лучезапястных и коленных суставов, сопровождавшимся повышением уровня СРБ до 140 мг/л и СОЭ до 70 мм/ч (при отсутствии альтернативной артриту причины). Для контроля ревматического заболевания оказалось достаточно назначения пероральных глюкокортикоидов – ГК (метилпреднизолон 8–3 мг/сут) и гидроксихлорохина до 400 мг/сут. На фоне стабильной терапии произошла нормализация воспалительных показателей и купировались проявления артрита. В течение полутора лет наблюдения за пациенткой артрит не обострялся.

У второй пациентки (с повышением титра АНФ до 1/1280 и уровня антител к La/SSB-антигену) поражения желез, специфичных для синдрома Шегрена, не выявлено. Клинические проявления скелетно-мышечной патологии в данном случае включали выраженный теносиновит и синовит (с УЗ-признаками усиления васкуляризации в синовии как суставов, так и сухожильных влагалищ) в области кистей, плечевых, коленных и тазобедренных суставов. Кроме того, при углубленном обследовании (ПЭТ/КТ, УЗИ аксиллярных, подключичных и надключичных лимфатических узлов, органов брюшной полости, патомор-

фологическое исследование аксиллярного лимфатического узла, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи и др.), у этой больной выявлены неспецифическая лимфаденопатия, повышение уровня СРБ до 105 мг/л и СОЭ до 107 мм/ч. Скелетно-мышечные проявления носили упорный характер и для адекватного контроля требовали постоянной терапии пероральными ГК

(метилпреднизолон 16–7 мг/сут) и метотрексатом (МТ) по 30 мг/нед. Интересной особенностью явилось снижение иммунологической активности заболевания в динамике: через полтора года произошла сероконверсия по антителам к La/SSB-антигену, снизился титр АНФ.

У остальных пациенток с недифференцированным артритом наблюдалось поражение лучезапястных ( $n=4$ ), коленных ( $n=3$ ), плечевых ( $n=2$ ), голеностопных ( $n=1$ ), пястно-фаланговых ( $n=2$ ) и плюснефаланговых ( $n=1$ ) суставов. У всех этих больных были выявлены синовит (с УЗ-признаками усиления васкуляризации в синовии в 3 случаях) и выраженные рентгенологические признаки ОА. В то же время уровень СРБ был повышен только у 2 женщин. Терапия артрита включала назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина, МТ и лефлуномида. Ни в одном из наблюдений признаков развития дифференцированного ревматического заболевания за период исследования не отмечено.

*Рецидивирующий пролиферативный синовит коленных суставов.* У 3 пациенток с предшествующим ОА коленных суставов (с минимальными клиническими проявлениями) при назначении эстроген-депривационной терапии было отмечено развитие пролиферативного синовита с выраженным экссудативным компонентом, который отличался упорным течением и не купировался НПВП и внутрисуставным введением бетаметазона. У 2 больных анализ синовиальной жидкости продемонстрировал ее невоспалительный характер. За время наблюдения (от 6 мес до 1,5 года) у этих пациенток отмечался неоднократный рецидив синовита. У 1 из них проявления синовита постепенно купировались к 3-му месяцу после окончания гормонотерапии.

*Периартрит.* У 4 обследованных, в том числе у пациентки, дополнительно получающей таргетную терапию трастузумабом, преимущественным проявлением скелетно-мышечной патологии явилось поражение периартикулярных тканей, включая множественные теносиновиты и стенозирующий лигаментит, без признаков повышения уровня воспалительных серологических маркеров. Для контроля симптомов было достаточно назначения пероральных НПВП, а также локального введения бетаметазона. Однако за период наблюдения (от 1 до 2,5 года) у большинства пациенток неоднократно возникали рецидивы и/или новые локализации периартрита при отсутствии данных в пользу развития системного ревматического заболевания.

**Обсуждение.** Мы проанализировали серию случаев дебюта скелетно-мышечной патологии у пациенток, получающих эстроген-депривационную терапию ингибиторами ароматазы. У всех обследованных имелись воспалительные скелетно-мышечные проявления, в том числе синовит и теносиновит.

Стоит отметить, что ревматологические аспекты артралгий, ассоциированных с гормонотерапией РМЖ, изучены недостаточно. Как мы уже указывали, изучению этого феномена посвящено небольшое число публикаций, которые не дают полного представления о проблеме, в том числе ответа на вопрос, насколько типичным для этих пациенток является развитие тех или иных ревматических заболеваний. Если ориентироваться на ретроспективные эпидемиологические исследования, то можно ожидать повышения частоты выявления РА в изучаемой популяции. В то же время в представленных в литературе сериях клинических случаев этот диагноз встречается редко.

Наши данные и имеющиеся в литературе сведения о развитии и обострении воспалительной патологии суставов у пациенток с РМЖ, получающих эстроген-депривационную терапию, теоретически могут быть обоснованы иммуноопосредованными механизмами. Так, действие ингибиторов ароматазы заключается в подавлении ферментзависимого синтеза эстрогена из андрогенов в периферических тканях, в результате чего отмечается критическое снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови и в тканях [26].

Эстрогены (эстрадиол) способны к проявлению как про-, так и противовоспалительной активности в зависимости от типа клеток-мишеней, экспрессии ими различных типов эстрогеновых рецепторов [27, 28]. В частности, с дефицитом эстрогена связывают экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкина 6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [29], а также появление скелетно-мышечной боли и увеличение риска развития или прогрессирования РА и ОА у женщин в период менопаузы [30].

В свою очередь, возникновение артралгий у пациенток, получающих ингибиторы ароматазы, ассоциировано с увеличением уровня сывороточных воспалительных маркеров, в том числе СРБ [31], что подтверждено исследованиями на биологических моделях. Так, ингибиторы ароматазы провоцируют активацию ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и развитие воспалительных изменений в суставах и периартикулярных тканях у мышей, что сопровождается повышением сывороточной концентрации таких цитокинов, как ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, и хемокинового (мотив С-Х-С) лиганда 1 (CXCL1) [32]. Кроме того, введение анастрозола мышам с коллаген-индуцированным артритом также приводит к увеличению сывороточного уровня провоспалительных цитокинов, включая интерферон  $\gamma$ , и обострению артрита [33].

Еще одной любопытной особенностью является склонность к появлению черт В-клеточных аутоиммунных заболеваний, в том числе полигландулярного поражения, схожего с синдромом Шегрена, у мышей с выключенным геном ароматазы. В целом это находит подтверждение и у женщин с РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы [34, 35]. Так, M. Laroche и соавт. [18, 35] выявили у этих пациенток случаи развития синдрома Шегрена, а также высокую частоту сывороточных аутоантител, в том числе антинуклеарных. Аналогичная ситуация наблюдалась в нашем исследовании: у четверти больных отмечалось повышение содержания АНФ в титре  $\geq 1/640$ . Кроме того, у 2 из них были обнаружены антитела, специфичные для болезни Шегрена. Стоит отметить, что суставные проявления в этих 2 случаях были нетипичными для этого заболевания, в частности артрит сопровождался выраженным повышением острофазовых показателей. непонятно, является ли это результатом развития самостоятельной патологии или же, в случае пациентки с верифицированной болезнью Шегрена, суставные проявления приобрели нехарактерные для этого заболевания черты. В связи с этим на настоящий момент мы классифицировали выявленную суставную патологию как недифференцированный артрит и продолжаем наблюдение за пациентками.

Первичные данные, полученные на небольших выборках, о возможном развитии аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний в изучаемой популяции нуждаются в более глубоком анализе и проведении когортных наблюдательных исследований, включающих иммунологическое обследование, в том числе до и после противоопухолевой те-

рапии. Кроме того, предстоит выяснить, насколько специфичны выявляемые воспалительные изменения в суставах, можно ли выделить их в отдельную группу или классифицировать. Дальнейшие исследования также позволят решить проблему дифференциации индуцированных терапией ревматических заболеваний от идиопатических форм и пара-неопластических синдромов.

**Заключение.** Наше исследование имеет ряд ограничений, включая небольшие объем выборки, период наблюдения и невозможность экстраполяции данных на всю популяцию

пациенток, получающих гормонотерапию РМЖ. Тем не менее, опираясь на полученные данные, можно предположить, что артралгии, связанные с гормонотерапией РМЖ, могут быть проявлением воспалительных заболеваний скелетно-мышечной системы, которые, по-видимому, обусловлены иммуноопосредованными механизмами. Учитывая гетерогенность проявлений скелетно-мышечной патологии у таких пациенток, для установления диагноза и проведения адекватной терапии необходимо проведение полноценного ревматологического обследования.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.
- Howlander N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Apr 28;106(5):dju055. doi: 10.1093/jnci/dju055.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4<sup>th</sup> ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1634-57. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
- Конonenko ИБ, Снеговой АВ, Гребенникова ОП, и др. Побочные эффекты адъювантной гормонотерапии. Медицинский совет, 2018;(10):64-9. [Kononenko IB, Snegovoi AV, Grebennikova OP, et al. Side effects of adjuvant hormone therapy. *Meditsinskii sovet*, 2018;(10):64-9. (In Russ.)].
- Beckwee D, Leysen L, Meuwis K, Adrienssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017 May;25(5):1673-86. doi: 10.1007/s00520-017-3613-z. Epub 2017 Feb 15.
- Owens C, Andelkovic V, Pathmanathan S, Sanmugarajah J. Early discontinuation rates of aromatase inhibitors due to musculoskeletal side effects. *Breast Cancer Management*. 2016; 5(1):13-20. doi:10.2217/bmt.15.29
- Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):936-42. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0261. Epub 2012 Feb 13.
- Wendling D, Letho-Gyselinh H, Guillot X, et al. Arthralgia and aromatase inhibitors. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):187-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.011. Epub 2013 Aug 13.
- Chim K, Xie SX, Stricker CT, et al. Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *BMC Cancer*. 2013 Sep 3;13:401. doi: 10.1186/1471-2407-13-401.
- Lintermans A, Laenen A, Van Calster B, et al. Prospective study to assess fluid accumulation and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-induced musculoskeletal syndrome: 2-year follow-up data. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):350-5. doi: 10.1093/annonc/mds290. Epub 2012 Oct 4.
- Shin DJ, Nam KE, Song DH, et al. Carpal tunnel syndrome and tenosynovitis in women with breast cancer associated with hormone therapy: A multi-institutional analysis using a clinical data warehouse. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Feb 4;101(5):e28786. doi: 10.1097/MD.00000000000028786.
- Morales L, Pans S, Paridaens R, et al. Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jul; 104(1):87-91. doi: 10.1007/s10549-006-9394-6. Epub 2006 Oct 24.
- Shanmugam VK, McCloskey J, Elston B, et al. The CIRAS study: a case control study to define the clinical, immunologic, and radiographic features of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jan;131(2):699-708. doi: 10.1007/s10549-011-1849-8. Epub 2011 Nov 11.
- Henry N, Giles J, Ang D, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early-stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(2):365-72. doi: 10.1007/s10549-007-9774-6. Epub 2007 Oct 6.
- Caprioli M, Carrara G, Sakellariou G, et al. Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: results from a large population-based study of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open*. 2017 Sep 28;3(2):e000523. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000523. eCollection 2017.
- Chen JY, Ballou SP. The effect of anti-estrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):55-9. doi: 10.3899/jrheum.140367. Epub 2014 Oct 1.
- Chien HC, Kao Yang YH, et al. Aromatase Inhibitors and Risk of Arthritis and Carpal Tunnel Syndrome among Taiwanese Women with Breast Cancer: A Nationwide Claims Data Analysis. *J Clin Med*. 2020 Feb 19;9(2):566. doi: 10.3390/jcm9020566.
- Laroche M, Borg S, Lassouet S, et al. Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2259-63. Epub 2007 Oct 15.
- Scarpa R, Atteno M, Peluso R, et al. Rheumatic complaints in women taking aromatase inhibitors for treatment of hormone-dependent breast cancer. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun;17(4):169-72. doi: 10.1097/RHU.0b013e31821bfc48.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. <http://ctep.cancer.gov>
- Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug; 54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
- Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, et al. European collaborating PMR group. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatic. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr;64(4):626-9. doi: 10.1136/ard.2004.025296.
- Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):751-7. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.751.
- Nalbandian G, Kovats S. Estrogen, im-

- munity & autoimmune disease. *Curr Med Chem – Immun, Endoc & Metab Agents*. 2005; (5):85–91.
28. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007 Aug;28(5): 521–74. doi: 10.1210/er.2007-0001. Epub 2007 Jul 19.
29. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002 Feb;23(1): 90–119. doi: 10.1210/edrv.23.1.0456.
30. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1620–2.
31. Bauml J, Chen L, Chen J, et al. Arthralgia among women taking aromatase inhibitors: is there a shared inflammatory mechanism with co-morbid fatigue and insomnia? *Breast Cancer Res*. 2015 Jun 28;17(1):89. doi: 10.1186/s13058-015-0599-7.
32. Young NA, Thomas E, Snoch B, et al. A novel animal model of aromatase inhibitor induced arthralgia suggests that the pathological mechanism of inflammation is estrogen-independent. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):222. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.5424
33. Wang J, Zhang Q, Jin S, et al. Immoderate inhibition of estrogen by anastrozole enhances the severity of experimental polyarthritis. *Exp Gerontol*. 2009 Jun-Jul;44(6-7):398–405. doi: 10.1016/j.exger.2009.03.003. Epub 2009 Mar 17.
34. Vadalà M, Lo Vullo M, Margiotta D, et al. Musculoskeletal Syndromes Related to Aromatase Inhibitor Therapy: A Clinical and Laboratory Evaluation. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):856. Doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6142
35. Laroche M, Seniow M, Roche H, Ruysen-Witrand A. Arthralgia Associated with Autoimmune Abnormalities under Aromatase Inhibitor Therapy: Outcome after Cessation of Treatment. *J Rheumatol*. 2016 Oct;43(10): 1945–6. doi: 10.3899/jrheum.160254.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
08.11.2022/05.01.2023/09.01.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Колтакова А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>  
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>