

# ПРОБЛЕМА СОСУЩЕСТВОВАНИЯ OVERLAP-СИНДРОМА И НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА ПРИМЕРЕ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

О. С. БЛАШКЕВИЧ

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

*В публикации рассмотрен случай развития злокачественного новообразования яичников у больной, страдающей 11 лет overlap-синдромом: сочетание прогрессирующего системного склероза с дерматомиозитом (антисинтетазным синдромом). Своевременное распознавание и лечение онкологического заболевания предотвратило неблагоприятный исход для данной пациентки. При этом прекращение базисной противовоспалительной терапии системных заболеваний (в данном случае — отмена приёма микофенолата мофетила из-за отсутствия препарата в аптечной сети города) повлекло за собой ухудшение течения заболевания, усугубление клинической картины, что может создать так называемый «порочный круг» сосуществования данных патологий.*

**Ключевые слова:** склеродермия, дерматомиозит, перекрестный синдром, аутоиммунные реакции, клинический случай, онкологические заболевания, неоплазия, диагностика, тактика ведения.

## Введение

**Перекрестный (overlap-) синдром** в ревматологии — это сочетание у больного двух или более системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ), каждое из которых соответствует своим критериям. Проявления САРЗ при этом могут быть, как последовательными, так и одновременно [1,3,6].

**Системная склеродермия (ССД)** — аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, в основе которого — нарушение микроциркуляции, воспалительный процесс и фиброз [2,18].

Патогенез ССД до конца не изучен. В одной из гипотез развития ССД ключевым моментом является активация эндотелиальных клеток и их апоптоз, возникающие на фоне вазоспастических реакций при синдроме Рейно. Так, было изучено, что апоптоз клеток эндотелия в коже и внутренних органах предшествует мононуклеарной инфильтрации и развитию фиброза. Другая гипотеза основана на предположении, что на ранних стадиях болезни иммунные нарушения, вызванные определённым триггером, приводят к тканевому воспалению, инициирующему чрезмерное фиброзообразование и избыточное отложение коллагена в тканях [2,4].

В развитии основных звеньев патогенеза ССД важную роль играет интерлейкин-6 (ИЛ-6), поэтому

предполагается, что он является одним из центральных цитокинов в патогенезе ССД. Данные об участии ИЛ-6 в патогенетически значимых для ССД процессах позволили рассматривать этот цитокин как возможную точку терапевтического воздействия и применить блокаду его эффектов в клинической практике [2,19].

**Дерматомиозит** — системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, для которого характерно преимущественное вовлечение в патологический процесс кожи и мышц, сопровождающееся развитием воспаления проксимальной мускулатуры и мышечной слабости.

Этиология дерматомиозита неясна. Считается, что дерматомиозит является результатом аутоиммунного процесса, который развивается у генетически предрасположенного человека под воздействием определённого триггера.

К триггерными факторами развития дерматомиозита могут быть отнесены: инфекционные процессы, гиперинсоляция, переохлаждения, сильные стрессы, потрясения, которые влекут за собой психологические травмы, чрезмерные физические нагрузки, воздействие лекарственных препаратов, вакцинация [5,19,20].

Наиболее тяжёлым подтипом ПМ/ДМ является **антисинтетазный синдром**, характеризующийся определённым симптомокомплексом, в том числе интерстициальным поражением лёгких, которое

относят к числу наиболее частых висцеральных изменений [5,7,9].

Чаще всего у пациентов с дерматомиозитом или полимиозитом выявляются анти-Jo-1 антитела. При этом антисинтетазные, или анти-Jo1, антитела практически не встречаются при ССД и её перекрёстной форме с миозитом. Их наличие обычно связано с антисинтетазным синдромом с тяжелым течением миозита [6,10,12,19].

Сочетание признаков разных системных заболеваний у одного пациента привлекло внимание и начало изучаться с 60-х гг. XX столетия. В процессе изучения данного феномена было предложено введение термина «*overlap*» или «*перекрёстный синдром*» [8,11,13,14].

Overlap-синдром представляет большой научный интерес, т.к. отражает клиническое и иммуногенетическое разнообразие аутоиммунных ревматических заболеваний, проявляется сложностью диагностики и имеет свои особенности лечения и ведения данной категории больных.

Наиболее распространённой формой перекрёстного синдрома при системной склеродермии является сочетание её с поли- или дерматомиозитом. По данным литературы, сочетание ССД с ДМ / ПМ встречается от 10% до 37% случаев. Основными клиническими признаками ССД-ПМ являлись: склеродермическое поражение кожи, синдром Рейно, миалгии и миозит, артралгии и артриты, интерстициальное поражение легких, кальциноз мягких тканей. Более чем у 25% больных отмечаются кожные изменения, характерные для ДМ (периорбитальный отёк, симптом Готтрона [15,16,17]).

#### Клинический случай.

Пациентка Ж., 1981 г.р. поступила в ревматологическое отделение ГУЗ ГБ № 9 г. Тулы в сентябре 2021 года с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках (подъём по лестнице до 2 этажа), стянутость кожи лица, сухость кожи, уменьшение апертуры рта, изменение цвета кожи кистей (побеление, посинение, покраснение) на холоде, слабость в мышцах верхних и нижних конечностей.

**В анамнезе:** с 28 лет (с 2009 года) — синдром Рейно с локализацией на кистях, возникающий при охлаждении и волнении, отёки лица, нижних конечностей, мышечная слабость, снижение веса, эпизоды лихорадки до 39 градусов. Проходила стационарное лечение в инфекционном отделении, где были исключены инфекционные заболевания. В анализах крови: СОЭ 11 мм/час, Нв 126 г/л, тромбоциты  $406 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты  $13,2 \cdot 10^9$ /л, повышение уровня трансаминаз:

АЛТ — 311 кЕд/л, АСТ — 430 кЕд/л. Была направлена в ревматологическое отделение, где был назначен преднизолон в дозе 5 мг/сут. На фоне приёма преднизолона — улучшение общего самочувствия. После отмены ГКС — возобновление симптомов.

Пациентка была консультирована в ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой. При обследовании: КФК — 1955 Ме/мл, анти-SS/A-Ro — 56,8 (N: 0–25), антиSS/B-La — 1,6 (N: 1–6), анти-Jo-1 — 2658 (N: 0–25), ASMA 1/40+, АНФ 1:320, РФ — 189 Ме/мл. Установлен диагноз — Антисинтетазный синдром, феномен Рейно, интерстициальное поражение легких, папулы Готтрона, артриты суставов кистей, анти-Jo-позитивный. Назначены: преднизолон 30 мг/сут, микофенолата мофетил по 1000 мг 2 р/сут. Температура тела нормализовалась, мышечная слабость уменьшилась, удалось снизить дозу ГКС до 15 мг/сут. Пациентка принимала микофенолат мофетил в течение года, затем отменила приём в связи с высокой стоимостью препарата.

Летом 2014 года предприняла попытку снизить дозу преднизолона до 7,5 мг/сут. В результате — лихорадка, боли в мышцах, нарастание одышки. Самостоятельно увеличила дозу преднизолона до 15 мг/сут.

В феврале 2015 г. при обследовании по данным РКТ ОГК: интерстициальное поражение лёгких по типу «матового стекла».

В сентябре 2015 г. при иммунологическом исследовании: анти-SS/A-Ro — 137 (N: 02–5), анти-Jo-1 более 200 (N: 0–25), анти-Scl-70–0,1 (N: 0–25). С декабря 2015 года возобновлена терапия микофенолатом по 2 г/сутки.

С мая 2016 года самостоятельно доза преднизолона снижена до 10 мг/сутки. Температура тела не повышалась, одышка не нарастала. Отмечала прогрессирование кожных изменений лица, кистей.

В июле 2016 года: анти-SS/A-Ro — более 200 (N: 02–5), анти-Jo-1 более 200 (N: 0–25). КФК — 872–325–299 У/л. По данным Эхо-КГ — СДЛА 46 мм рт.ст.

Ежегодно проходила стац. лечение в ревматологических отделениях ТОКБ, ГУЗ ГБ № 9, где проводились курсы сосудистой терапии: внутривенное введение вазопростана. Продолжала приём микофенолата мофетила по 2 г/сут, получала метипред по 8 мг/сутки. Прогрессирования заболевания не было. Лечение переносила удовлетворительно.

Летом 2020 года при профилактическом осмотре у гинеколога выявлено образование левого яичника. Проходила лечение. Основной диагноз: Рак яичников gIIa T2a N0 M0. Проведено комбини-

рованное лечение. Морфологический тип опухоли по данным гист. № 8723 от 14.08.2020: двусторонняя эндометриоидная карцинома яичников G2 с плоскоклеточной дифференцировкой, внеклеточным слизеобразованием, во втором яичнике — микрофокус опухоли с метастазом в маточную трубу, без метастазов в лимфатические узлы, без МТС в брюшину, сальник. Эндометрий пролиферативного типа. Цит. № 449 от 10.08.2020 смыв с брюшины — клетки мезотелия.

На РКТ ОГК от 24.07.2020 — КТ-патогистологический паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP), возможен при пульмональной манифестации системной склеродермии.

С августа 2020 г. по рекомендациям онколога, гинеколога прекращён приём микофенолата мофетила.

В феврале 2021 года проходила стац. лечение в ревматологическом отделении ГБ № 9, где проведён курс сосудистой терапии (вазапростан, пентоксифиллин) с положительным эффектом. Принимала метипред по 8 мг/сутки. Консультирована областным ревматологом, было рекомендовано возобновить приём микофенолата мофетила по 2 г/сут.

С середины сентября 2021 года не принимает микофенолата мофетил из-за отсутствия препарата в аптечной сети.

**Объективно:** общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Отмечается маскообразность лица, уменьшение аперттуры рта, «кисетный рот», заострение носа, склеродактилия, телеангиоэктазии, гиперпигментация и сухость кожи, трёхфазный синдром Рейно, умеренная симметричная мышечная слабость преимущественно в проксимальных группах мышц верхних и нижних конечностей. В лёгких дыхание везикулярное, крепитация в н/о с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 70 уд./мин. АД 125/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не увеличены. В анализах крови: Нв 126 г/л, эритроциты  $4.01 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты  $4.9 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $166 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/час, ЩФ 51 U/l (N: 42–128), АЛТ 17,5 U/l, АСТ 16,38 U/l, кальций 2,21 ммоль/л (N: 2,15–2,5), креатинин 82,6 мкмоль/л, С-реактивный белок 4,4 мг/л (N: 0–6), общий белок 61,3 г/л, мочевиная кислота 469 мкмоль/л, ГГТП 987 (N: 0–55), мочевиная 4,6 ммоль/л, РФ 26 (N: 0–20), ЛДГ 285 (N: 225–450), глюкоза 4,76 ммоль/л. В общем анализе мочи отклонений не выявлено.

По данным ФВД обнаружены умеренные вентиляционные нарушения по рестриктивному типу. На Эхо-КГ были выявлены диастолическая дисфункция I типа, признаки начальной легочной гипертензии, систолическое давление в легочной

артерии составило 46 мм рт.ст. (норма до 40 мм рт.ст.). По результатам УЗИ органов брюшной полости и малого таза, почек и надпочечников, забрюшинных лимфоузлов, молочных желёз: диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Состояние после экстирпации матки с придатками. Без онкопатологии. При ЭГДС: субатрофический гастрит.

РКТ органов грудно клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием: КТ-картина состояния после комбинированного лечения по поводу с-г яичников. Данных за рецидив и метастазы не выявлено. Участки пневмофиброза в лёгких, более выражены в базальных отделах. Включения обызвествлений в ПЖК.

**Основной диагноз:** системная склеродермия, хроническое течение, лимитированная форма: с поражением кожи (склеродактилия, «кисетный рот»), сосудов (синдром Рейно), лёгких (базальный пневмосклероз, умеренные вентиляционные нарушения по рестриктивному типу), сердца (признаки легочной гипертензии: СДЛА 46 мм рт.ст.), в сочетании с дерматомиозитом (повышение уровня КФК, слабость проксимальных мышц верхних и нижних конечностей, симптом Готтрона, «рука механика»), иммунологической активностью (анти-Jo-позитивность, анти-Ro-позитивность, АНФ Нер2–1:320, РФ 189 Ме/мл), акт.2.

**Сопутствующий:** Злокачественное новообразование яичников grPa T2 N0 M0 после комбинированного лечения. Субатрофический гастрит.

**Лечение:** метипред 8 мг/сут, амлодипин 5 мг/сутки, вазапостан 20 мкг № 10. Курс сосудистой терапии прошёл с положительным эффектом — на фоне терапии отмечено уменьшение количества атак синдрома Рейно и его интенсивности, уменьшение стянутости кожи лица, одышка не нарастала. Пациентка продолжает приём 8 мг метипреда, переносит удовлетворительно.

Рекомендовано возобновить приём микофенолата мофетила в дозе 2 г/сутки длительно под контролем анализов крови и мочи, с отменой препарата при появлении инфекционных заболеваний. Продолжить приём метипреда в дозе 8 мг/сут в сочетании с нольпазой по 20 мг 2 р/сутки за 20 мин до еды, кальцемин адванс по 1 таб. после обеда, трентал 400 мг 1 таб. 3 р/сутки. Также рекомендован контроль уровня АД, ЧСС, приём амлодипина 5 мг/сут. Избегание инсоляций, инфекций, стрессовых ситуаций. Рациональное питание, сбалансированное по содержанию кальция, с ограничением рафинированных углеводов, животных жиров, поваренной соли, кофеина. Учитывая хронический характер заболевания, необходимо длительное применение комплексной медикаментозной терапии (базисной),

влияющей на жизненно-важные органы и системы, требуется постоянный мониторинг состояния анализов крови и мочи. Необходим контроль РКТ ОГК, ЭГДС, УЗИ ОБП, почек, лимфоузлов, Эхо-КГ, ФВД, наблюдение гинеколога, ревматолога по м/ж 1 раз в год.

В настоящее время пациентка находится под наблюдением у ревматолога по месту жительства.

Таким образом, у данной пациентки был диагностирован перекрёстный синдром ССД+ДМ в сочетании со злокачественным новообразованием яичников. Следует помнить, что у пациентов с ССД существует повышенный риск злокачественных новообразований, некоторые авторы описывают ССД как фактор онкологического риска. Обширный фиброз, эффект аутоантител и применение иммунодепрессантов связаны с более высокой частотой развития онкопатологии у пациентов с ССД. Не стоит упускать из внимания тот факт, что также дерматомиозит может быть ассоциирован с наличием раковых заболеваний. Установлена чёткая связь между дерматомиозитом и развитием злокачественных новообразований. У пациентов с идиопатической воспалительной миопатией заболеваемость раком составляет от 7 до 30%. К тому же у пациентов с дерматомиозитом (а в данном случае более тяжёлой его формой — антисинтетазным синдромом) имеется более высокий риск развития раковых заболеваний, чем у пациентов с полимиозитом [7,9,13,14,16].

Сосуществование ревматических и неопластических процессов широко дискутируется. Общеизвестно, что хроническое течение ревматических заболеваний путём иммунологической стимуляции может способствовать канцерогенезу. Генетические факторы окружающей среды и изменения иммунологического контроля могут быть причиной развития как ревматических, так и паранеопластических синдромов. В научной литературе хорошо представлены данные о сосуществовании ревматических заболеваний с новообразованиями различной локализации. С одной стороны, онкологические заболевания могут вызывать паранеопластические ревматические синдромы, а с другой — они могут быть осложнением ревматического заболевания [12,14,19].

**Заключение:** таким образом, только знание клинической картины, осведомлённость о сосуществовании системных заболеваний с неопластическими процессами, подбор верного алгоритма диагностического поиска, своевременная постановка диагноза и правильный подбор терапии являются основополагающими в улучшении качества жизни и снижения частоты осложнений и неблагоприятных исходов у данной категории пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Проценко Г.А. (2016) Паранеопластические синдромы в ревматологической практике. Укр. ревматол. журн., 63(1): 33–37
2. Гусева Н. Г. Системная склеродермия. В кн. Сигидин Я. А., Гусева Н. Г., Иванова М. М. Диффузные болезни соединительной ткани. Рук. для врачей. М. Медицина, 2004, 341–487.
3. Yablonska S., Blaszczyk M.. Scleromyositis: A Scleroderma/Polymyositis overlap syndrome. *Clinic. Rheumatol.*, 1998, 17, 465–467
4. Гусева Н. Г. Системная склеродермия. М., Медицина, 1975, 271
5. Орлова Е. В., Плиева Л. Р., Пятилова П. М., Новосартян М. Г. Дерматомиозит: клинический случай и обзор литературы. РМЖ. 2017; (11): 850–2.
6. Старовойтова М. Н., Десинова О. В., Гусева Н. Г. Перекрестные формы системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2007; 7: 53.
7. Сидорова Л. Л., Спаская А. А., Мясников Г. В. и др. (2010) Паранеопластический синдром. Ревматологические маски онкологических заболеваний. *Therapia*, 2(44): 24–28.
8. Чіпко Т. М., Головач І. Ю., Вельма І. В. та ін. (2013) Склеродермоподібний паранеопластичний синдром у пацієнта з раком шлунка: опис клінічного випадку. Укр. ревматол. журн., 52(2).
9. Guseva I. A., Desinova O. V., Starovoytova M. N. et al. HLA-DRB1 polymorphism in systemic sclerosis overlap-syndromes in russian population. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 113
10. Антелава О. А., Насонов Е. Л. (2013) Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдрома. *Соврем. ревматология*, 3: 41–46.
11. Сіренко Ю. М., Проценко Г. О., Бойчук Н. С. (2014) Антисинтетазний синдром: особливості діагностики та лікування. Укр. ревматол. журн., 56(2): 85–88.
12. Гусева Н. Г., Ахназарова В. Д. Перекрестные синдромы между системной склеродермией и другими заболеваниями соединительной ткани. *Тер. архив*, 1974, 11, 70–78.
13. Smolen J. S., Steiner G. Mixed connective tissue disease. To be or not to be? *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 5, 768–777.
14. Pileckyte M., Baliūnaite R., Tamulaitiene V. (2008) Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Medicina*, 39(5): 443–447.
15. Rosenthal A. K., McLanghlin J. K., Linet M. S. et al. (1993) Scleroderma and malignancy: an epidemiologic study. *Ann. Rheum. Dis.*, 52: 531–533.
16. Shah A., Rosen A. (2011) Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 23: 530–535
17. Shah A., Rosen L. R. (2015b) Cancer and Scleroderma: A Paraneoplastic Disease with Implications for Malignancy Screening. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 27(6): 563–570.
18. Le Roy E. C., Black C. M., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (Systemic Sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.*, 1988, 15, 202–205

19. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.
20. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.

## THE PROBLEM OF COEXISTENCE OF THE OVERLAP SYNDROME AND THE NEOPLASTIC PROCESS ON THE EXAMPLE FROM CLINICAL PRACTICE

O. S. BLASHKEVICH

*The publication considers a case of ovarian malignancy in a patient suffering from 11 years of overlap syndrome: a combination of progressive systemic sclerosis with dermatomyositis (antisynthetic syndrome). Timely recognition and treatment of cancer prevented an unfavorable outcome for this patient. At the same time, the termination of the basic anti-inflammatory therapy of systemic diseases (in this case, the cancellation of mycophenolate mofetil due to the lack of the drug in the pharmacy network of the city) led to a deterioration of the course of the disease, an aggravation of the clinical picture, which can create a so-called "vicious circle" of these pathologies.*

**Keywords:** *scleroderma, dermatomyositis, cross syndrome, autoimmune reactions, clinical case, oncological diseases, neoplasia, diagnosis, management tactics.*