

УДК 616.411-006.6

**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ВЫЯВЛЕНИЯ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА****CLINICAL CASES IDENTIFICATION TUMORS OF THE PANCREAS IN PATIENTS  
OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA****Н.В. Куркина<sup>1,2</sup>, Е.И. Горшенина<sup>1</sup>, Л.В. Чегодаева<sup>1</sup>  
N.V. Kurkina<sup>1,2</sup>, E.I. Gorshenina<sup>1</sup>, L.V. Chegodaeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>) Национальный исследовательский Мордовский государственный университет  
имени Н.П. Огарева, Россия, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26а

<sup>2</sup>) ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4»,  
Россия, 430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 32

<sup>1</sup>) National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, 430032, Saransk, Ulyanov St., 26 A

<sup>2</sup>) Republican Clinical Hospital № 4, Russia, 430032, Saransk, Ulyanov St., 32

E-mail: nadya.kurckina@yandex.ru, lena.medfak@yandex.ru, chegodaeva20@rambler.ru

**Аннотация**

Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани (гемобластозы) входят в число наиболее распространенных опухолей и являются одной из актуальных медико-социальных проблем современной онкогематологии. По данным ВОЗ, онкологические заболевания занимают второе место среди всех причин смертности населения в мире. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) выявляется преимущественно у пациентов в возрасте старше 60 лет. Чаще всего наблюдается медленно прогрессирующее течение заболевания, при котором обоснована тактика выжидательного наблюдения за пациентами до появления показаний к терапии. У других больных отмечается прогрессирующее течение ХЛЛ, требующее раннего назначения лечения. Цель лечения данного заболевания определяется возрастом пациента и коморбидностью. У больных с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний надо стремиться к достижению полной ремиссии, что приводит к увеличению продолжительности жизни. У больных преклонного возраста целью лечения является контроль над болезнью при низкой токсичности терапии. У пациентов старческого возраста с признаками органной недостаточности проводится паллиативная терапия. На фоне лейкозов часто выявляются вторые солидные опухоли, которые существенно влияют на дальнейшую тактику ведения и лечения больных. На фоне лимфопролиферативного лейкоза развитие второй злокачественной опухоли более быстрое, с более ранним появлением метастазов. Предшествующее применение цитостатической терапии рассматривается как один из факторов риска в плане возможного развития второй опухоли. Представлены клинические случаи пациентов хроническим лимфолейкозом, у которых были диагностированы злокачественные опухоли поджелудочной железы с метастатическим поражением печени. На определенном этапе развития болезни злокачественное новообразование становится ведущим. Вторые опухоли отягощают течение лейкоза, влияют на дальнейшую тактику лечения и значительно ухудшают качество жизни пациентов.

**Abstract**

Malignant neoplasms of lymphatic and hematopoietic tissue (gemoblastozy) are among the most common tumours and are one of the most urgent medical and social problems of modern Oncogematology. According to the who cancer took second place among all causes of mortality in the world. Chronic lymphatic leukemia (CLL) taped primarily in patients over the age of 60 years. Most often there is slowly progressive course of the disease, in which a justified tactic expectant patients before the advent of the indications for therapy. Other patients have noted a progressive course CLL requiring early treatment. The goal of treatment of this disease is determined by the age of the patient and komorbidnost'ju. In patients with good so-



matic status without Comorbidities should strive to achieve complete remission, which leads to an increase in life expectancy. Elderly patients the aim of treatment is to control the disease with low toxicity therapy. In patients aged patients with signs of organ failure takes place palliative therapy. Against the backdrop of leukemia often identifies the second solid tumors, which significantly affect the further tactics and treatment of patients. Against the backdrop of lymphoproliferative leukemia development second malignant tumors faster, with the earlier appearance of metastases. Prior to application of cytostatic therapy is regarded as one of the risk factors for developing a second tumor. Presents clinical cases patients with chronic lymphocytic leukemia who had diagnosed a malignant tumor of the pancreas with metastatic lesions of the liver. At a certain stage of development of the disease malignant tumor becomes the leading. The second tumor burden for leukemia, affect further treatment tactics and significantly worsen the quality of life of patients.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, рецидив, ремиссия, химиотерапия, опухоль поджелудочной железы, метастазы.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, remission, relapse, chemotherapy, the tumor of the pancreas, metastases.

### Введение

Современные методы лечения онкологических заболеваний позволили улучшить прогноз [Воробьев, 2005], но при этом увеличился риск развития вторых опухолей. В среднем вероятность развития вторых опухолей составляет 2–5 % за 20 лет. Имеются факторы риска, связанные с проведенной терапией, такие как лучевая терапия и применение цитостатиков, особенно алкилирующих препаратов. В среднем вторые опухоли диагностируются через 8–10 лет после установления диагноза первой опухоли [Stacher, Bohnel, 2011].

Чаще всего развитие второй опухоли отмечается при злокачественных лимфомах, ретинобластомах, нейробластомах, острых лимфобластных лейкозах, хроническом лимфолейкозе. Диагностируются в основном опухоли центральной нервной системы, саркомы костей и мягких тканей, карциномы щитовидной железы и паратиреоидных желез, лейкоз. Наиболее частые комбинации: опухоли мозга после острого лимфобластного лейкоза (8.5 %), опухоли мозга после другой опухоли (5.8%) и остеосаркома после ретинобластомы (4.9%).

В работе Stacher, Bohnel обсуждался вопрос, является ли одновременное возникновение лейкемии и злокачественных опухолей случайным совпадением или проявлением одного и того же патогенетического механизма. Авторы считают, что в случаях поражения лимфатической системы (лимфолейкоз) течение злокачественной опухоли более быстрое, с более ранним появлением метастазов. Случаи торпидно текущего «лимфолейкоза» со спонтанной ремиссией перед выявлением опухоли или метастазов рассматриваются ими как лимфатическая реакция, которая, возникнув, мешает развитию опухоли или ее метастазов, и лишь истощение этой реакции (спонтанная нормализация) делает возможным скрытое течение опухолевого процесса [Stacher, Bohnel, 2011]. Поэтому все случаи спонтанных ремиссий при лимфолейкозе требуют особенно тщательного обследования больного с целью выявления злокачественной опухоли.

К сожалению, не всегда подвергаются углубленному патогистологическому исследованию случаи смерти больных, у которых при жизни был поставлен диагноз рака с лейкомоидной реакцией [Joachim, Ratech, 2002]. Все это приводит к тому, что цифра частоты сочетания лейкоза со злокачественными опухолями оказывается значительно меньше, чем истинные данные. Недооценка возможного одновременного сочетания двух онкологических процессов может существенно отражаться и на лечении, и на прогнозе этих двух тяжелых заболеваний [Balducci, Yates, 2000].

Вторые злокачественные новообразования вызывают повышенное беспокойство при оценке долговременных эффектов терапии онкологических заболеваний. И.А. Касирский и Г.А. Алексеев считают, что если хроническая лимфатическая лейкемия имеет

отрицательный прогноз, то лимфоидная реакция представляет собой проявление защитных сил организма; этим и обусловлена тактика врача относительно лечения подобных больных. Если в случаях сочетания злокачественной опухоли с лимфолейкозом проводится активное цитостатическое лечение, то подавление лимфатической реакции приносит больному только вред; поэтому во всех случаях медленно прогрессирующего хронического лимфолейкоза можно применять цитостатики лишь тогда, когда исключено наличие новообразования [Кассирский, Алексеев, 1998].

В.Б. Фабер и В.И. Кулаков установили особенности, помогающие диагностике рака у больных лейкозом [Фабер, Кулаков, 2011]. По мере развития рака клинико-гематологические признаки лейкоза становятся более типичными для состояния ремиссии, нередко состав крови принимает сублейкемический или алейкемический характер. К этому рано присоединяются признаки интоксикации (нарастающее похудание, субфебрильная температура тела и физическая слабость), диспепсические расстройства, запоры (особенно при локализации опухоли в органах желудочно-кишечного тракта), нарастание тяжести анемии. По мере развития терминального периода хронический лейкоз может вновь обостряться и дать лейкокемический состав крови с увеличением числа не зрелых ее элементов. Указанные признаки должны послужить основанием для применения всех клинических и дополнительных специальных методов исследования, направленных на выявление сопутствующей лейкозу злокачественной опухоли. Иного характера трудности возникают в тех случаях, когда признаки злокачественной опухоли выявляются раньше или одновременно с лейкозом. Во многих случаях изменения лейкопоза при злокачественных опухолях рассматривают как вторичные, лейкомоидные реакции, развивающиеся в результате метастатического поражения костного мозга [Habermann, Steensma, 2000]. Нередко даже не предполагается возможность первичного заболевания лейкозом, а затем уже раком, как это чаще бывает при острых лейкозах.

Сочетания лейкоза и злокачественных опухолей встречаются чаще, чем это принято думать; они имеют большое теоретическое и практическое значение. Злокачественные опухоли развиваются преимущественно у лиц, страдающих хроническим лимфолейкозом и локализуются с наибольшей частотой в определенных органах и системах. Лейкоз и злокачественные опухоли могут проявляться либо одновременно, либо последовательно друг за другом – часто лейкоз предшествует опухоли, но и наоборот. Диагностика указанных сочетаний нередко представляет значительные трудности из-за взаимно маскирующего влияния опухолей и лейкозов. Практическому врачу следует учитывать, что наличие системного гематологического заболевания, в особенности хронического лимфолейкоза, не исключает возможности развития у того же больного злокачественного новообразования. Необходимо помнить и о трудностях при дифференциальной диагностике лейкозов от лейкомоидных реакций [Ковригина, 2009; Vazemore, Smucker, 2002]. По отношению к летальным случаям этот вопрос должен быть окончательно уточнен тщательным патологоанатомическим исследованием [Strauchen, 1998]. Лечение больных лейкозом в сочетании со злокачественными опухолями должно осуществляться с учетом необходимости терапевтических мероприятий по отношению к обоим заболеваниям, но в наибольшей степени оно должно быть направлено к быстрейшей ликвидации опухолевого процесса. Второе опухолевое заболевание в конечном итоге определяет как непосредственный исход, так и более отдаленный прогноз у этой группы пациентов.

### Цель

Цель исследования – оценить частоту выявления второй злокачественной опухоли среди пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинических проявлений злокачественной опухоли у пациентов и тяжесть течения лимфопролиферативного заболевания системы крови.



2. Проанализировать характерные лабораторно-инструментальные показатели при обнаружении второй опухоли.
3. Оценить вероятность негативного влияния цитостатической терапии на развитие второй опухоли.

### Материалы и методы исследования

Материалы исследования: проводился ретроспективный анализ историй болезни пациентов с хроническим лимфолейкозом, которые находились на стационарном лечении в гематологическом отделении ГБУЗ РМ РКБ № 4 г. Саранска за период с января 2016 г. по декабрь 2016 г. Все пациенты с установленным ранее диагнозом лимфопролиферативного заболевания системы крови. Все они были госпитализированы в плановом порядке в связи с прогрессией опухолевого заболевания крови, им проводились необходимые лабораторно-инструментальные обследования. Многие из пациентов нуждались в специфической цитостатической или симптоматической терапии.

### Результаты и их обсуждение

В процессе исследования проанализировано 124 истории болезни пациентов с установленным диагнозом хронического лимфолейкоза. Рассмотрены два клинических случая пациентов с данным заболеванием системы крови, у которых в ходе динамического наблюдения была выявлена вторая злокачественная опухоль поджелудочной железы.

Первый пациент, 58 лет, наблюдался у гематолога с апреля 2004 г., когда впервые выявлены изменения в анализе крови в виде умеренного лейкоцитоза с лимфоцитозом (лейкоциты  $22.3 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 80%) при отсутствии анемии. Отмечалась лимфоаденопатия (периферические лимфатические узлы размером до 0.5–1.0 см), печень и селезенка не увеличены. В миелограмме – пунктат гиперклеточный, зрелые лимфоциты составляли 58.6%. По результатам иммунофенотипирования (ИФТ) костного мозга уточнен В-клеточный вариант хронического лимфолейкоза, А стадия по Vinet. Специфическое лечение было назначено только через 4 года с момента наблюдения пациента при появлении признаков прогрессии заболевания крови [Eichhorst et al., 2009]. Проводились курсы химиотерапии по схеме FC (флударабин и циклофосфан), после которых была достигнута полная ремиссия, сохраняющаяся в течение трех лет [Савченко, 2012; Hallek et al., 2004; Eichhorst et al., 2006; Chatovsky et al., 2007]. В марте 2012 г. наблюдался первый рецидив заболевания – нарастание лейкоцитоза до  $64.0 \times 10^9/\text{л}$ , прогрессивный рост периферических лимфатических узлов до 2.5–3.0 см. Во второй линии химиотерапии проведено 4 курса по схеме FCR (флударабин, циклофосфан и ритуксимаб), достигнут частичный ответ [Keating et al., 2005; Tam et al., 2008; Hallek et al., 2010]. В феврале 2013 г. – прогрессия заболевания и второй рецидив, вновь отмечался рост лимфатических узлов, конституциональная симптоматика (потливость, снижение аппетита, похудание), увеличение лейкоцитоза в анализе крови до  $80.0 \times 10^9/\text{л}$ . Проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме BR (бендамустин+ритуксимаб) за период с марта 2013 г. по август 2015 г. [Knauf et al., 2007]. Частичный ответ сохранялся в течение года после окончания данных курсов химиотерапии.

С октября 2015 г. с учетом неблагоприятного прогноза (третий рецидив заболевания с формированием химиорезистентности) назначена терапия ибрутинибом в дозе 420 мг в сутки (3 капсулы по 140 мг) под контролем гемограммы [Cheson et al., 2012; Chavez et al., 2013]. В ходе динамического наблюдения за пациентом отмечалось уменьшение в размерах всех групп периферических лимфатических узлов, сокращение абдоминальных лимфатических узлов; печень и селезенка нормального размера. На фоне лечения ибрутинибом в течение 1 года отмечается постепенное снижение уровня концентрации лейкоцитов до нормальных показателей, сохранялся лимфоцитоз и анемия легкой степени (табл.).



Таблица  
Table.

Изменение анализов крови на фоне терапии ибрутинибом  
Change of blood tests during of ibrutinib therapy

Дата	Нв, г/л	эрит. $\times 10^{12}/л$	лейк. $\times 10^9/л$	п/я, %	с/я, %	лимф., %	тром. $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
12.10.15	90	3.4	380		2	98	190	60
26.10.15	84	3.3	376		8	92	330	41
06.11.15	78	2.6	315	6	6	88	350	35
13.11.15	80	3.0	284	2	1	97	140	35
04.12.15	70	2.7	203		1	99	210	7
28.12.15	81	3.1	169	2	3	95	320	13
11.01.16	84	3.3	139	1	1	98	170	5
11.02.16	95	3.8	78		1	99	180	6
14.03.16	106	4.0	54		2	98	230	5
11.04.16	107	4.1	50		2	98	220	6
11.05.16	100	3.8	25.3	3	5	92	220	8
13.06.16	102	3.9	21.2	2	8	90	210	7
11.07.16	100	3.8	17.5	3	6	91	200	6
08.08.16	103	4.1	13.2	2	10	88	220	8
12.09.16	101	4.0	9.5	5	9	86	180	8
10.10.16	98	3.9	8.6	4	10	86	150	10
16.11.16	94	3.8	6.6	6	10	84	100	14

Существенные изменения соматического статуса больного выявлены в ноябре 2016 г. В течение недели у пациента отмечалась тяжесть в правом подреберье, усилилась слабость и потливость, затем появилось желтушное окрашивание кожных покровов, кожный зуд, боли в правом подреберье и выделение мочи темного цвета. Обследовался в стационаре. По анализу крови выявлена анемия легкой степени (гемоглобин 94 г/л, эритроциты  $3.8 \times 10^{12}/л$ ), тромбоциты  $100 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $6.6 \times 10^9/л$ , палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные нейтрофилы – 10%, лимфоциты 84%, СОЭ 14 мм/ч. По биохимическим показателям крови: гипербилирубинемия (общий билирубин 235.37 мкмоль/л) преимущественно за счет прямой фракции (200.39 мкмоль/л), повышение уровня трансаминаз (АлТ 579.9 Ед/л, АсТ 320.9 Ед/л). В динамике за двое суток отмечалось увеличение общего билирубина до 545 мкмоль/л.

Учитывая острое начало на фоне ремиссии основного заболевания крови, нарастание признаков интоксикации и тяжести анемии, клинические и лабораторные проявления механической желтухи, требовалась дополнительная инструментальная диагностика для определения причины обтурации желчевыводящих протоков. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости.

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия (левая доля печени 85 мм, правая доля печени 185 мм), по всей паренхиме печени выявлены очаги повышенной эхогенности до 1.0–1.5 см в диаметре. Внутривенные протоки расширены, холедох расширен до 1.8–2.0 см с постепенным сужением на уровне дистальной части. Желчный пузырь размерами 166×59 мм, стенка уплотнена, содержимое неоднородное с гиперэхогенными включениями до 15 мм. Поджелудочная железа увеличена в размерах за счет головки и тела, размеры головки 61×41 мм, определяется конгломерат до 21 мм неоднородной структуры, вирсунгов проток расширен до 11–12 мм в диаметре. Спленомегалия (селезенка 142×58 мм). Визуализируются абдоминальные лимфоузлы до 30 мм в диаметре (рис. 1).

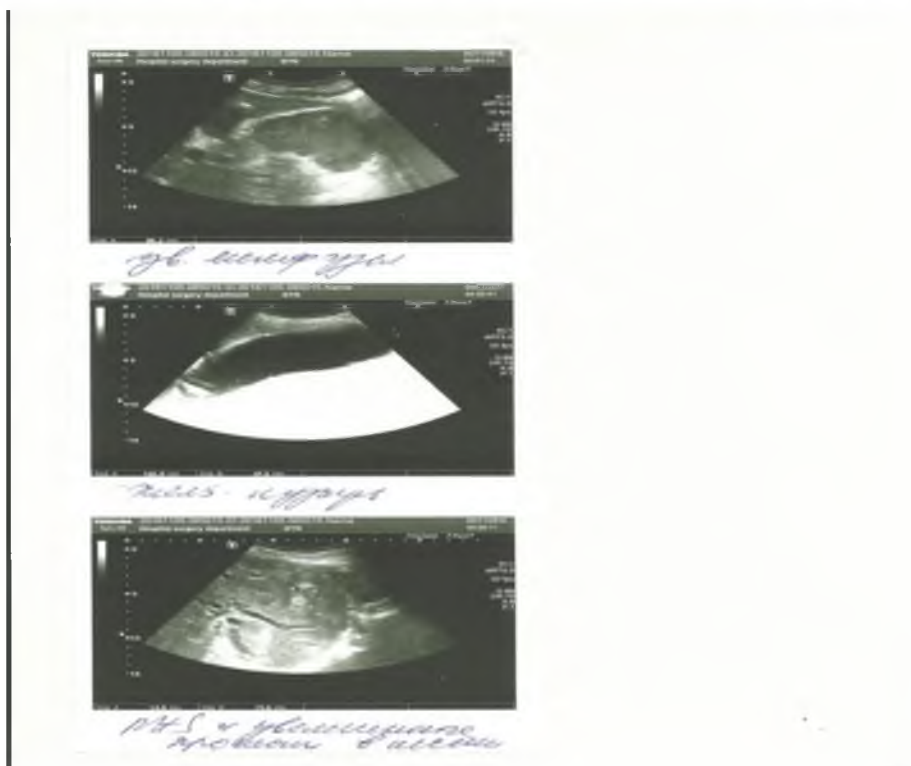


Рис. 1 УЗИ брюшной полости: выявление метастазов и увеличенные протоки в печени  
Fig. 1 Abdominal ultrasound: detection metastases and enlarged ducts in the liver

В связи с выявленными изменениями стало очевидно, что основной причиной обтурации желчевыводящих протоков стала опухоль головки поджелудочной железы в сочетании с признаками калькулезного холецистита. Пациент осмотрен на консилиуме онкологов, выставлен диагноз рака головки поджелудочной железы IV стадии, множественные метастазы в печени, IV клиническая группа. Механическая желтуха. Печеночная недостаточность класс В по Чайлд-Пью. Учитывая удовлетворительное состояние пациента и стабильные показатели гемограммы до октября 2016 г., вероятно, второй злокачественный процесс развился за короткий временной интервал и имеет быстро прогрессирующее течение.

В связи с невозможностью проведения радикальной операции выполнена чрескожная холецистостомия под ультразвуковой навигацией. Одновременно по дренажу выделено 400 мл желчи. В дальнейшем суточный сброс желчи составлял от 300 до 600 мл. В связи с наличием признаков печеночной недостаточности средней степени специфическая химиотерапия прекращена. Больному продолжено симптоматическое лечение по месту жительства.

Второй пациент, 74 лет, наблюдается у гематолога с августа 2015 г. В дебюте заболевания отмечалась умеренная лимфоаденопатия (периферические лимфатические узлы размером до 1.5 см), печень и селезенка нормальных размеров, в анализе крови небольшой лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом (лейкоциты  $31.5 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 87%), отсутствие анемии. В миелограмме – пунктат гиперклеточный, зрелые лимфоциты 83.7%. По данным ИФТ периферической крови подтвержден диагноз хронического лимфолейкоза, В-клеточный вариант, А стадия по Binet. Ввиду компенсации опухолевого процесса в течение 1 года специфическая терапия не проводилась, больной находился под наблюдением гематолога амбулаторно. С октября 2016 г. стали нарастать анемические проявления, явления интоксикации (потливость, похудание на 5 кг, периодически субфебрильная температура тела), отмечались непостоянные тупые боли в левом подреберье и нарушение стула со склонностью к запорам. При этом роста периферических лимфатических узлов не отмечалось, сохранялась умеренная гепатоспленомегалия. В гемограмме – анемия средней

степени тяжести (гемоглобин 81 г/л, эритроциты  $3.2 \times 10^{12}/л$ ), лейкоциты  $92.9 \times 10^9/л$ , СОЭ 72 мм/ч. Отмечалось несоответствие тяжести анемического синдрома и умеренной прогрессии лимфопролиферативного заболевания крови. В связи с этим проведены дополнительные обследования в стационарных условиях.

В анализе крови: гемоглобин 76 г/л, эритроциты  $3.3 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $93.2 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $140 \times 10^9/л$ , СОЭ 74 мм/ч. Биохимические показатели крови: общий билирубин 19.5 мкмоль/л, прямая фракция 5.1 мкмоль/л, непрямая фракция 14.4 мкмоль/л, АлТ 25.2 Ед/л, АсТ 16.4 Ед/л, щелочная фосфатаза 127 Ед/л, общий белок 72 г/л, глюкоза 4.6 ммоль/л, креатинин 74 мкмоль/л, мочевина 4.5 ммоль/л.

УЗИ органов брюшной полости: печень – правая доля 150 мм, левая доля 63 мм, контуры ровные, структура неоднородная, повышенной эхогенности, в левой доли печени визуализируются гипоехогенные образования  $26 \times 23$  мм и  $12 \times 15$  мм (рис. 2). Поджелудочная железа на видимых участках диффузно неоднородная, повышенной эхогенности. Селезенка  $110 \times 43$  мм. Заключение: образование левой доли печени? Метастатическое поражение печени?

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС): очагово-атрофический гастрит с явлениями воспаления слизистой. Для уточнения характера поражения печени и возможных изменений в органах брюшной полости и забрюшинного пространства проведена компьютерная томография (КТ).



Рис. 2. УЗИ брюшной полости: выявление метастазов в печени  
 Fig. 2. Abdominal ultrasonography: identification metastases in the liver

КТ брюшной полости и забрюшинного пространства: в левой доли печени определяются два образования неправильной формы с нечеткими бугристыми контурами, умеренно пониженной плотности, общие размеры  $36 \times 48 \times 31$  мм. Поджелудочная железа имеет волокнистый контур, дольчатое строение. Структура поджелудочной железы диффузно неоднородная, плотность снижена. Размер головки 2.9 см, тела – 1.8 см, хвоста – 1.2 см. Проток поджелудочной железы не расширен. Отмечается большое количество лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства диаметром до 9 мм; единственный увеличенный лимфоузел в области головки поджелудочной железы размерами  $10 \times 23 \times 25$  мм. Селезенка однородная, без очаговых изменений. Селезеночные вены не расширены. Заключение: КТ-картина объемного образования тела поджелудочной железы, метастазов (mts) в левую долю печени.

В данной ситуации также отмечалось латентное развитие второй опухоли на фоне стабильного течения хронического лимфолейкоза, не требующего специфической химиотерапии.



Больной осмотрен на консилиуме онкологов, выставлен диагноз рака тела поджелудочной железы IV степени, mts в печень, IV клиническая группа. Радикальное оперативное лечение не показано из-за распространенности опухолевого процесса. Пациенту проводились гемотрансфузии компонентов крови для уменьшения тяжести анемического синдрома.

Через месяц с момента выявления опухоли поджелудочной железы больной вновь госпитализирован. В связи с наличием второго злокачественного процесса отмечается быстрое прогрессирование лейкоза и появление осложнений со стороны гепатобилиарной системы и почек. У него быстро нарастают признаки тяжелой анемии (гемоглобин 66 г/л, эритроциты  $2.3 \times 10^{12}/л$ ), отмечается увеличение лейкоцитоза (лейкоциты  $135.2 \times 10^9/л$ ), появление лабораторных признаков механической желтухи (общий билирубин 85.51 мкмоль/л, прямая фракция 74.24 мкмоль/л, АлТ 115.2 Ед/л, АсТ 86.4 Ед/л, щелочная фосфатаза 2278 Ед/л), увеличились показатели креатинина и мочевины (135.0 мкмоль/л и 14.0 ммоль/л соответственно). Назначение специфической химиотерапии по поводу лейкоза не представляется возможным ввиду тяжести состояния больного и тяжелой сопутствующей патологии. Пациенту проводится симптоматическая терапия и гемотрансфузии компонентов крови по показаниям.

Таким образом, выявленные злокачественные опухолевые процессы отягощают течение лейкоза, значительно влияют на выбор дальнейшей тактики лечения и приводят к неблагоприятному прогнозу.

### Выводы

1. Наиболее характерными и ранними характеристиками второй опухоли являются прогрессирующие признаки интоксикации, нарастание тяжести анемии и появление дополнительных признаков злокачественного опухолевого процесса (боли, диспепсические расстройства, запоры). При этом течение хронического лимфолейкоза часто остается стабильным, нет признаков прогрессии заболевания системы крови.

2. Своевременное применение клинических и дополнительных лабораторно-инструментальных методов обследования позволяет своевременно диагностировать злокачественные солидные новообразования.

3. Развитие второй опухоли при лимфопролиферативных заболеваниях крови может быть индуцировано предшествующей химиотерапией, но также может встречаться и у пациентов, которым не назначались цитостатические препараты.

### Список литературы

#### References

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Том 2.- М.: Ньюдиамед, 2005.  
Vorob'ev A.I. 2005. Rukovodstvo po gematologii. [Guide to Hematology].-M.: N'yudiamed, 2005. (in Russian)
2. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология.-Практическое руководство.- 1998.  
Kassirskij I.A., Alekseev G.A. 1998. Klinicheskaya gematologiya. [Clinical haematology]- Practicheskoe rukovodstvo: -1998. (in Russian)
3. Ковригина А.М. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов. Клиническая онкогематология. 2009; № 4:297–306.  
Kovrigina A. M. 2009. Morfologicheskaya harakteristika reaktivnyh izmeneneniya limfouzlov. [Morphological characteristics of reactive lymph node changes]. Klinicheskaya onkogematologiya. 2009. № 4:297–306. (in Russian)
4. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови/ Под ред. В.Г. Савченко.-М.: Практика, 2012.-1056 с.



V.G.Savchenko. 2012. Programmnoe lechenie zabolevaniy sistemy krovi: Sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolevaniy sistemy krovi/ pod red.V.G.Savchenko [Treatment of diseases of the blood system software]-М.-Praktika.-1056 s. (in Russian)

5. Фабер В. Б., Кулаков В. И. 2011. Особенности диагностики рака у больных лейкозом. Электронная статья.URL: <http://Dommedika.com/Онкология/339.html>

Faber V.B., Kulakov V.I. 2011. Osobennosti diagnostiki raka u bol'nyh leykozom. [The peculiarities of the diagnosis of cancer in patients with leukemia]. Elektronnaya stat'ya. URL: <http://Dommedika.com/Oncology/339.html>. (in Russian)

6. Stacher J.D., Bohnel H. 2011. Причины сочетания лейкемии и рака. Сочетание лимфолейкоза с другими опухолями. Электронная статья.URL: <http://Dommedika.com/Онкология/340.html>.

7. Stacher J.D., Bohnel H. 2011. Prichiny sochetaniy leykemii i raka. Sochetanie limfoleykoza s drugimi opuholyami. [The reasons for the combination of leukemia and cancer. The combination of Lymphocytic Leukemia with other tumors]. Elektronnaya stat'ya. URL: <http://Dommedika.com/Oncology/340.html>. (in Russian)

8. Balducci L., Yates J. 2000. General guidelines for management of older patients with cancer. *Oncology*; 14:221-227.

9. Bazemore A., Smucker D. 2002. Lymphadenopathy and malignancy. *Am. Fam. Physician*; 66:2103-2110.

10. Chatovsky D., Richards S., Matutes E., Richards R. Furman M. 2007. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Lancet*; 370:230-239.

11. Chavez J., Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. 2013. Ibrutinib: an evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. *Core Evid.*; 8:37-45.

12. Cheson B.D, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, Wiestner A, Kipps TJ. 2012. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*; 30(23): 2820-2822.

13. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G., Pasold R., Hensel M., Steinbrecher C. 2006. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*; 107:885-891.

14. Eichhorst B.F., Goede V., Hallek M. 2009. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*; 50:171-178.

15. Habermann T.M., Steensma D.P. 2000. Diagnostic considerations for lymphadenopathy. *Mayo Clin. Proc.*; 75:723-732.

16. Hallek M., Eichhorst B.F. 2004. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J.*; 5(Suppl.1):S20-S30.

17. Hallek M., Fisher K., Fingerle-Rowson G., Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M. 2010. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Lancet*; 376:1164-1174.

18. Ioachim H., Ratech H. 2002. Ioachim's lymph node pathology. 3rd ed.-Philadelphia, PA:Lippincott Williams&Wilkins,

19. Keating M.J., O'Braen S., Albitar M.F., Lerner S., Plunkett W., Giles F., Andreeff M., Cortes J., Faderl S., Thomas D., Koller C., Wierda W., Detry M.A., Lynn A., Kantarjian H. 2005. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (ACK) as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*; 23:4079-4088.

20. Knauf W.U., Lissitchkov T.L., Aldoud A., Arnaudov G, Peytchev D. 2007. Bendamustine in treatment-naive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*; 110:609A (Abstract 2043).

21. Strauchen J.A. 1998. Diagnostic histopathology of the lymph node. - New York: Oxford University Press.

22. Tam C.S., O'Braen S., Wierda W.G., Keating MJ. 2008. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*; 112:975-980.