



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-5-14
УДК [[616.126-022.6-06:616.155.391]+616.37-006.6]-053.9
EDN: ADHFWJ



**Е.В. Резник^{1,2}, М.А. Батов*³, Т.В. Апарина¹, О.В. Ким¹,
М.Х. Шурдумова^{1,2}, Л.М. Михалева^{2,4}, А.П. Смирнов^{1,5},
Г.Н. Голухов²**

¹— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³— Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, Москва, Россия

⁴— Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

⁵— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**E.V. Reznik^{1,2}, M.A. Batov*³, T.V. Aparina¹, O.V. Kim¹,
M.Kh. Shurdumova, L.M. Mikhaleva^{2,4}, A.P. Smirnov^{1,5},
G.N. Golukhov²**

¹— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²— Academician G.M. Savelyeva City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

³— P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — National Medical Research Radiological Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴— Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

⁵— City Polyclinic № 212, Moscow, Russia

Leukemoid Reaction in an Elderly Patient with Aortic Valve Infective Endocarditis and Pancreatic Adenocarcinoma

Резюме

Лейкемоидная реакция (ЛР), связанная с солидными опухолями, документируется на протяжении многих десятилетий, и часто ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания. Вместе с тем, дифференциальная диагностика ЛР представляет значительные трудности при наличии у пациента нескольких потенциальных этиологических факторов, каждый из которых по отдельности может быть причиной ЛР, или, напротив, приводить к системной реакции организма в рамках общего патогенетического сценария.

*Контакты: Максим Александрович Батов, e-mail: md.batov@gmail.com

*Contacts: Maxim A. Batov, e-mail: md.batov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки старческого возраста, госпитализированной в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с впервые развившейся слабостью в правых конечностях. При клинико-лабораторно-инструментальном обследовании подтверждено острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне нарастания в течение 5 суток лейкоцитоза до 60 тыс. клеток/мкл со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и декомпенсацией состояния пациентки с последующим летальным исходом, несмотря на проводимую терапию.

При аутопсии выявлена низкодифференцированная аденокарцинома хвоста поджелудочной железы с множественным метастатическим поражением региональных лимфатических узлов и печени, а также конкурирующее заболевание — острый инфекционный эндокардит аортального клапана, явившийся причиной развития сепсиса по типу септикопиемии и тромбоэмболии как по большому кругу кровообращения с наличием ишемического инфаркта головного мозга, инфарктов селезенки, так и по малому кругу с развитием тромбоэмболов в правых сегментарных ветвях легочной артерии. Учитывая распространенный характер рака поджелудочной железы и отсутствие прямых данных за активный инфекционный процесс на этапе первичной диагностики, более вероятен паранеопластический характер ЛР, однако инфекционный эндокардит и сопутствующая патология могли также внести свой вклад в развитие ЛР.

Ключевые слова: лейкемоидная реакция, острый инфекционный эндокардит, аортальный клапан, аденокарцинома поджелудочной железы, паранеопластический синдром

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.10.2023 г.

Принята к публикации 08.12.2023 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Батов М.А., Апарина Т.В. и др. ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 5-14. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-5-14. EDN: ADHFWJ

Abstract

Leukemoid reaction (LR) associated with solid tumors has been documented for many decades. LR is often associated with an unfavorable prognosis and aggressive course of the disease. However, the differential diagnosis of LR is of significant difficulty when a patient has several potential etiological factors, each of them individually may cause LR or, on the contrary, lead to a systemic reaction of the body within a single pathogenetic chain.

We present a clinical observation of an elderly patient admitted to the intensive care unit due to the first-time encountered weakness in the right extremities. Clinical and instrumental examination revealed an acute cerebral ischemia with leukocytosis increase up to 60.000 cells/ μ L with leukocyte formula left shift and subsequent patient decompensation with lethal outcome, despite the intensive treatment.

Autopsy revealed a low-differentiated adenocarcinoma of the pancreatic tail with multiple metastatic lesions in regional lymph nodes and liver, as well as a competing disease — acute infective endocarditis of the aortic valve, which was the cause of sepsis development with septicemia type and thromboembolism both in the great circulation circle with the presence of ischemic cerebral infarction, spleen infarcts, and in the small circle with the development of thromboembolism in the right segmental branches of the pulmonary artery. Given the advanced stage of pancreatic cancer and lack of direct evidence of sepsis at primary diagnosis, paraneoplastic nature of LR is more likely, but infective endocarditis and concomitant pathology also may have contributed to the development of LR.

Key words: leukemoid reaction, acute infective endocarditis, aortic valve, pancreatic adenocarcinoma, paraneoplastic syndrome

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 15.10.2023

Accepted for publication on 08.12.2023

For citation: Reznik E.V., Batov M.A., Aparina T.V. et al. Leukemoid Reaction in an Elderly Patient with Aortic Valve Infective Endocarditis and Pancreatic Adenocarcinoma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 5-14. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-5-14. EDN: ADHFWJ

Г-КСФ — гранулоцитарно колониестимулирующий фактор, УЗИ — ультразвуковое исследование, КТ — компьютерная томография, ЛР — лейкемоидная реакция, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Лейкемоидная реакция (ЛР) характеризуется стойким лейкоцитозом свыше 50 тыс. клеток/мкл в отсутствие поражения костного мозга при исключении острого или хронического миелолейкоза. Относительное содержание незрелых форм при ЛР незначительное или умеренное, миелоциты редко превышают 5-15%, бласты практически отсутствуют, в то время как при лейкозе содержание этих клеток высокое. Для ЛР не

характерны признаки опухолевой прогрессии, свойственные лейкозам, в связи с чем при ЛР не возникают анемии и тромбоцитопении метапластического характера [1].

Выделяют 4 типа ЛР. Первый тип — миелоидные реакции, среди которых чаще всего встречаются нейтрофильные реакции с нейтрофильным лейкоцитозом выше 9×10^9 /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до метамиелоцитов и миелоцитов;

промиелоцитарные реакции с большим количеством промиелоцитов с обильной зернистостью; эозинофильные реакции, если абсолютное число эозинофильных лейкоцитов в крови превышает $0,45 \times 10^9/\text{л}$ и реакции двух и трех ростков миелопоэза, которые проявляются нейтрофильным лейкоцитозом (или лейкопенией), гипертромбоцитозом (или тромбоцитопенией) и нормобластозом (нормоцитозом) в периферической крови. Второй тип ЛР — лимфоцитарная реакция, которая представляет собой вторичный реактивный лимфоцитоз с увеличением абсолютного количества лимфоцитов больше $4 \times 10^9/\text{л}$. Третий тип представлен моноцитарно-макрофагальной реакцией крови, сопровождающейся увеличением количества моноцитов в периферической крови более $0,8 \times 10^9/\text{л}$ на фоне инфекционных, грибковых, риккетсиозных и протозойных заболеваний. Четвертый тип представляет собой псевдобластную ЛР, которая характеризуется наличием в крови и костном мозге значительного количества клеток с гомогенным ядром, единичными нуклеолами, голубой узкой цитоплазмой, не содержащей зернистости, которые ошибочно принимаются за бластные клетки [1, 2].

ЛР не является самостоятельной патологией и носит вторичный характер, зачастую с объективной взаимосвязью с основным заболеванием. Основными причинами ЛР могут становиться тяжелые инфекции, интоксикация различной природы, массивное кровотечение или тромбозы, и значительно реже солидные злокачественные новообразования в рамках паранеопластического синдрома [3, 4]. Несмотря на относительную редкость, паранеопластическая ЛР является хорошо описанным явлением для ряда солидных злокачественных новообразований, в частности для рака легкого, почечно-клеточного рака и рака поджелудочной железы [4].

Окончательный патогенез паранеопластической ЛР остается неясным ввиду недостаточного материала для детального изучения, однако данные отдельных публикаций указывают на секрецию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в случае присутствия цитокин-продуцирующей опухоли. Г-КСФ является гликопротеином естественного происхождения, который стимулирует пролиферацию и созревание прогениторных клеток костного мозга в полностью дифференцированные нейтрофилы. В норме Г-КСФ вырабатывается эндотелиоцитами, фибробластами, моноцитами и макрофагами. У пациентов с паранеопластической ЛР Г-КСФ секретируется непосредственно опухолевыми клетками и приводит к цитокин-опосредованному лейкоцитозу [5].

Исходы пациентов из серии случаев паранеопластической ЛР при солидных опухолях различной локализации указывают, что ЛР является прогностически неблагоприятным фактором. Так, в ретроспективном исследовании Granger et al. (2009) 76% пациентов с паранеопластической ЛР умерли в течение 12 недель, что согласуется с отдельными опубликованными клиническими наблюдениями, описывающими преимущественно неблагоприятные исходы у таких пациентов [6, 7].

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки старческого возраста с метастатическим раком поджелудочной железы, острым инфекционным эндокардитом аортального клапана с развитием сепсиса по типу септикопиемии и тробоэмболии, явившейся причиной кардиоэмболического инсульта, инфарктов селезенки и выраженной ЛР.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 83 лет, поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с жалобами на впервые появившуюся выраженную слабость в правых конечностях. Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдала гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа.

При осмотре состояние тяжелое, контакт ограничен в связи с когнитивными расстройствами, кожный покров бледно-розовой окраски, теплый, отеков нет. Температура тела — $37,6^\circ\text{C}$, индекс массы тела — $24 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Дыхание ровное, ритмичное, экскурсия грудной клетки симметричная, частота дыхательных движений 19 в минуту. Сатурация — 93% на атмосферном воздухе. При аускультации грудной клетки выявлено жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, без побочных дыхательных шумов.

Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 87 в минуту, артериальное давление 170/85 мм рт. ст. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Язык сухой, обложен налетом коричневого цвета. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный в поясничной области с обеих сторон.

При оценке неврологического статуса: уровень сознания — оглушение, сенсомоторная афазия, менингеальная симптоматика отсутствует. Зрачки симметричны, фотореакции сохранены. Глазные яблоки отклонены влево, парез взора вправо. Сглажена правая носогубная складка. Нистагма нет, глотание сохранено, язык по средней линии. Умеренная дизартрия. Тетрапарез: справа со снижением силы до 2 баллов в ноге, плечии — в руке; слева — до 3 баллов в ноге, 1 балла в руке. Сухожильные и периостальные рефлексy повышены слева. Положительный симптом Бабинского с двух сторон. Расстройства чувствительности и координации не верифицированы по тяжести состояния пациентки. По шкале NIHSS (Шкала определения тяжести ишемического инсульта Национального института здоровья США) — 20 баллов.

За время нахождения в стационаре отмечено нарастание лейкоцитоза на фоне развития тромбоцитопении до $70 \times 10^9/\text{л}$ и гипохромной нормоцитарной анемии со снижением гемоглобина крови до 93 г/л (рис. 1). Максимальный зафиксированный уровень нейтрофильного лейкоцитоза составил $60,86 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением относительного числа палочкоядерных нейтрофилов до 94,5% и сдвигом лейкоцитарной

формулы влево до прометамиелоцитов, метамиелоцитов, а также появлением до 1% миелобластов в периферической крови (табл. 1). Уровень прокальцитонина в крови — 1,48 нг/мл.

По данным биохимического анализа крови отмечались гипергликемия до 14,9 ммоль/л, билирубинемия до 24,6 мкмоль/л, повышение уровня щелочной фосфатазы и незначительное повышение уровня аспаратаминотрансферазы (табл. 2). Уровень тропонина при поступлении — 50,7 нг/мл.

По данным коагулограммы — без клинически значимых отклонений.

В клиническом анализе мочи отмечалась выраженная протеинурия — белок 6,0 г/л, глюкозурия — 28,0 ммоль/л, эритроцитурия — 25 — 30 в поле зрения, бактериурия.

При исследовании спинномозговой жидкости: цвет бледно-желтый, ксантохромия ликвора 1+, прозрачность ликвора полная, цитоз 81/3, белок ликвора 0,645 г/л, лимфоциты 3, нейтрофилы 78, глюкоза ликвора 9,6 ммоль/л.

По данным электрокардиографии при поступлении: ритм синусовый, частота сердечных сокращений

72 в минуту, отклонение электрической оси влево, признаки крупноочаговых рубцовых изменений миокарда нижней стенки левого желудочка (рис. 2).

При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено уплотнение аорты, створок аортального и митрального клапанов, кальцинаты на створках аортального и митрального клапанов, незначительное расширение левого предсердия до 4,2 см, гипертрофия левого желудочка (толщина задней стенки левого желудочка — 1,2 см, толщина межжелудочковой перегородки — 1,3 см). Отмечалось отсутствие должного систолического утолщения передней, перегородочной стенок на уровне верхушечного сегментов, верхушки левого желудочка. Глобальная сократимость незначительно снижена, фракция выброса левого желудочка — 50% по Симпсону. При доплерографии митральная регургитация I степени, аортальная регургитация I степени, трикуспидальная регургитация II степени. Перикард без особенностей. Незначительная легочная гипертензия — увеличение систолического давления в легочной артерии до 40 мм рт. ст. Обращало на себя внимание, что при проведении ЭхоКГ при поступлении признаков вегетации клапанов не выявлено.

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой за период госпитализации

Показатель	07.01	08.01	09.01	10.01	11.01	Референс	Ед. изм.
Эритроциты, RBC	4,65	4,51	3,31	3,34	3,34	4,2-5,6	10 ¹² /л
Гемоглобин, HGB	130	131	92	94	93	131-172	г/л
Гематокрит, HCT	41,2	41,3	29,1	29,4	29,3	39-50	%
Средний объем эритроцита, MCV	88	91,5	88	88	92,2	80-100	мкм ³
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCH	28	29	27,7	28,2	29,2	27-35	пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCHC	316	317	315	320	317	320-360	г/л
Распределение эритроцитов по объему, RDW	13	-	15	17	-	11-14,8	%
Количество тромбоцитов, PLT	151	131	89	78	70	150-400	10 ⁹ /л
Средний объем тромбоцитов, MPV	10	10,1	11	11	14,2	6-11	мкм ³
Тромбокрит, PCT	0,151	-	0,093	0,088	-	0,1-1	%
Распределение тромбоцитов по объему, PDW	13	-	15	17	-	12-18	%
Лейкоциты	18,4	15,18	22,1	53,4	60,86	4-9	10 ⁹ /л
Миелоциты	-	-	-	-	17	0	%
Метамиелоциты	-	-	-	-	2	0	%
Миелобласты	-	-	-	-	1	0	%
Промиелоциты	-	-	-	-	1	0	%
Нейтрофилы сегментоядерные,	-	88	-	-	80 43	47-72	%
Нейтрофилы палочкоядерные,	-	88,7	-	-	94,5	1-6	%
Лимфоциты	-	6,6	-	-	5	19-37	%
Моноциты	-	4,7	-	-	2	3-11	%
Эозинофилы	-	0,1	-	-	0	0,5-5	%
Базофилы	-	0,1	-	-	0,6	0-1	%
Нейтрофилы, абс. Число	-	14	-	-	57	2,04-5,8	10 ⁹ /л
Лимфоциты, абс. Число	-	6	-	-	5	1,2-3,0	10 ⁹ /л
Моноциты, абс. Число	-	4	-	-	2	0,09-0,6	10 ⁹ /л
Эозинофилы, абс. число	-	0,02	-	-	0,02	0,02-0,3	10 ⁹ /л
Базофилы, абс. Число	-	0,01	-	-	0,38	0,0-0,065	10 ⁹ /л

Table 1. Dynamics of complete blood count with differential during the period of hospitalization

Parameter	07.01	08.01	09.01	10.01	11.01	Reference	Units
Erythrocytes, RBC	4,65	4,51	3,31	3,34	3,34	4,2-5,6	10 ¹² /L
Hemoglobin, HGB	130	131	92	94	93	131-172	g/L
Hematocrit, HCT	41,2	41,3	29,1	29,4	29,3	39-50	%
Mean corpuscular volume, MCV	88	91,5	88	88	92,2	80-100	µm ³
Mean corpuscular hemoglobin, MCH	28	29	27,7	28,2	29,2	27-35	pg
Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC	316	317	315	320	317	320-360	g/L
Red cell distribution, RDW	13	-	15	17	-	11-14,8	%
Platelets, PLT	151	131	89	78	70	150-400	10 ⁹ /L
Mean platelet volume, MPV	10	10,1	11	11	14,2	6-11	µm ³
Plateletcrit, PCT	0,151	-	0,093	0,088	-	0,1-1	%
Platelet distribution width, PDW	13	-	15	17	-	12-18	%
Leucocytes	18,4	15,18	22,1	53,4	60,86	4-9	10 ⁹ /L
Myelocytes	-	-	-	-	17	0	%
Metamyelocytes	-	-	-	-	2	0	%
Myeloblasts	-	-	-	-	1	0	%
Promyelocytes	-	-	-	-	1	0	%
Segmented Neutrophils	-	88	-	-	80 43	47-72	%
Band Neutrophils	-	88,7	-	-	94,5	1-6	%
Lymphocytes	-	6,6	-	-	5	19-37	%
Monocytes	-	4,7	-	-	2	3-11	%
Eosinophils	-	0,1	-	-	0	0,5-5	%
Basophils	-	0,1	-	-	0,6	0-1	%
Neutrophils, ANC	-	14	-	-	57	2,04-5,8	10 ⁹ /L
Lymphocytes, ANC	-	6	-	-	5	1,2-3,0	10 ⁹ /L
Monocytes, ANC	-	4	-	-	2	0,09-0,6	10 ⁹ /L
Eosinophils, ANC	-	0,02	-	-	0,02	0,02-0,3	10 ⁹ /L
Basophils, ANC	-	0,01	-	-	0,38	0,0-0,065	10 ⁹ /L

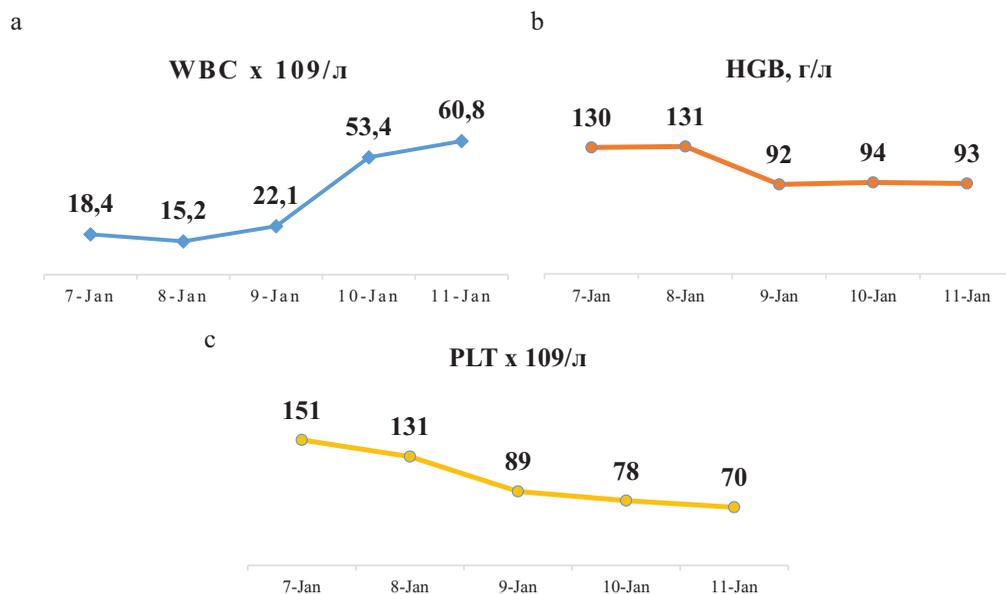


Рисунок 1. Динамика показателей клинического анализа крови: а — лейкоциты; б — тромбоциты; с — гемоглобин; WBC — лейкоциты, HGB — гемоглобин, PLT — тромбоциты

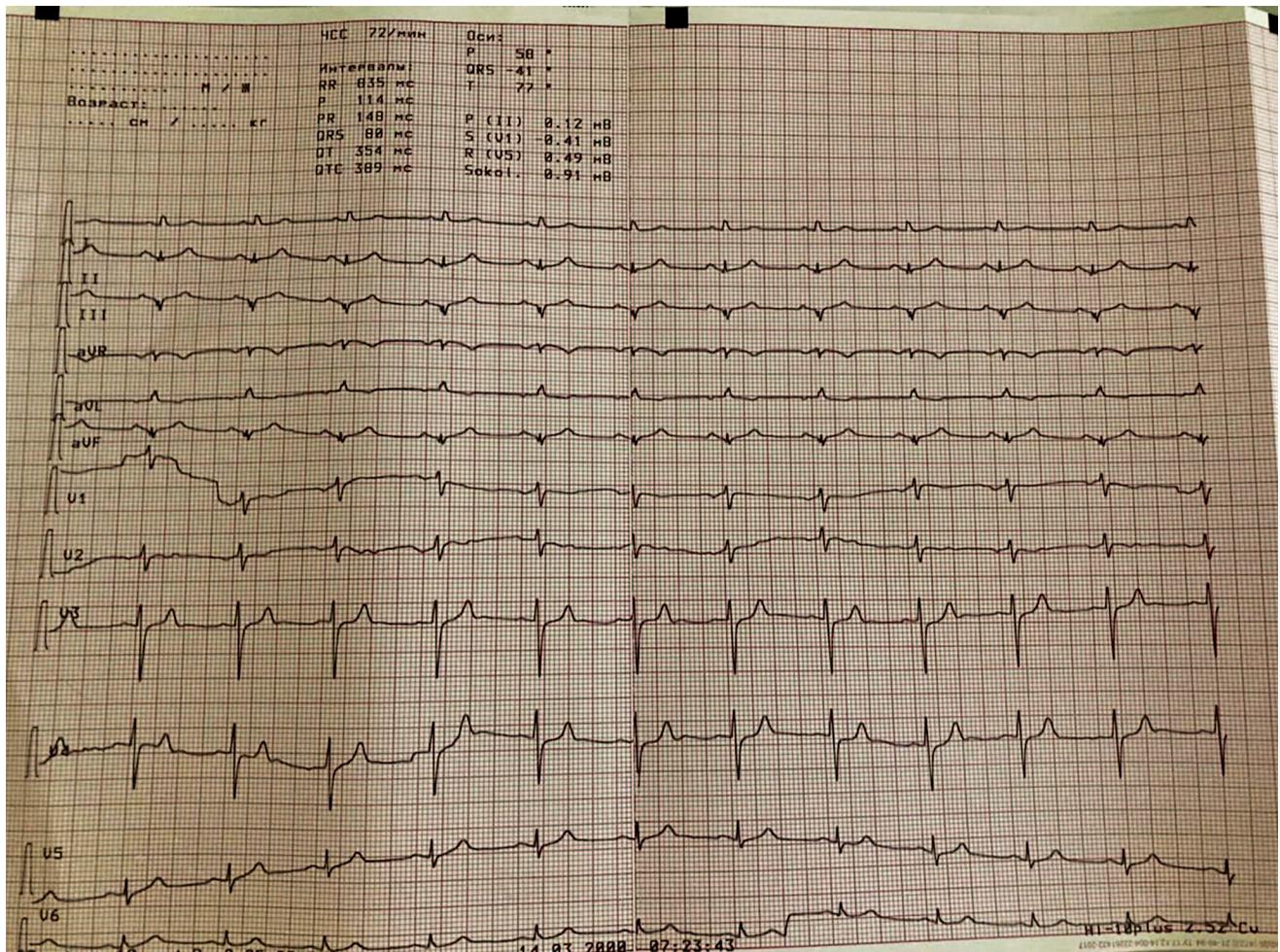
Figure 1. Complete blood count dynamics: a — leukocytes; b — hemoglobin; c — platelets; WBC — white blood count, HGD — hemoglobin, PLT — platelets.

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови за период госпитализации

Показатель	07.01	08.01	Референс	Ед. изм.
Белок общий	68	65,5	66-83	г/л
Альбумин	-	31,1	35-52	г/л
Билирубин общий	23,6	24,6	5-21	мкмоль/л
Билирубин прямой	8,3	8	0-4,4	мкмоль/л
Билирубин не прямой	15,3	16,6	0-16,6	мкмоль/л
Холестерин	6,2	6,46	0-5,20	ммоль/л
Мочевина	9,7	10,8	2,8-7,2	ммоль/л
Креатинин	82,5	77,5	74-110	мкмоль/л
Глюкоза крови	14,9	14,1	4,1-5,9	ммоль/л
Калий	3,82	4,2	3,5-5,1	ммоль/л
Натрий	137,6	139	135-145	ммоль/л
Хлор	97,5	98	98-107	ммоль/л
Аспаратамино-трансфераза	46,8	48,8	11-36	Ед/л
Аланинамино-трансфераза	23,9	21,7	10-37	Ед/л
Креатинфосфокиназа	116,5	115,5	26-145	Ед/л
Щелочная фосфатаза	515	453	30-120	Ед/л

Table 2. Dynamics of the biochemical blood test during the period of hospitalization

Parameter	07.01	08.01	Reference	Units
Total protein	68	65,5	66-83	g/L
Albumin	-	31,1	35-52	g/L
Total bilirubin	23,6	24,6	5-21	μmol/L
Direct bilirubin	8,3	8	0-4,4	μmol/L
Bilirubin indirect	15,3	16,6	0-16,6	μmol/L
Cholesterol	6,2	6,46	0-5,20	μmol/L
Urea	9,7	10,8	2,8-7,2	μmol/L
Creatinine	82,5	77,5	74-110	μmol/L
Blood glucose	14,9	14,1	4,1-5,9	mmol/L
Potassium	3,82	4,2	3,5-5,1	mmol/L
Sodium	137,6	139	135-145	mmol/L
Chlorine	97,5	98	98-107	mmol/L
Aspartate aminotransferase	46,8	48,8	11-36	U/L
Alanine aminotransferase	23,9	21,7	10-37	U/L
Creatine phosphokinase	116,5	115,5	26-145	U/L
Alkaline phosphatase	515	453	30-120	U/L

**Рисунок 2.** Электрокардиограмма пациентки Е., 83 года при поступлении
Figure 2. Electrocardiogram of patient E., 83 years old at admission

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) сосудов шеи выявлены признаки атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий, признаки гемодинамически незначимых стенозов справа и слева в бифуркации общей сонной артерии до 30 %, а также патологическая извитость внутренней сонной артерии и подключичной артерии слева без гемодинамических нарушений.

При компьютерной томографии (КТ) головного мозга при поступлении в первые сутки заболевания выявлен атеросклероз интракраниальных артерий, постинсультная трансформация в правом полушарии и правой доле мозжечка. При КТ головного мозга в динамике через двое суток выявлена картина нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии и левой задней мозговой артерии на фоне прежних изменений.

По данным КТ органов грудной клетки при поступлении — умеренно выраженные гипостатические изменения по задне-базальным поверхностям легких. При повторной КТ органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. При последующем микробиологическом исследовании крови выявлен рост *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.

При УЗИ органов брюшной полости на фоне гепатомегалии в обеих долях печени определяются множественные объёмные образования до 26 мм с нечетким контуром, вероятно, участки метастазирования или абсцедирования, диффузные изменения поджелудочной железы, застойный желчный пузырь.

При УЗИ вен нижних конечностей получены данные за тромбоз большой подкожной вены правой нижней конечности, варикозную трансформацию притоков ствола большой подкожной вены нижних конечностей.

На основании полученных клиничко-инструментальных данных был сформулирован **заключительный клинический диагноз: Основное заболевание. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии и левой задней мозговой артерии, неуточненный патогенетический вариант.**

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая АГ. Дислипидемия. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень HbA1c гемоглобина <7,0 %, очень высокий риск (риск 4).

Осложнения основного заболевания: Отек головного мозга. Дислокационный синдром. Тромбоз большой подкожной вены правой нижней конечности. Тромбоэмболия легочной артерии. Двусторонняя внебольничная полисегментарная пневмония, тяжелого течения. Дыхательная недостаточность III степени. Сепсис. Абсцессы печени, цитолитический синдром, холестатический синдром, синдром печеночно-клеточной недостаточности. Инфаркт миокарда 2-го типа. Отек легких Killip III. Синдром полиорганной недостаточности. Гипохромная анемия. Тромбоцитопения.

В стационаре проводилась активная антибактериальная (цефоперазон-сульбактам), антикоагулянтная (надропарин кальция), дезинтоксикационная терапия,

коррекция водно-электролитных нарушений и другая симптоматическая терапия (стерофундин, меглюмина натрия сукцинат). В связи с выраженным нарастанием лейкоцитоза, появлением blastов в периферической крови, консультирована гематологом, рекомендовано рассмотреть возможность проведения стерильной пункции для уточнения природы ЛР. Однако, несмотря на проводимую терапию до выполнения данного исследования, через 5 суток от начала госпитализации зафиксирована остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия — без эффекта, констатирована биологическая смерть.

При аутопсии головного мозга обнаружен очаг размягчения в теменно-височно-затылочной области левого полушария головного мозга. В области подкорковых ядер выявлены кисты с бурными стенками диаметром 0,1 — 0,2 см, в области коры правой гемисферы мозжечка визуализируется киста с желтовато-коричневыми стенками диаметром 1,5 см. В гистологическом препарате ткань мозжечка с выраженным периваскулярным и перичеселлюлярным отеком, участком некроза в коре с выраженной плазмодитарно-макрофагальной реакцией.

При исследовании поджелудочной железы: ткань органа плотно-эластичной консистенции, размерами 14,0×3,0×2,0 см. В области головки поджелудочной железы имеются разрастания серо-розового цвета дольчатого вида с кровоизлияниями, в области хвоста — плотной белесовато-серой ткани общими размерами 4×3×4,5 см, врастающие в окружающую паранкреатическую клетчатку и в область ворот селезенки с кровоизлияниями, а также наличием в пульпе селезенки массой 200,0 г участков желтоватого цвета с четкими границами и кровоизлияниями размерами до 3,0×4,0×0,7 см. В селезеночной вене — тромб темно-вишневого цвета (рис. 3).

Гистологическое исследование фрагмента селезенки: выраженный гиалиноз стенок артерий и вен, обширные кровоизлияния и некроз — инфаркт.

Печень коричнево-желтоватого цвета с мускатным рисунком строения и округлыми образованиями в паренхиме диаметром 0,5 — 5 см белесовато-розового цвета с кровоизлияниями и распадом. Парааортальные лимфатические узлы плотные, увеличены в размерах до 1,0×1,0×0,5 см.

При гистологическом исследовании подтверждена низкодифференцированная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы с метастазами в паранкреатические и парааортальные лимфатические узлы, лимфатические узлы ворот печени и паренхиму печени: метастаз аденокарциномы с распадом и воспалительной инфильтрацией. В прилежащей ткани печени балочное и дольковое строение сохранено, выраженный отек, гепатоциты в состоянии некробиоза, между гепатоцитами очаговая воспалительная инфильтрация, представленная нейтрофилами и лимфоцитами портальные тракты с выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией с примесью сегментоядерных нейтрофилов, полнокровие синусоидов и неравномерное полнокровие вокруг центральных вен.



Рисунок 3. Опухоль хвоста поджелудочной железы с вовлечением парапанкреатической клетчатки и ворот селезенки

Figure 3. Pancreatic tumor of the tail with parapancreatic soft tissue and spleen involvement



Рисунок 4. Тромбы сегментарных ветвей правой легочной артерии

Figure 4. Thrombus of segmental branches of the right pulmonary artery

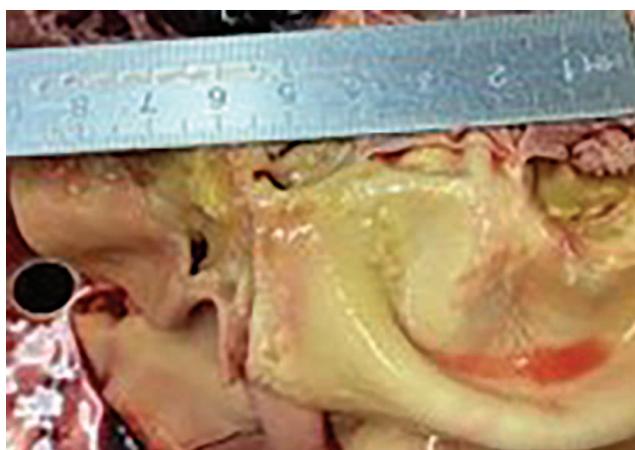


Рисунок 5. Вегетации на створке аортального клапана

Figure 5. Vegetations on the aortic valve leaflet

В просвете сегментарных ветвей правой легочной артерии определяются тромбоэмболы темно-красного и темно-вишневого цвета (рис. 4).

При исследовании сердца на эндокарде аортального клапана полиповидное образование, плотно спаянное со створкой клапана, сероватого цвета, морщинистого вида, размерами 1,2×0,7×0,6 см.

При гистологическом исследовании заслонка аортального клапана отечна с широкими полями некроза, пристеночными тромбами с сегментоядерной инфильтрацией (рис. 5).

Микробиологическое исследование ткани аортального клапана выявило присутствие бактерий: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Микробиологическое исследование мокроты — *Acinetobacter baumannii*.

При морфологическом исследовании образец красного костного мозга представлен тремя ростками гемопоэза с кровоизлияниями.

Согласно результатам патологоанатомического исследования, причиной смерти (основным заболеванием) стали аденокарцинома хвоста поджелудочной железы Т3bN1M1 с распадом, прорастанием в парапанкреатическую клетчатку, ворота селезенки, множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы, печень; конкурирующее заболевание — острый инфекционный эндокардит аортального клапана. Непосредственная причина смерти: сепсис на фоне раковой интоксикации.

Обсуждение

В данном клиническом случае описывается ЛР миелоидного типа, ассоциированная с верифицированной распространенной протоковой аденокарциномой хвоста поджелудочной железы и конкурирующим заболеванием — острым инфекционным эндокардитом. У пациентки, поступившей в стационар с неврологической симптоматикой, выявлены признаки тяжелой полиорганной недостаточности, системной воспалительной реакции, септикопиемии в виде тяжелой двухсторонней полисегментарной пневмонии, абсцедирования печени, признаки инфаркта миокарда 2-го типа и выраженный лейкоцитоз $60 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы до миелобластов.

На аутопсии выявлена низкодифференцированная протоковая аденокарцинома хвоста поджелудочной железы с распадом и метастазами в лимфатических узлах и печени на фоне острого инфекционного эндокардита с поражением аортального клапана с развитием сепсиса по типу септикопиемии и тромбоемболии в системе большого и малого кругов кровообращения. Развившаяся тяжелая сочетанная патология с потенциальным паранеопластическим компонентом спровоцировала развитие нейтрофильной миелоидной реакции с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и увеличением относительного числа палочкоядерных нейтрофилов до 94,5%.

В контексте представленного клинического наблюдения сделать однозначный вывод о времени развития

ИЭ и варианте его течения не представляется возможным. Вместе с тем, принимая во внимание распространенность опухолевого процесса, присутствие и нарастание лейкоцитоза с первых суток госпитализации, более вероятно развитие острого ИЭ, учитывая динамику развития ЛР на фоне ухудшения состояния пациента.

При отсутствии прижизненных данных за наличие вегетаций на створках аортального клапана, неполное соответствие клинической картины модифицированным критериям Дьюка, дифференциальная диагностика ИЭ в первую очередь включает небактериальный тромботический эндокардит (НБТЭ). Прижизненная диагностика НБТЭ затруднена, при этом в серии аутопсий НБТЭ выявляется от 1,2% до 3,4% случаев [7]. По данным ретроспективных исследований НБТЭ выявляется у 4% всех пациентов злокачественными солидными опухолями в запущенных стадиях, однако точная распространенность неизвестна [8]. Наиболее часто развитие НБТЭ ассоциировано с аденокарциномой легкого, поджелудочной железы, желудка и яичников [9].

Дифференциальная диагностика НБТЭ и ИЭ имеет первостепенное значение для определения оптимальной тактики лечения, однако патогномичных признаков, позволяющих достоверно разделить эти два состояния, не существует. Необходимо принимать во внимания наличие у пациента фонового или конкурирующего заболевания, которое потенциально повышает риск развития НБТЭ, в частности злокачественные новообразования. Тем не менее пациенты с онкологическими заболеваниями часто находятся в состоянии иммуносупрессии вследствие лекарственного лечения или прогрессирования опухолевого процесса, что на фоне регулярной катетеризации вен подвергает их риску развития ИЭ. Таким образом, диагноз НБТЭ должен включать оценку индивидуальных факторов риска пациента, клинических, лабораторных и инструментальных данных в первую очередь для исключения других этиологий, в частности инфекционного и эндокардита с отрицательной гемокультурой.

Несмотря на то, что большинство ЛР связаны с солидными опухолями, для рака поджелудочной железы ЛР описана в небольшом числе отдельных клинических случаев [10 — 12]. Паранеопластический синдром может сопровождаться лихорадкой, что затрудняет дифференциальную диагностику ЛР и склоняет в сторону поиска инфекционной патологии, как более частой причины ЛР. Инфекции различной этиологии необходимо исключить в первую очередь не только потому, что они встречаются чаще, чем паранеопластическая ЛР, но и потенциально ограничивают дальнейшее лечение основного онкологического процесса [13].

Если злокачественная опухоль не проявляется клинически, лейкоцитоз, вызванный опухолью, можно принять за инфекцию или миелопролиферативное заболевание, что может привести к излишним диагностическим процедурам, включая биопсию костного мозга и молекулярно-генетическое тестирование. При этом снижение уровня лейкоцитоза на фоне противоопухолевого лечения может быть косвенным признаком эффективности проводимой терапии или использоваться

в качестве маркера прогрессирования заболевания у таких пациентов в случае нарастания ЛР [14].

Инфекционный эндокардит редко является самостоятельной причиной развития ЛР. Такие случаи ЛР описаны у пациентов с инфицированием марантического (исходно неинфекционного тромботического) эндокардита на фоне онкологического процесса [11]. В то же время в отсутствии прогрессирующего злокачественного новообразования наиболее частой причиной ЛР остается системный инфекционный процесс. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном на базе госпиталя Порту-Алегри (Бразилия), среди 105 пациентов ЛР была связана с инфекцией в 55% случаев (преимущественно нижних дыхательных и мочевыводящих путей) [15]. Исследователями из Израиля представлены схожие результаты по оценке исходов 173 госпитализированных пациентов: инфекционный процесс был причиной ЛР в 48% случаев, включая сепсис у 9% пациентов [16]. Независимыми предикторами летального исхода были возраст (отношение шансов 2,5, $p=0,014$) и диагностированный сепсис (отношение шансов 3,8, $p<0,001$) [16].

При микробиологическом исследовании образцов крови пациентов с ЛР наиболее часто обнаруживают грамотрицательные микроорганизмы, однако одним из потенциальных возбудителей может быть *Micobacterium tuberculosis* при диссеминированном туберкулезе [17]. Клостридиальная инфекция, включая псевдомембранозный колит, также были описаны в ряде клинических наблюдений как одна из причин ЛР [18, 19]. Крупные ретроспективные анализы пациентов с ЛР были проведены до пандемии COVID-19, однако новая коронавирусная инфекция также может приводить к развитию ЛР, в частности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [20].

Заключение

Таким образом, диагностический поиск при ЛР у пациентов, в том числе пожилого и старческого возраста, с исходно неясной этиологией должен проводиться с позиций онконастороженности, однако не должен исключать обследование на предмет других возможных причин, в том числе ИЭ или НБТЭ, что требует мультидисциплинарного подхода в сложных для дифференциальной диагностики ситуациях. Прогноз пациентов с ЛР во многом зависит от течения основного заболевания и наиболее неблагоприятен в случае канцер-ассоциированной ЛР.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): научное руководство, разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала

Батов М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>): разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Апарина Т.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-4397X>): доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Ким О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-555X>): сбор данных, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Шурдумова М.Х. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-7237>): анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, предоставление иллюстративного материала

Михалева Л.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>): научное руководство, анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Смирнов А.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>): научное руководство, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания

Голухов Г.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): научное руководство, организационно-административная деятельность

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Reznik E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): scientific supervision, conceptualisation, manuscript writing, data collection and processing

Batov M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>): conceptualisation, manuscript writing, data collection and processing, liaising with the editorial team in preparation for publication and printing

Aparina T.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-4397X>): revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content

Kim O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-555X>): collecting data, refining the text, finalising conclusions, critically revising the article for important intellectual content

Shurdumova M.Kh. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-7237>): analysing the research paper, finalising the text, final conclusions, providing illustrative material

Mikhaleva L.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>): academic supervision, analysis of the research paper, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content

Smirnov A.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>): academic supervision, critically reviewing the article for important intellectual content

Golukhov G.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>): academic supervision, critically reviewing the article for important intellectual content, organisational and administrative support

Литература/References:

- Abukhiran I., Mott S.L., Bellizzi A.M. et al. Paraneoplastic leukemoid reaction: Case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2021; 217: 153295. doi:10.1016/j.prp.2020.153295
- Чеснокова Н.П., Неважай Т.А., Понукалина Е.В. и др. Лейкемоидные реакции: классификация, этиология, патогенез, принципиальные отличия от лейкозов. *Международный журнал экспериментального образования.* 2015; 7: 186-188. Chesnokova N.P., Nevvazhai T.A., Ponukalina E.V. et al. Leukemoid reactions: classification, etiology, pathogenesis, fundamental differences from leukemia. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya.* 2015; 7: 186-188. [in Russian]
- Karakonstantis S., Koulouridi M., Pitsillos K. et al. A prospective study of hospitalized patients with leukemoid reaction; causes, prognosis and value of manual peripheral smear review. *Rom J Intern Med.* 2019; 57(3): 241-247. doi:10.2478/rjim-2019-0006
- Chakraborty S., Keenportz B., Woodward S. et al. Paraneoplastic leukemoid reaction in solid tumors. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38(3): 326-330. doi:10.1097/COC.0b013e3182a530dd
- Abukhiran I.A., Jasser J., Syrbu S. Paraneoplastic leukemoid reactions induced by cytokine-secreting tumours. *J Clin Pathol.* 2020; 73(6): 310-313. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206340
- Granger J.M., Kontoyiannis D.P. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. *Cancer.* 2009; 115(17): 3919-3923. doi:10.1002/cncr.24480
- Quintero-Martinez JA, Hindy JR, El Zein S, et al. Contemporary demographics, diagnostics and outcomes in non-bacterial thrombotic endocarditis. *Heart.* 2022; heartjnl-2022-320970. doi: 10.1136/heartjnl-2022-320970
- Bussani R, DE-Giorgio F, Pesel G, et al. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autoptic Cases. *In Vivo.* 2019; 33(5): 1565-1572. doi:10.21873/invivo.11638
- Itzhaki B.O., Spectre G., Leader A. Cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis. *Thromb Res.* 2022;213 Suppl 1: S127-S132. doi:10.1016/j.thromres.2021.11.024
- Kabashneh S., Ali H., Shanah L. et al. Paraneoplastic Leukocytosis: A Poor Prognostic Marker in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cureus.* 2020; 12(7): e9013. doi: 10.7759/cureus.9013
- Sánchez-Enrique C., Vilacosta I., Moreno H.G. et al. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction. *Circ J.* 2014; 78(9): 2325-2327. doi: 10.1253/circj.cj-14-0079
- Dos Santos M., Bouhier K., Dao M.T. Paraneoplastic leukemoid reaction in pancreatic cancer: A case report. *World J Gastrointest Oncol.* 2015; 7(10): 259-262. doi:10.4251/wjgo.v7.i10.259
- Sakka V., Tsioufas S., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med.* 2006; 17(6): 394-398. doi:10.1016/j.ejim.2006.04.004
- McCoach C.E., Rogers J.G., Dwyre D.M. et al. Paraneoplastic Leukemoid Reaction as a Marker of Tumor Progression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Commun.* 2015; 4: 15-18. DOI: 10.1016/j.ctrc.2015.03.003
- Portich J.P., Faulhaber GAM. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. *Int J Lab Hematol.* 2020; 42(2): 134-139. DOI: 10.1111/ijlh.13127
- Potasman I, Grupper M. Leukemoid reaction: spectrum and prognosis of 173 adult patients. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(11): e177-e181. DOI: 10.1093/cid/cit562
- Au WY, Ma SK, Kwong YL. Disseminated hepatosplenic mycobacterial infection masking myeloproliferative diseases as leukemoid reaction: a diagnostic pitfall. *Leuk Lymphoma.* 2001; 42(4): 805-808. DOI: 10.3109/10428190109099344
- Naaraayan A., Aleta M., Basak P. et al. Leukemoid reaction to Clostridium difficile infection. *Anaerobe.* 2015; 34: 158-160. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.05.005
- Marinella M.A., Burdette S.D., Bedimo R. et al. Leukemoid reactions complicating colitis due to Clostridium difficile. *South Med J.* 2004; 97(10): 959-963. DOI: 10.1097/01.SMJ.0000054537.20978.D4
- Tarekegn K, Colon Ramos A, Sequeira Gross HG, Yu M, Fulger I. Leukemoid Reaction in a Patient With Severe COVID-19 Infection. *Cureus.* 2021; 13(2): e13598. DOI :10.7759/cureus.13598