

## Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте

А.С. Уланова<sup>1,2</sup>, Н.А. Григорьева<sup>1,2</sup>, И.А. Турабов<sup>2</sup>, М.Ю. Рыков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia in childhood

A.S. Ulanova<sup>1,2</sup>, N.A. Grigoryeva<sup>1,2</sup>, I.A. Turabov<sup>2</sup>, M.Yu. Rykov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

По данным различных авторов, костно-суставной синдром наблюдается у каждого третьего больного с острым лимфобластным лейкозом. Полиморфность клинических проявлений обуславливает диагностическую трудность, в то время как аномальные рентгенологические результаты не являются традиционными характеристиками лейкозов. В некоторых случаях костные проявления могут быть первым и единственным симптомом острого лимфобластного лейкоза, что затрудняет диагностику и служит причиной запоздалой постановки правильного диагноза.

В статье описаны 3 клинических случая пациентов, у которых в дебюте острого лейкоза наблюдалось поражение костно-суставной системы. Следует обратить внимание, что, несмотря на современные комплексные лабораторные и инструментальные методы исследования, существуют сложности в проведении дифференциального диагноза между острым лейкозом и другими поражениями костно-суставной системы.

**Ключевые слова:** дети, острый лейкоз, поражения костей, рентгенография, клинический случай.

**Для цитирования:** Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 87–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-87-92

According to different authors, the osteoarticular syndrome is observed in every third patient with acute leukemia. The polymorphism of the clinical manifestations presents a diagnostic difficulty, while the abnormal x-ray findings are not traditional characteristics of patients with leukemia. In some cases, bone manifestations may be the first and only symptom of acute lymphoblastic leukemia, complicating the diagnosis and postponing the correct diagnosis.

The article describes 3 clinical cases of patients with a lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia. Despite the current complex laboratory and instrumental research methods, a particular attention should be paid to the difficulties of differential diagnosis between acute leukemia and other lesions of the osteo-articular system.

**Key words:** children, acute leukemia, bone lesions, radiography, clinical case.

**For citation:** Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia in childhood. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 87–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-87-92

Среди острых лейкозов у детей отмечается преобладание острого лимфоидного лейкоза, доля которого составляет 75–85% [1–3]. О поражение костей при лейкозах сообщалось еще в начале XX века. Полиморфность клинических проявлений может считаться диагностической трудностью, в то время как и аномальные рентгенологические результаты не являются традиционными характеристиками больных лейкоемией [4, 5]. По данным отдельных авторов, костно-суставной синдром наблюдается у каждого третьего больного с острым лейкозом [6].

Чаще всего изменения в костях обнаруживаются при остром лимфоидном лейкозе из В-клеточных предшественников с нормальным/сниженным количеством лейкоцитов в отсутствие бластных клеток в периферической крови в дебюте заболевания. В некоторых случаях костные проявления могут быть первым и единственным симптомом острого лимфоидного лейкоза, что затрудняет и служит причиной запоздалой постановки правильного диагноза [7].

Поражения костной системы при дебюте острого лимфоидного лейкоза разнообразны и включают

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Уланова Анна Сергеевна – асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач–детский онколог отделения химиотерапии опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова, ORCID: 0000-0002-0326-6774

Григорьева Наталья Александровна – асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач–детский онколог отделения химиотерапии опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова

Турабов Иван Александрович – д.м.н., доц., зав. кафедрой детской хирур-

гии Северного государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава Архангельской области, ORCID: 0000-0003-4047-406x

163000 Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доц., доц. кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru,

119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2

остеопороз, периостальную реакцию, компрессионные переломы [8]. В начале заболевания возможно появление болей в костях конечностей, иногда развивается суставной синдром, сначала с летучими артралгиями и несимметричным поражением суставов, а затем с более выраженным артритом, резкими болями в суставах, экссудативным компонентом и болевыми контрактурами. Артрит в таких ситуациях служит первым признаком острого лимфоидного лейкоза, лишь затем появляются синдромы, характерные для лейкоза: интоксикационный, пролиферативный, анемический и др. [9].

Для поражения костной системы также характерен полиморфизм рентгенологических проявлений. В одних случаях они малоинформативны (отмечается лишь незначительная периостальная реакция), в других выявляются остеолит, остеопения, остеосклероз, патологические переломы, периостальные реакции и смешанные поражения в виде лизис-склероза. Важный признак поражения костной системы – несоответствие клинической симптоматики рентгенологическим данным [10].

Наиболее частыми, чуть ли не постоянными рентгенологическими симптомами поражений скелета при лейкозе у ребенка служат поперечные полосы разрежения губчатого вещества в метафизарных концах длинных трубчатых костей, которые впервые описали в 1935 г. J.M. Vatu и E.C. Vogt (цит. по [11]). Эти симметричные метафизарные поперечные зоны просветления шириной от 2 до 6 мм особенно показательны в дистальных отделах костей, образующих коленный, лучезапястный и голеностопный суставы. Имея большое диагностическое значение, они все же не являются решающим критерием, так как наблюдаются при других заболеваниях кровяной системы, тяжелых общих септических и инфекционных процессах, особенно в ЦНС [12].

Патологические изменения в костной ткани при лейкозе происходят не всегда локально. Это не только остеопороз, захватывающий кости конечностей, но и особый глубокий системный остеопороз позвоночника, крайне редкий в детском возрасте.

**Описание клинических случаев.** За последние 6 лет (с 2014 по 2019 г.) в отделении химиотерапии и опухолей ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова» диагноз острого лимфоидного лейкоза был установлен у 53 детей. У 11 (20,7%) из них дебютом заболевания было проявление костно-суставного синдрома и признаков артрита. Локализации поражений представлена в таблице.

В группе детей с суставным синдромом наблюдались как артриты верхних конечностей (плечевой, локтевой и лучезапястные суставы у 3 больных), так и нижних конечностей (коленный сустав у одного). Клиническая картина у этих пациентов была представлена сочетанием субфебрильной лихорадки с резким болевым синдромом в проекции

Таблица. Локализации поражений костно-суставной системы у 11 детей с острым лимфоидным лейкозом

Table. The localization of lesions of the osteoarticular system in 11 children with acute lymphoblastic leukemia

Область поражения	Число пациентов с костно-суставным синдромом	Число пациентов с признаками артрита
Верхние конечности	4	3
Нижние конечности	1	1
Позвонки	2	
Всего	7	4

пораженного сустава с ограничением объема движений в суставе. При ультразвуковом исследовании выявлялись признаки артрита с экссудативным компонентом.

Среди группы детей с поражением костной ткани отмечалось поражение верхних конечностей (у 4), грудного отдела позвоночного столба (у 2), нижних конечностей (у 1). При манифестации заболевания у всех пациентов имелся выраженный болевой синдром в области поражения в сочетании с субфебрильной лихорадкой. Рентгенологическая картина была представлена полиморфизмом поражений: компрессионные переломы тел позвонков грудного отдела, периостальные реакции, поднадкостничные изменения, патологические переломы конечностей. У детей обеих групп при иммунофенотипическом исследовании костного мозга были зарегистрированы варианты В2 и В3.

В данной статье будут описаны наиболее сложные случаи поражения костно-суставной системы с нехарактерной клинической картиной для дебюта острого лимфоидного лейкоза.

**Клинический случай 1.** Девочка, 4 года. Анамнез заболевания: боли в течение недели – отмечается хромота, ходит «вперевалочку», беспокоят боли в пятках, травму отрицает. С 18.07.16 появились боли в пояснице, обратились в поликлинику по месту жительства – рекомендовано наблюдение. В дальнейшем мама отметила у ребенка вялость, снижение аппетита, повышение температуры тела до 38,5 °С, нарастание болевого синдрома в правой ноге и поясничном отделе позвоночника. Девочка получала нурофен. 21.07.16 госпитализирована в ЦРБ. При обследовании в общем анализе крови тромбоцитопения до 25 тыс./мкл, СОЭ 65 мм/ч, в биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка 17,7 мг/л, антистрептолизин О 165. На рентгенограмме тазобедренных и голеностопных суставов изменения не выявлены. Консультирована хирургом – острой хирургической патологии нет. Получала лечение лендацином, вифероном. Была направлена на госпитализацию в АОДКБ с подозрением на системное заболевание крови.

При поступлении в отделение: жалобы на слабость, боль в спине и правой нижней конечности при движении. По результатам исследования общего анализа крови — только тромбоцитопения, нейтропения. Была выполнена костномозговая пункция, по данным которой был установлен диагноз: В2 острый лимфобластный лейкоз.

На рентгенограмме грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях определяются снижение высоты в передних отделах и прогибание замыкательных пластинок Th<sub>III</sub>–Th<sub>VI</sub>. Заключение: патологический компрессионный перелом Th<sub>III</sub>, Th<sub>IV</sub>, Th<sub>V</sub>, Th<sub>VI</sub> I степени (рис. 1). Пациентка получала терапию по протоколу. Консультирована травматологом, рекомендовано ношение корсета.

К настоящему времени девочка продолжает получать специальную терапию по протоколу, терапию поддержки. На фоне полихимиотерапии отмечается положительная динамика по клиническим проявлениям (отсутствие болевого синдрома) и рентгенологической картине — неполное восстановление высоты замыкательных пластинок Th<sub>III</sub>–Th<sub>VI</sub>. Пациентка наблюдается травматологом — рекомендовано продолжение фиксации позвоночного столба корсетом до полного восстановления рентгенологической картины.

**Клинический случай 2.** Пациентка 2 лет. Из анамнеза заболевания: с 24.07.14 по 02.08.14 девочка находилась в хирургическом отделении ЦРБ с диагнозом: острый гематогенный остеомиелит левого бедра. 25.07.14 произведена остеоперфорация в нижней трети левого бедра, получен экссудат, гнойного отделяемого не было. В посевах микрофлоры не выяв-

лено. Получала антибактериальную терапию. 28.08.14 у девочки вновь поднялась температура до 39 °С, появились боли в области правого бедра, доставлена в ЦРБ. При поступлении отмечался отек в нижней трети правого бедра, болезненная пальпация, рентгенологически периостальной реакции на правом бедре не было, на левом бедре — периостальная реакция. После консультации с хирургом АДКБ произведена остеоперфорация правой бедренной кости в нижней трети. При раскрытии надкостницы получена серозная жидкость. Ребенок получал: антипиретики, антибактериальную терапию. В общем анализе крови от 30.08.14 выявлены бластные клетки. После консультации со специалистами АДКБ установлен диагноз: острый лейкоз.

Девочка получала полихимиотерапию по протоколу лечения. На фоне терапии наблюдалась положительная рентгенологическая динамика. Рентгенография бедренных костей 17.10.14 (рис. 2): восстановление костной структуры в дистальных метадиафизах, прослеживаются уплотненные участки костей; отмечаются периостальные наслоения вдоль диафизов.

К настоящему времени пациентка закончила специализированную терапию, ремиссия продолжается. Через 6 мес после окончания полихимиотерапии по данным рентгенографии бедренных костей в двух проекциях: контуры костей ровные, четкие; свежих деструктивных и периостальных изменений нет.

**Клинический случай 3.** Мальчик, 3 года 8 мес. Анамнез заболевания: с 05.07.17 — манифестация болей в нижних конечностях, подъем температуры до суб-

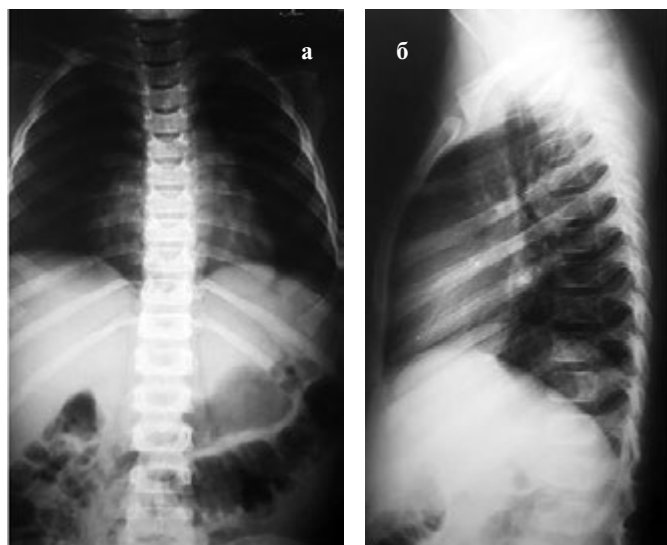


Рис. 1. Рентгенограмма позвоночника в прямой и боковой проекциях: определяются снижение высоты в передних отделах и прогибание замыкательных пластинок Th<sub>III</sub>–Th<sub>VI</sub>.

Fig. 1. X-ray of the spine in the direct and lateral projection: decrease in height in the anterior regions and deflection of the Th<sub>III</sub>–Th<sub>VI</sub> endplates are determined.



Рис. 2. Рентгенограмма бедренных костей: восстановление костной структуры в дистальных метадиафизах, прослеживаются уплотненные участки костей; отмечаются периостальные наслоения вдоль диафизов.

Fig. 2. X-ray of the femur: restoration of the bone structure in the distal metadiaphyses, compacted areas of the bones are traced; periosteal layers along the diaphysis are noted.

фебрильной. С 12.07.17 появление «красных» пятен в области голеностопных суставов, их отечность; отечность и болезненность левой кисти. Госпитализирован в Детскую городскую клиническую больницу. В общем анализе крови выявлены анемия тяжелой степени, тромбоцитопения до 40 тыс./мкл, нейтропения. 17.07.17 по результатам костномозговой пункции установлен диагноз: V3 острый лимфобластный лейкоз.

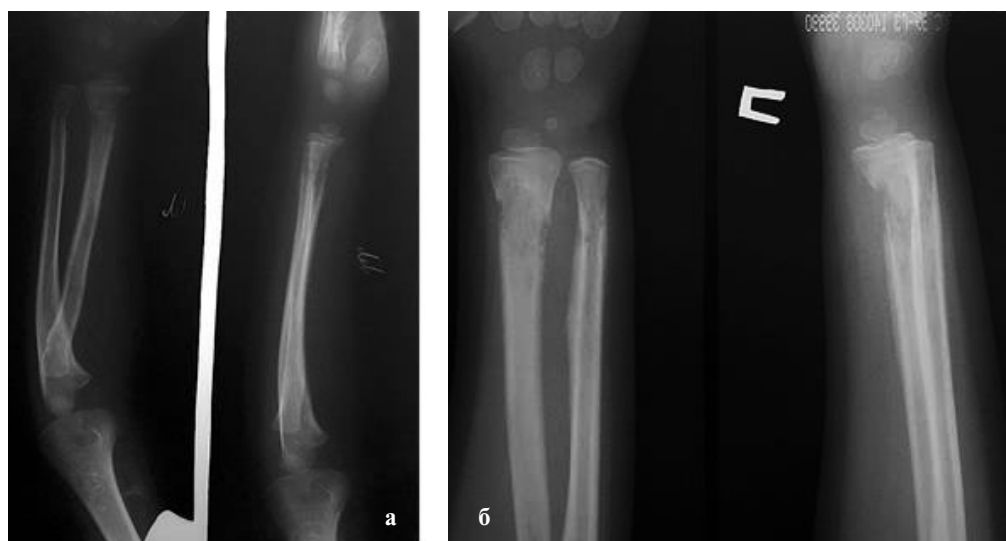
Проведены исследования, направленные на выявление патологии костной ткани. На рентгенограмме правой кисти и правого предплечья 25.07.17 (рис. 3, а): специфическое поражение костей левой кисти, лучезапястного сустава, предплечья; патологический перелом головки I пястной кости, поднадкостничный перелом дистального участка пястной кости, перелом дистальных участков лучевой и локтевой костей. На повторной рентгенограмме правой кисти и правого предплечья 01.08.17 (рис. 3, б) определяются очаговые деструкции в области дистальных метадиафизов костей правого предплечья; в кисти деструктивные изменения не выявлены. На рентгенограмме правой голени 02.08.17 (рис. 4) мелкоочаговая деструкция по передней поверхности большеберцовой кости.

Пациенту проводилась полихимиотерапия по протоколу. На фоне лечения продолжено наблюдение за изменениями в костной ткани. По данным рентгенографии костей верхних и нижних конечностей, выполненных через 2 мес после начатого лечения, свежих деструктивных и периостальных изменений не выявлено, отмечались признаки консолидации существовавших переломов (рис. 5).

К настоящему времени пациент продолжает получать специальную терапию по протоколу, терапию поддержки. На фоне полихимиотерапии отмечается положительная динамика по клиническим проявлениям (отсутствие болевого синдрома) и рентгенологической картине.

### **Обсуждение**

В последнее время участились случаи дебюта острого лейкоза с поражения костно-суставной системы [7]. Анализируя представленные случаи, мы пришли к выводу, что при обследовании пациента с подозрением на острый лейкоз не следует пренебрегать рентгенологическим обследованием, особенно если у ребенка имеются такие клинические проявления, как суставной синдром, остеосклероз, патологические переломы. Рентгенологические данные могут иметь весомое значение, когда при исследовании крови еще не определяются характерные признаки острого лимфоидного лейкоза, отсутствует лимфопролиферативный синдром, когда заболевание сопровождается лихорадкой, протекает как инфекционный процесс (остеомиелит) или наблюдаются боли в суставах и костях. В подобных ситуациях пациенты обычно достаточно долго обследуются с подозрением на ревматизм. Всегда при появлении артралгии и артритов надо думать о необходимости исключения острого лейкоза и неоднократно возвращаться к этому диагнозу в отсутствие эффекта от проводимой терапии [9]. В случаях дебюта острого лимфоидного лейкоза с поражения суставов следует использовать все диагностические возможности для проведения дифференциального диагноза и ни



**Рис. 3.** Рентгенограммы правой кисти и правого предплечья.

**а** — специфическое поражение костей левой кисти, лучезапястного сустава, предплечья; патологический перелом головки I пястной кости, поднадкостничный перелом дистального участка пястной кости, перелом дистальных участков лучевой и локтевой костей; **б** — очаговые деструкции в области дистальных метадиафизов костей правого предплечья, в кисти деструктивные изменения не выявлены.





**Рис. 4.** Рентгенограмма правой голени: мелкоочаговая деструкция по передней поверхности большеберцовой кости.  
**Fig. 4.** Radiography of the right lower leg: small focal destruction along the anterior surface of the tibia.

в коем случае не торопиться с назначением гормональной терапии, так как кортикостероиды могут изменить клинические проявления острого лейкоза.

Представленные клинические случаи демонстрируют, что поражение костно-суставной системы при дебюте острого лимфоидного лейкоза способствует удлинению диагностического этапа и поздней постановке корректного диагноза, что в свою очередь влияет на результаты лечения. Рассматриваемая проблема, скорее всего, не играет роли в качестве прогностического фактора, так как при получении



**Рис. 5.** Рентгенограмма предплечий: признаки консолидации существовавших переломов.  
**Fig. 5.** Radiography of the forearm: signs of consolidation of existing fractures.

пациентом полихимиотерапии в полном объеме клинические проявления и рентгенологическая картина быстро купируются.

### Заключение

Таким образом, несмотря на современные комплексные лабораторные и инструментальные методы исследования, следует подчеркнуть трудности проведения дифференциального диагноза между острым лейкозом с поражением костно-суставной системы и другими заболеваниями этой системы.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. *Онкопедиатрия* 2017; 4(3): 159–176. [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Epidemiology of Cancer in Children in the Russian Federation: Analysis of Key Indicators and Ways to Overcome the Defects of Statistical Data. *Onkopediatriya* 2017; 4(3): 159–176. (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
2. Рыков М.Ю., Турабов И.А. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: экологическое исследование. *Онкопедиатрия* 2018; 5(3): 155–163. [Rykov M.Yu., Turabov I.A. Medical Care for Children with Cancer in the North-West Federal District of the Russian Federation: An Ecological Study. *Onkopediatriya* 2018; 5(3): 155–163. (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v5i3.1933
3. Рыков М.Ю. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2011–2016 гг. *Российский онкологический журнал* 2017; 22(6): 322–328. [Rykov M.Yu. Morbidity and mortality rate from malignant tumors in children in the Russian Federation over 2011–2016. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* (Russian Journal of Oncology) 2017; 22(6): 322–328. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-322-328
4. Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л. Гемобластозы у детей: трудности диагностики. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62 (6): 81–86. [Rykov M.Yu., Mentkevich G.L. Hemoblastosis in children: difficulties in diagnosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(6): 81–86 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-81-86
5. Alfaris B., Alshaya O., Alassaf N., Hetaimish B. Skeletal Manifestations of Acute Lymphoblastic Leukemia in Two Pediatric Cases. *MOJ Orthop Rheumatol* 2017; 7(1): 00258. DOI: 10.15406/mojor.2017.07.00258
6. Jones O.Y., Spencer Ch.H., Bowyer S.L., Dent P.B., Gottlieb B.S., Rabinovich E. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117: e840–4. DOI: 10.1542/peds.2005-1515
7. Шафоростова И.И., Ремизов А.Н., Терещенко Г.В., Мякова Н.В. Мультифокальное поражение костей у пациента с острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14(1): 62–63. [Shaforostova I.I., Remizov A.N., Tereschenko G.V., Myakova N.V. Multifocal bone involvement in a patient with acute lymphoblastic leukemia.

Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii (Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology) 2015; 14(1): 62–63. (In Russ.)] DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-1-62-63

8. Cohan N., Sarikhani S., Moslemi S., Karimi M. Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia with Osteoporosis and Multiple Spontaneous Bone Fractures. Iranian Red Crescent Med J 2011; 13: 52–54.
9. Riccio I., Marcarelli M., Del Regno N., Fusco C., Martino M., Savarese R. et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. J Pediatr Orthop B 2013; 22(3): 264–269. DOI: 10.1097/BPB.0b013e32835d731c
10. Makitie O., Heikkinen R., Toiviainen-Salo S., Henriksson M., Puuko-Viertomies L.-R., Jahnukainen K. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. Eur J Endocrinol 2013; 168(2): 281–288. DOI: 10.1530/EJE-12-0702
11. Mostoufi-Moab S., Halton J. Bone Morbidity in Childhood Leukemia: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Current Osteoporosis Reports 2014; 12(3): 300–312.
12. Lee W.Y., Baek K.H., Rhee E.J., Tae H.J., Oh K.W., Kang M.I. et al. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2004; 34(1): 89–94.

Поступила: 24.04.20

Received on: 2020.04.24

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*