

Онконастороженность в практике педиатра первичного звена: ретроспективный анализ дебюта острого лейкоза у детей

Н.Н. Кораблева^{1,2}, К.С. Болтунов¹, А.Л. Карманов², Н.Г. Перевозчикова²

¹ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина»;

Россия, 167001, Сыктывкар, Октябрьский просп., 55;

²ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Коми;

Россия, 167001, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6

Контактные данные: Наталья Николаевна Кораблева kemcard@yandex.ru

Актуальность. Ранняя диагностика острых лейкозов (ОЛ) у детей сложна ввиду неспецифичности симптомов дебюта заболевания, поэтому знание вероятных симптомов позволит врачу раньше диагностировать лейкоз и тем самым улучшить прогноз для больного.

Цель исследования — для повышения онкологической настороженности медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению, актуализировать «клинический и гематологический портрет» (наиболее частые клинические и гематологические признаки) манифестации ОЛ у детей.

Материалы и методы. В статье представлены данные ретроспективного исследования 39 случаев ОЛ у детей, госпитализированных в период с 2016 по 2022 г. в отделение онкогематологии ГУ «Республиканская детская клиническая больница» г. Сыктывкара. Оценивались клинические и лабораторные данные пациентов в сравнении с данными мировой литературы.

Результаты. Распространенность ОЛ в Республике Коми составила 3,15 на 100 000 детского населения. В исследуемой группе преобладали дети городской местности (77 %), мужского пола (66,6 %), медиана возраста составила 5 лет 3 мес (минимум — максимум — 5 мес — 17 лет 9 мес). В дебюте клинических проявлений наиболее часто встречались гиперпластический (97,4 %), инфекционный (79,4 %), интоксикационный (46,1 %) синдромы. В структуре симптомов дебюта заболевания преобладали лихорадка (69,2 %), боль различной локализации (43,5 %), симптомы локальных инфекций (20,5 %). В анализе лабораторных данных отмечена абсолютная нейтропения (76,9 %) при 38,4 % случаев лейкопении. Также наиболее частыми гематологическими изменениями являлись тромбоцитопения (87,1 %), анемия (76,9 %) и повышение скорости оседания эритроцитов (87,1 %). В нашем исследовании сопоставимыми с результатами опубликованных исследований в мировой литературе данными явились возраст дебюта ОЛ у детей, средняя длительность симптомов до момента установления диагноза и лидирующий клинический синдром — гиперпластический, а также лихорадка. В исследуемой когорте гепатомегалия и спленомегалия как симптомы гиперпластического синдрома отмечены в большом числе наблюдений, а также среди гематологических изменений преобладающие значения продемонстрировала лейкопения в отличие от литературных данных. Впервые отмечен приапизм как симптом ОЛ у ребенка в возрастной группе 13 лет.

Заключение. Проведенный нами анализ клинико-гематологических данных дебюта ОЛ демонстрирует выраженный клинический полиморфизм с преобладанием таких симптомов, как лихорадка, боль, симптомы локальных инфекционных процессов и их сочетание. Сделан акцент на необходимости оценки абсолютных значений показателей лейкоцитарной формулы в рутинной практике врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям. Полученные результаты обращают внимание врачей-педиатров первичного звена на важность онкологической настороженности в раннем выявлении ОЛ.

Ключевые слова: острый лейкоз, дети, дебют, клинические синдромы, гематологические изменения

Для цитирования: Кораблева Н.Н., Болтунов К.С., Карманов А.Л., Перевозчикова Н.Г. Онконастороженность в практике педиатра первичного звена: ретроспективный анализ дебюта острого лейкоза у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(3):37–45.

Информация об авторах

Н.Н. Кораблева: д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии медицинского института СГУ им. Питирима Сорокина, e-mail: kemcard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

К.С. Болтунов: ординатор по направлению подготовки «терапия» медицинского института СГУ им. Питирима Сорокин», e-mail: boltunovkirill@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-0244-2718>

А.Л. Карманов: заведующий отделением онкологии РДКБ (г. Сыктывкар), e-mail: karmanoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0855-242X>

Н.Г. Перевозчикова: врач-детский онколог отделения онкологии РДКБ (г. Сыктывкар), e-mail: perevozchikova.doc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4777-5076>

Вклад авторов

Н.Н. Кораблева: обоснование концепции исследования, сбор клинических данных, анализ научного материала, научное редактирование статьи, статистический анализ

К.С. Болтунов: сбор клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

А.Л. Карманов, Н.Г. Перевозчикова: сбор клинических данных, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Cancer alertance in the practice of a primary care pediatrician: a retrospective analysis of the debut of acute leukemia in children

N.N. Korableva^{1,2}, K.S. Boltunov¹, A.L. Karmanov², N.G. Perevozchikova²

¹Pitirim Sorokin Syktyvkar State University; 55 Oktyabr'skiy Pros., Syktyvkar, 167001, Russia;

²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Komi Republic; 116/6 Pushkin St., Syktyvkar, 167001, Russia

Relevance. Early diagnosis of acute leukemia (AL) in children is difficult due to the non-specificity of the symptoms of the onset of the disease, so knowledge of the probable symptoms will allow the doctor to diagnose leukemia earlier, thereby improving the prognosis for the patient.

The aim of the study – is to increase the oncological alertness of health workers providing primary health care to the child population, to update the “clinical and hematological portrait” (the most common clinical and hematological signs) of the manifestation of AL in children.

Materials and methods. The article presents data from a retrospective study of 39 cases of AL in children hospitalized from 2016 to 2022 in the oncohematology department of the Republican Children's Clinical Hospital in Syktyvkar. Clinical and laboratory data of patients were evaluated in comparison with world literature data.

Results. The prevalence of AL in the Komi Republic was 3.15 per 100,000 children. The study group was dominated by children from urban areas (77 %), males (66.6 %), the median age was 5 years 3 months (min–max – 5 months – 17 years 9 months). At the onset of clinical manifestations, the most common were hyperplastic (97.4 %), infectious (79.4 %), intoxication (46.1 %) syndromes. In the structure of symptoms at the onset of the disease, fever (69.2 %), pain of various localizations (43.5 %), symptoms of local infections (20.5 %) prevailed. In the analysis of laboratory data, absolute neutropenia (76.9 %) was noted with 38.4 % of leukopenia cases. Also, the most frequent hematological changes were thrombocytopenia (87.1 %), anemia (76.9 %) and increased erythrocyte sedimentation rate (87.1 %). In our study, the data comparable with the results of published studies in the world literature were the age of the debut of AL in children, the average duration of symptoms before diagnosis and the leading clinical syndrome – hyperplastic, as well as fever. In the studied cohort, hepatomegaly and splenomegaly as symptoms of hyperplastic syndrome were noted in a greater number of cases, and among the hematological changes, leukopenia demonstrated predominant values, in contrast to the literature data. For the first time, priapism was noted as a symptom of AL in a child in the age group of 13 years.

Conclusion. Our analysis of clinical and hematological data of the debut of AL demonstrates pronounced clinical polymorphism, with a predominance of such symptoms as fever, pain, symptoms of local infectious processes and their combination. Emphasis is placed on the need to assess absolute values of differential white blood cell count in the routine practice of physicians providing primary health care to children. The results obtained draw the attention of primary care pediatricians to the importance of oncological alertness and early detection of AL.

Key words: acute leukemia, children, debut, clinical syndromes, hematological changes

For citation: Korableva N.N., Boltunov K.S., Karmanov A.L., Perevozchikova N.G. Cancer alertance in the practice of a primary care pediatrician: a retrospective analysis of the debut of acute leukemia in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):37–45.

Information about the authors

N.N. Korableva: Doc. of Sci. (Med.), docent, Head of the Department of Pediatrics of the Medical Institute at Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, e-mail: kemcard@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

K.S. Boltunov: a Resident in the Direction of Therapy of the Medical Institute at Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, e-mail: boltunovkirill@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-0244-2718>

A.L. Karmanov: Head of the Oncology Department at Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Komi Republic, e-mail: karmanoval@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0855-242X>

N.G. Perevozchikova: Pediatric Oncologist of the Oncology Department at Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Komi Republic, e-mail: perevozchikova.doc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4777-5076>

Authors' contributions

N.N. Korableva: substantiation of the research concept, data collection, analysis of scientific material, scientific editing of the article, statistical analysis

K.S. Boltunov: data collection, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

A.L. Karmanov, N.G. Perevozchikova: data collection, analysis of research material, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Общеизвестный факт, что лейкоз является одним из наиболее часто встречающихся детских онкологических заболеваний. При этом на долю острых лейкозов (ОЛ) приходится треть всех случаев ЗНО [1, 2]. Неспецифичность жалоб при первичном обращении, низкая онконастороженность затрудняют раннее выявление заболевания, поэтому часто ОЛ диагностируется только при госпитализации на стационарный этап обследования (чаще – в отделениях неотложной помощи) и, как правило, замедляется старт терапии [3–5]. Важно акцентировать внимание участкового

врача-педиатра на наиболее часто встречающихся жалобах и симптомах, а также гематологических изменениях у детей в дебюте ОЛ, что повлияет на скорость диагностики и начала терапии, а, следовательно, окажет влияние на прогноз. Также необходимо обратить внимание на значительную роль гиперлейкоцитоза, вызванного нарастанием опухолевой массы, ухудшающего прогноз и требующего проведения более интенсивных режимов химиотерапии [6].

Первичные симптомы ОЛ у детей неспецифичны и часто маскируются под другие патологические состояния. Кроме того, отсутствует какой-либо один

клинический признак, который мог бы явиться патогномоничным для ОЛ. В клинической картине развернутой стадии заболевания выделяют 5 основных синдромов — интоксикационный, гиперпластический, геморрагический, анемический и костно-суставной [1, 3–5, 7]. Наиболее раннее проявление заболевания, сопровождающее период манифестации, характерно для интоксикационного синдрома. Поэтому на первичном этапе диагностический поиск может проводиться с инфекционными заболеваниями вирусной (инфекционный мононуклеоз, аденовирус, парвовирус В19 и др.) и бактериальной этиологии. Сочетание интоксикационного и гиперпластического синдромов потребует дифференциального диагноза с системными заболеваниями соединительной ткани (например, системный вариант юношеского артрита, системная красная волчанка). Появление боли в костях, усиливающейся по ночам, может навести врача-педиатра на мысль о спонтанных идиопатических «болях роста», особенно, если данный симптом отмечен в возрастных периодах вытяжения. Он может быть ведущим в дебюте острого гематогенного остеомиелита у детей. При этом нередко боли в костях отмечаются в периоде манифестации ОЛ [3]. Полиморфные кровоизлияния на коже, слизистых и подкожно-жировой клетчатке потребуют дифференциального диагноза с гематологическими заболеваниями различного генеза (тромбоцитопении/тромбоцитопатии, коагулопатии). Особо важно отметить дифференциально-диагностический поиск в рамках других опухолевых заболеваний системы крови, поскольку периферическая лимфаденопатия, опухолевое поражение органов и систем отмечены при неходжкинских лимфомах, нейробластоме, лимфоме Ходжкина [8].

Своевременность диагностики ОЛ у детей, успех терапии и прогноз во многом зависят от онконастороженности врача первичного контакта с пациентом. Именно знание клинической картины, преобладание тех или иных симптомов и синдромов дебюта ОЛ у детей помогут врачу сократить сроки диагностического поиска и своевременно начать терапию.

В целях актуализации знаний, повышения онкологической настороженности медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению, нами было проведено ретроспективное исследование особенностей дебюта ОЛ у детей на основании анализа клинических и гематологических признаков.

Материалы и методы

Дизайн исследования — ретроспективный анализ историй болезни пациентов, проходивших стационарное обследование и лечение в отделении онкологии ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Коми (РДКБ г. Сыктывкара). В исследование включены пациенты с впервые выявленным ОЛ за период с 01.01.2016 по 31.12.2022, госпитализированные в РДКБ г. Сыктывкара.

За исследуемый период зарегистрирован 41 пациент с впервые выявленным ОЛ; в ретроспективный анализ включены 39 историй болезни пациентов, истории болезни 2 детей оказались недоступны для анализа. Диагноз был верифицирован по современным критериям установления диагноза/состояния, всем пациентам выполнялся комплекс диагностических исследований согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания помощи при ОЛ. В исследовании оценивались пол, возраст, длительность течения симптомов до момента установления клинического диагноза, клинические симптомы, определяемые на момент госпитализации пациентов (симптомы структурированы в 9 синдромов в соответствии с основным патологическим процессом или пораженной системой организма), клинический анализ крови, биохимический анализ крови, результаты иммунофенотипирования биоптата костного мозга.

Математический анализ полученных данных проводился с помощью пакета статистических программ BioStat, версия 6 (Analyst Soft Inc., США). При представлении результатов статистического анализа качественные признаки выражались в абсолютных числах с указанием долей. В описательной статистике показатель представлен в виде медианы (Me) и квартилей [LQ; UQ]. Для сравнения средних значений использовался критерий Краскела—Уоллиса (нормальное распределение анализируемых данных отсутствовало, критерий Шапиро—Уилка). Критерием статистической значимости получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Этическая экспертиза исследования не проводилась.

Результаты

Исследуемая группа составила 39 пациентов с впервые выявленным ОЛ. Преобладали лица мужского пола — 26 (66,6 %). Возраст пациентов продемонстрировал значительный разброс — от 5 месяцев до 17 лет. Медиана возраста — 5 лет 3 мес (3 года 5 мес; 10 лет 5 мес). Медиана возраста среди лиц мужского и женского пола значимо не различалась и составила соответственно 5 лет 3 мес (3 года; 11 лет 2 мес) и 5 лет (3 года 7 мес; 9 лет 6 мес).

Длительность течения симптомов заболевания до момента установления клинического диагноза составила: до 7 сут — 18 (46,2 %), более 7 сут — 21 (53,8 %). Средняя длительность симптомов до момента диагностирования заболевания у всех детей (Me) — 10 (5,5; 14) сут. Минимальная длительность течения симптомов — 1 день, максимальная — 6 мес.

Распространенность ОЛ в Республике Коми составила 3,15 на 100 000 человек в возрасте до 18 лет (или на 100 000 детского населения).

Симптомы дебюта ОЛ были сгруппированы в 9 клинических синдромов в соответствии с основным патологическим процессом или пораженной системой организма: интоксикационный, инфекционный, гиперпластический, геморрагический, асте-

новегетативный, абдоминальный болевой, болевой синдромы, а также синдром поражения кожи при ОЛ. Симптом, не относящийся ни к одному из перечисленных синдромов (приапизм), указан как «прочее».

Клинические симптомы дебюта ОЛ представлены в табл. 1.

Сочетания синдромов в дебюте ОЛ отмечены у 38 (97 %) из 39 пациентов. Лишь 1 ребенок продемонстрировал только 1 клинический синдром — гиперпластический. Сочетание 2 синдромов встретилось у 12 (31 %), из них наиболее часто отмечались гиперпластический и болевой — у 4 (33 %) из 12. Очень часто

Таблица 1. Характеристика клинических симптомов и синдромов у детей с ОЛ (собственные данные) в сопоставлении с данными мировой литературы (начало)

Table 1. Characteristics of clinical symptoms and syndromes in children with AL (own data) in comparison with data from world literature (beginning)

Синдромы, симптомы <i>Syndromes, symptoms</i>	Абсолютные значения наблюдений из общего числа анализируемых (n = 39), относительные значения, n (%) <i>Absolute values of observations from the total number of analyzed (n = 39), relative values, n (%)</i>	Сопоставление результатов с данными мировой литературы, относительные значения, % <i>Comparison of results with world literature data, relative values, %</i>
Гиперпластический синдром, n = 38 (97,4) <i>Hyperplastic syndrom, n = 38 (97,4)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
лимфаденопатия <i>lymphadenopathy</i>	16 (41)	38–60 [3, 4, 9, 10]
спленомегалия <i>splenomegaly</i>	29 (74,3)	19–73,5 [3, 4, 9–11]
гепатомегалия <i>hepatomegaly</i>	32 (82)	25–79,4 [3, 4, 9–11]
образование средостения <i>mass in the mediastinum</i>	2 (5,1)	1,3–4,1 [7, 9, 10]
Инфекционный синдром, n = 31 (79,4) <i>Infection syndrome, n = 31 (79,4)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
лихорадка <i>fever</i>	27 (69,2)	30–85,3 [3, 9–12]
респираторные симптомы <i>respiratory symptoms</i>	7 (17,9)	22 [3]
острый отит <i>acute otitis</i>	3 (7,6)	Нет данных
сиалоаденит <i>sialadenitis</i>	1 (2,5)	1,3 [10]
дакриoadенит <i>dacryoadenitis</i>	1 (2,5)	Нет данных
инфекции верхних дыхательных путей <i>upper respiratory tract infections</i>	10 (25,6)	7,41–20 [3, 9, 10]
Инттоксикационный синдром, n = 18 (46,1) <i>Intoxication syndrome, n = 18 (46,1)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
слабость, усталость <i>weakness, fatigue</i>	14 (35,8)	21–85,3 [3, 11, 12]
головная боль <i>headache</i>	5 (12,8)	7,1 [13*]
снижение аппетита <i>decreased appetite</i>	5 (12,8)	Нет данных
тошнота <i>nausea</i>	1 (2,5)	Нет данных
Геморрагический синдром, n = 10 (25,6) <i>Hemorrhagic syndrome, n = 10 (25,6)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
петехии <i>petechiae</i>	3 (7,6)	25 [3]
экхимозы <i>ecchymosis</i>	7 (17,9)	16 [10]
носовое кровотечение <i>nosebleed</i>	1 (2,5)	10–32 [3, 9]
гематома <i>hematoma</i>	2 (5,1)	3–52 [3, 13*]

Таблица 1. Характеристика клинических симптомов и синдромов у детей с ОЛ (собственные данные) в сопоставлении с данными мировой литературы (окончание)

Table 1. Characteristics of clinical symptoms and syndromes in children with AL (own data) in comparison with data from world literature (end)

Синдромы, симптомы <i>Syndromes, symptoms</i>	Абсолютные значения наблюдений из общего числа анализируемых ($n = 39$), относительные значения, n (%) <i>Absolute values of observations from the total number of analyzed ($n = 39$), relative values, n (%)</i>	Сопоставление результатов с данными мировой литературы, относительные значения, % <i>Comparison of results with world literature data, relative values, %</i>
Болевой синдром, $n = 10$ (25,6) <i>Pain syndrome, $n = 10$ (25,6)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
кости (без уточнения) <i>bones (no specification)</i>	3 (7,6)	8–26 [3, 9, 10]
ноги (нижние конечности) <i>legs (lower limbs)</i>	4 (10,2)	38,1–43 [3, 14]
суставы <i>joints</i>	2 (5,1)	9,3–15 [3, 10]
позвоночник <i>spine</i>	4 (10,2)	3,16–19 [13*, 14]
Абдоминальный болевой синдром <i>Abdominal pain syndrome</i>	6 (15,3)	9–12 [3, 10, 12]
Астеновегетативный синдром, $n = 5$ (12,8) <i>Asthenovegetative syndrome, $n = 5$ (12,8)</i>		
Симптомы <i>Symptoms</i>		
лабильность частоты сердечных сокращений <i>lability heart rate</i>	1 (2,5)	Нет данных <i>No data</i>
нарушение сна <i>sleep disorder</i>	1 (2,5)	Нет данных <i>No data</i>
раздражительность <i>irritability</i>	1 (2,5)	24 [12]
головокружение <i>dizziness</i>	2 (5,1)	3 [12]
повышенная утомляемость <i>increased fatigue</i>	1 (2,5)	31 [3]
Синдром кожных проявлений (уртикарная (1) и пятнисто-папулезная (2) сыпь) <i>Skin manifestation syndrome</i> (urticarial (1) and maculopapular (2) rash)	3 (7,6)	35 [3]
Прочее приапизм <i>Other priapism</i>	1 (2,5)	[15]

Примечание. * — в исследовании [13] оценивались симптомы различных онкологических заболеваний у детей, из которых ОЛ составил 10 %.

Note. * — the study [13] assessed the symptoms of various oncological diseases in children, of which AL accounted for 10 %.

наблюдалось сочетание 3 синдромов — 14 (36 %), из них основные — гиперпластический, инфекционный и интоксикационный — у 10 (71 %) из 14. Одновременно 4 синдрома зарегистрированы у 8 (20 %) пациентов, наиболее часто — гиперпластический, инфекционный, интоксикационный и болевой — у 5 (63 %) из 8. Сочетание 5 синдромов отмечено у 3 (7 %) детей и 6 синдромов — у 1 (3 %).

Количественные показатели общего и биохимического анализов крови у пациентов исследуемой группы представлены в табл. 2.

В нашей когорте гиперлейкоцитоз более 50 тыс. в 1 мкл отмечен у 7 (17,9 %), а более 100 тыс. в 1 мкл — у 3 (7,7 %) детей в дебюте ОЛ.

Исследуемая выборка больных также была разделена по иммунофенотипу бластной популяции на 3 группы: острый лимфобластный лейкоз из В-клеток-предшественников (В-ОЛЛ) ($n = 31$; 79,5 %), острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток-предшественников (Т-ОЛЛ) ($n = 5$; 12,8 %) и острый миело-

идный лейкоз (ОМЛ) ($n = 3$; 7,7 %). Средний возраст пациентов с В-ОЛЛ составил 4 года 5 мес [3 года 5 мес; 10 лет 6 мес], с Т-ОЛЛ — 7 лет 7 мес [6 лет 8 мес; 9 лет 8 мес] и с ОМЛ — 1 год 9 мес [1 год 2 мес; 9 лет 4 мес]. Характеристики клинических синдромов при различных иммунофенотипах ОЛ представлены в табл. 3, характеристики некоторых показателей общего и биохимического анализов крови — в табл. 4.

Обсуждение

Возраст дебюта ОЛ у детей в нашем исследовании сопоставим с данными исследований С. Duffy et al. [7] и L. Zombori et al. [12], в которых средний возраст дебюта заболевания составил соответственно 5,5 и 5,1 года. Дебют ОМЛ в раннем детском возрасте, по данным нашего исследования, расходится с данными Т.О. Yang et al. [16] и S. Biswas et al. [10], продемонстрировавшими возраст дебюта ОМЛ 9,3 (5,7–12,9) года и $5,6 \pm 2,6$ года соответственно. Медиана возраста дебюта при ОЛЛ, по нашим данным, — 5,4 [3,6; 10,5]

Таблица 2. Характеристика некоторых показателей общего и биохимического анализов крови у детей с ОЛ (собственные данные) (Me [LQ; UQ] – медиана, первый и третий квартили)

Table 2. Characteristics of some indicators of general and biochemical blood tests in children with AL (own data) (Me [LQ; UQ] – median, first and third quartiles)

Гематологические показатели <i>Hematological parameters</i>	Me [LQ; UQ]	Абсолютные значения наблюдений из общего числа анализируемых (n = 39), относительные значения, n (%) <i>Absolute values of observations from the total number of analyzed (n = 39), relative values, n (%)</i>
Лейкопения, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Leukopenia, $\times 10^9/\text{l}$</i>	3,6 [2,0; 4,4]	15 (38,4)
Абсолютная нейтропения, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Absolute neutropenia, $\times 10^9/\text{l}$</i>	0,6 [0,3; 1,2]	30 (76,9)
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Leukocytosis, $\times 10^9/\text{l}$</i>	61,6 [14,6; 95,1]	12 (30,7)
Абсолютный нейтрофилез, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Absolute neutrophilia, $\times 10^9/\text{l}$</i>	5,5 [3,4; 26,3]	9 (23,1)
↓Гемоглобин, г/л (анемия) <i>↓Hemoglobin, g/l (anemia)</i>	90 [79,5; 107,0]	30 (76,9)
Тромбоцитопения, $\times 10^{12}/\text{л}$ <i>Thrombocytopenia, $\times 10^{12}/\text{l}$</i>	79 [28,8; 115,3]	34 (87,2)
Ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч <i>Acceleration of ESR, mm/h</i>	50,5 [28,5; 61,5]	34 (87,2)
↑Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ед/л <i>↑Lactate dehydrogenase, u/l</i>	1542 [1201; 1841]	21 (53,8)
↑С-реактивный белок, мг/мл <i>↑C-reactive protein, mg/ml</i>	32,4 [14,3; 62,4]	24 (61,5)

Таблица 3. Характеристика клинических синдромов в дебюте ОЛ при различных его иммунофенотипах у детей (собственные данные)

Table 3. Characteristics of clinical syndromes at the onset of AL with its various immunophenotypes in children (own data)

Синдромы <i>Syndromes</i>	В-ОЛЛ, n (%) <i>B-ALL, n (%)</i>	Т-ОЛЛ, n (%) <i>T-ALL, n (%)</i>	ОМЛ, n (%) <i>AML, n (%)</i>
Лимфопролиферативный <i>Hyperplastic</i>	30 (96,7)	5 (100)	3 (100)
Инфекционный <i>Infection</i>	25 (80,6)	3 (60)	3 (100)
Интоксикационный <i>Intoxication</i>	16 (51,6)	2 (40)	—
Геморрагический <i>Hemorrhagic</i>	8 (25,8)	2 (40)	—
Болевой <i>Pain</i>	8 (25,8)	—	2 (66,6)
Астеновегетативный <i>Asthenovegetative</i>	5 (16,1)	—	—
Абдоминальный болевой <i>Abdominal pain</i>	5 (16,1)	1 (20)	—
Кожные проявления <i>Skin manifestation</i>	1 (3,2)	1 (20)	1 (33,3)
Прочее: приапизм <i>Other: priapism</i>	1 (3,2)	—	—

Таблица 4. Характеристика некоторых показателей общего и биохимического анализов крови у детей с различными иммунофенотипами ОЛ (собственные данные) (Me [LQ; UQ] – медиана, первый и третий квартили)

Table 4. Characteristics of some indicators of general and biochemical blood tests in children with acute leukemia (own data) (Me [LQ; UQ] – median, first and third quartiles)

Гематологические показатели <i>Hematological parameters</i>	В-ОЛЛ <i>B-ALL</i> Me [LQ; UQ]	Т-ОЛЛ <i>T-ALL</i> Me [LQ; UQ]	ОМЛ <i>AML</i> Me [LQ; UQ]	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$</i>	6,6 [3,6; 10,1]	12,3 [10,1; 115,9]	14,2 [10,7; 41,6]	0,025
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/l</i>	88 [77,5; 99]	128 [125; 135]	90 [87,5; 97,5]	0,000
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, $\times 10^9/\text{l}$</i>	75 [27; 129,5]	142 [107; 224]	94 [89,5; 120,0]	0,13
СОЭ, мм/ч <i>ESR, mm/h</i>	53 [34; 62]	10 [5; 14]	25 [20,0; 43,5]	0,000
ЛДГ, ед/л <i>Lactate dehydrogenase, u/l</i>	978 [578,5; 1347,5]	1250,5 [776,7; 1709,2]	2598 [1912; 3261]	0,002
С-реактивный белок, мг/мл <i>C-reactive protein, mg/ml</i>	18,4 [1,4; 52,7]	9,4 [6,9; 19,3]	9,1 [6,1; 21,7]	0,875

года, что согласуется с данными других исследований — 5,8 и 6,1 года [11, 17].

Средняя длительность симптомов до момента установления диагноза в нашем исследовании сопоставима с данными M. Davitt et al. [18], где среднее время постановки диагноза ОЛ составило 11,5 [7,8; 14,3] сут. Средняя длительность симптомов до диагностики заболевания для В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ не различалась и составила 7 [3,8; 15,8] сут, тогда как для ОМЛ она была значительно больше — 14 [14; 22] дней, что акцентирует внимание на сложности диагностического поиска при выявлении данного варианта ОЛ.

В дебюте клинических проявлений в настоящей работе преобладал гиперпластический синдром, в структуре которого лидирующие позиции занимали гепатомегалия, спленомегалия и лимфаденопатия. В систематическом обзоре и метаанализе R.T. Clarke et al. [3], проспективном когортном исследовании S. Biswas et al. [10], а также ретроспективном анализе M. Karimi et al. [9] гепатомегалия и спленомегалия встречались в меньшем числе случаев (64 % и 61 % [3], 72 % и 60 % [11], 25 % и 19 % [9]), а частота лимфаденопатии соизмерима с результатами нашего исследования. Сопоставимый процент регистрации гепатомегалии и спленомегалии в дебюте ОЛ продемонстрирован в исследовании A. Atay et al. [11] — 79,4 % и 73,5 % соответственно. Процент встречаемости новообразования средостения в дебюте ОЛ в нашей работе аналогичен полученному в исследованиях M. Karimi et al. [9] и C. Duffy et al. [7]. Гепатомегалия и спленомегалия как симптомы гиперпластического синдрома занимали доминирующие позиции (наряду с лихорадкой) в структуре всех клинических симптомов дебюта ОЛ у детей [3, 4, 9–11].

Второе место среди синдромов дебюта в нашем исследовании занял инфекционный синдром, в структуре которого превалировала лихорадка. Частота встречаемости лихорадки у пациентов нашей выборки и в исследовании M. Karimi et al. [9], а также в ретроспективном анализе A.A. Atay et al. [11] была соразмерна — 74 % и 64,7 % соответственно. По данным систематического обзора и метаанализа [3], лихорадка в дебюте заболевания отмечалась реже — в 53 % случаев и в 30 % наблюдений в ретроспективном исследовании L. Zombori et al. [12]. Однако существуют работы, продемонстрировавшие высокий процент встречаемости лихорадки в дебюте ОЛ у детей — 85,3 % [10]. Лихорадка является наиболее частой причиной обращения к врачу первичного звена, в свою очередь ее причиной чаще всего служит инфекция (вирусная, бактериальная, грибковая или (реже) протозойная). Возможно, столь значимый процент лихорадки в дебюте ОЛ у детей обусловлен именно инфекционным осложнением, особенно на фоне нейтропении, а также учитывая преобладающий возраст дебюта ОЛ — дошкольный — с особенностями развития иммунной системы и низким уровнем сывороточного IgA. Важно подчеркнуть, что при длительно существующей лихорадке, обозначаемой на этапе диагностического

поиска «лихорадка неясного генеза», это одно из клинических проявлений гемобластозов, в том числе и ОЛ в его прелейкемической фазе, когда изменения в периферической крови могут отсутствовать [1]. Острые инфекции верхних дыхательных путей в нашем исследовании регистрировались у каждого 4-го пациента, хотя, по данным зарубежных исследований, этот симптом встречался реже — в 7,4 % случаев в дебюте ОЛЛ, по данным S. Biswas et al. [10], и в 20 % наблюдений, по результатам других исследований [3, 9]. Также в нашей когорте был выявлен сиалоаденит в дебюте ОЛ у 1 (2,5 %) пациента с ОМЛ, что совпадает с данными исследования, проведенного в Индии [10], где данный симптом был зарегистрирован у 1 (1,3 %) больного с недифференцированным вариантом ОЛ. Острый отит рассматривается как редкий вариант дебюта ОЛ у детей. Существуют единичные описания клинических случаев, освещающих данную проблему, в том числе исследование J. Slengerik-Hansen et al. [19], описывающее случай ОМЛ у 14-летней девочки. Нами отмечены 3 наблюдения острого отита в дебюте В-ОЛЛ у детей дошкольного возраста.

Проявления интоксикационного синдрома в виде жалоб на слабость, усталость и др. в нашей работе отмечены у трети пациентов. Анализ литературных источников показал, что симптомы «слабость», «усталость» выделяются исследователями крайне редко. Лишь в одном исследовании, проведенном в Турции более 15 лет назад, выявлен высокий процент этих симптомов в дебюте ОЛЛ у детей [11]. По данным систематического обзора и метаанализа [3], жалобы на усталость встречались в 46 % случаев, что сопоставимо с полученными нами результатами.

С одинаковой частотой в нашей работе отмечены и проявления геморрагического и болевого синдромов в дебюте острой лейкемии у детей. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на болевые ощущения в нижних конечностях и позвоночнике. В исследованиях R.T. Clarke et al. [3] и W.Y. Teo et al. [14] боль в ногах (нижние конечности) сопровождает дебют заболевания в 43 % и 38,1 % случаев соответственно, что значительно превышает полученные нами данные. Реже пациенты предъявляют жалобы на «боль в костях» — около 8 %, по нашим данным, что сопоставимо с результатами исследования, соответствует данным S. Biswas et al. [10] и подтверждается другими работами [3, 9]. Меньше всего было зарегистрировано жалоб на суставную боль, что сопоставимо с литературными данными [3, 10]. Жалобу на «боль в позвоночнике» в нашей работе предъявили 4 (10,2 %) пациента, в исследовании W.Y. Teo et al. она отмечена в 19 % случаев [14]. Подобный симптом описан в работе R.M. Dommett et al. [13], однако в данном исследовании оценивались симптомы дебюта различных онкологических заболеваний у детей, из которых ОЛ составлял 10 %. Частота абдоминального болевого синдрома в дебюте ОЛ у детей сопоставима с данными литературы [3, 10, 12].

В нашей когорте геморрагический синдром в основном представлен кожными проявлениями. По литературным данным, с подобной же частотой отмечаются и носовые кровотечения [3, 9].

Проявления астеновегетативного синдрома отмечены в медицинской документации в единичных случаях. По данным систематического обзора и метаанализа, чувство общего недомогания/утомляемость отмечены у 31 % детей в дебюте ОЛ [3], раздражительность в ретроспективном анализе отмечена в 24 % случаев [8]. Также в 5 раз меньше в нашей когорте встречались экзантемы по сравнению с данными метаанализа [3].

Приапизм — стойкая болезненная эрекция, которая продолжается более 4 ч и не связана с сексуальной стимуляцией. Злокачественный приапизм впервые описан как симптом хронического миелолейкоза у взрослых [20]. В педиатрической практике приапизм был описан отечественными авторами также как симптом хронического миелолейкоза [15]. Он обусловлен инвазией лейкемическими клетками кавернозных синусов и венозной системы. У детей приапизм встречается достаточно редко [15], а при ОЛ является исключительно редким симптомом. В нашем исследовании он отмечен у мальчика в возрасте 12 лет 9 месяцев с ОЛЛ.

У исследуемых пациентов в дебюте ОЛ наиболее часто регистрировались тромбоцитопения, повышение СОЭ и снижение уровня гемоглобина. Обращает на себя внимание высокий процент абсолютной нейтропении (76,9 %) при менее чем 40 % случаев лейкопении. Это говорит о важности расчетов абсолютных показателей лейкоцитарной формулы врачом-педиатром участковым. Лейкопения в нашем исследовании отмечалась чаще, чем лейкоцитоз. В ретроспективном анализе L. Zombori et al. [12] и работе S. Biswas et al. [10] у детей с ОЛ преобладал лейкоцитоз. Более чем в половине случаев отмечены повышение референсных значений ЛДГ и С-реактивного белка, при этом в работе L. Zombori et al. [12] оценено, что данные показатели повышены более чем у 80 % пациен-

тов, в дебюте ОЛ которых были ревматологические проявления (артрит, артромиалгии и др.).

В нашей когорте преобладали пациенты с В-ОЛЛ, что подтверждается данными отечественных и зарубежных исследований [7, 21, 22]. Дебют заболевания при В-ОЛЛ характеризовался самой разнообразной клинической картиной — отмечены все синдромы, выделенные в исследовании. Наименьшее количество синдромов наблюдалось у детей с ОМЛ. Исследуя гематологические показатели пациентов с различными иммунофенотипами ОЛ, мы выявили статистическую значимость преобладания анемии и повышения СОЭ у детей в дебюте В-ОЛЛ и ОМЛ ($p = 0,000$). Кроме того, лейкоцитоз в дебюте ОЛ в нашей когорте значимо преобладал у детей с Т-ОЛЛ и ОМЛ ($p = 0,025$), что сопоставимо с данными других авторов [4, 22]. В работе S. Biswas et al. лейкоцитоз был выше в группе пациентов с ОЛЛ [10], однако в нашем исследовании медиана уровня лейкоцитов была больше у пациентов с ОМЛ. Превышение референсного значения уровня ЛДГ в сыворотке крови выявлено при всех вариантах ОЛ. Значимо более высокий уровень ЛДГ отмечен у пациентов с ОМЛ ($p = 0,002$).

Заключение

Проведенный нами анализ клинико-гематологических данных дебюта ОЛ у детей ограничен небольшим объемом выборки, ретроспективным характером, поэтому результаты исследования следует интерпретировать как описательные. Первичные клинические проявления ОЛ у детей характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом. Это требует от врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению, онкологической настороженности с обязательной комплексной оценкой данных со стороны всех органов и систем, оценкой абсолютных значений показателей лейкоцитарной формулы. Сложность диагностического поиска показывает, что в сомнительных, неясных клинических случаях, необходима консультация врача-детского онколога.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. 684 с. [Pediatric oncology. National leadership. Ed. M.D. Aliyev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. M.: Publishing Group of the Russian Scientific Research Center, Practical Medicine, 2012. 684 p. (In Russ.)].
2. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
3. Clarke R.T., Van den Bruel A., Bankhead C., Mitchell C.D., Phillips B., Thompson M.J. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016;101(10):894–901. doi: 10.1136/archdischild-2016-311251.
4. Seth R., Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr.* 2015;82(9):817–24. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5.
5. Mant J., Nanduri V. Role of the 2-week urgent referral pathway in childhood cancer. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):233–5. doi: 10.1136/archdischild-2011-300783.
6. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабищ И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология.* 2022;15(2):119–29. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protocol ALL-IC BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology.* 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].
7. Duffy C., Graetz D.E., Lopez A.M.Z., Carrillo A.K., Job G., Chen Y., Devidas M., Leon S.A., Bonzi S.A., Flores P.C., Torres L.E., Broncano E.H., Jaramillo S.J., Zelada M.O., Novoa R.R., Samudio A., Sánchez-Fernandez G., Villanueva E., Metzger M.L., Friedrich P., Jeha S. Retrospective analysis of outcomes for pediatric acute lymphoblastic leukemia in South American centers. *Front Oncol.* 2023;13:1254233. doi: 10.3389/fonc.2023.1254233.
8. Лимфомы у детей: Практическое руководство. Под ред. А.Ю. Барышниковой, Т.Т. Валиева, А.Н. Губина. М.: Издательский Дом «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА», 2014. 240 с. [Lymphomas in children: A practical guide. Ed. A.Yu. Baryshnikov, T.T. Valiev, A.N. Gubin. M.: Publishing House "PRACTICAL MEDICINE", 2014. 240 p. (In Russ.)].
9. Karimi M., Mehrabani D., Yarmohammadi H., Jahromi F.S. The prevalence of signs and symptoms of childhood leukemia and lymphoma in Fars Province, Southern Iran. *Cancer Detect Prev.* 2008;32(2):178–83. doi:10.1016/j.cdp.2008.06.001.
10. Biswas S., Chakrabarti S., Chakraborty J., Paul P.C., Konar A., Das S. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with an emphasis on uncommon clinical features. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):903–6. PMID: 20104987.
11. Atay A.A., Kürekçi A.E., Kesik V. Retrospective analysis of children with acute lymphoblastic leukemia. *Gulhane Med J.* 2005;47:183–6.
12. Zombori L., Kovacs G., Csoka M., Derfalvi B. Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma—a ten-year retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:20. doi: 10.1186/1546-0096-11-20.
13. Dommert R.M., Redaniel M.T., Stevens M.C., Hamilton W., Martin R.M. Features of childhood cancer in primary care: a population-based nested case-control study. *Br J Cancer.* 2012;106(5):982–7. doi: 10.1038/bjc.2011.600.
14. Teo W.Y., Chan M.Y., Ng K.C., Tan A.M. Bony presentations of childhood haematological malignancy to the emergency room. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(4):311–6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02230.x.
15. Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Приапизм как первый симптом хронического миелолейкоза: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. *Онкогематология.* 2022;17(4):88–93. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-88-93. [Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Priapism as the first symptom of chronic myeloid leukemia: literature review and own clinical case report. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2022;17(4):88–93. (In Russ.)].
16. Yang T.O., Liu Y.L., Huang W.T., Chen M.H., Chen P.C. Specific and Non-specific Clinical Presentations in the Year Before the Diagnosis of Childhood Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(8):1387–93. doi: 10.1002/pbc.26029.
17. Bernbeck B., Wüller D., Janssen G., Wessalowski R., Göbel U., Schneider D.T. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Padiatr.* 2009;221(6):369–73. doi: 10.1055/s-0029-1239538.
18. Davitt M., Gennarini L., Loeb D.M., Hosgood H.D. Drivers of Differential Time to Diagnosis in Pediatric ALL Tied to Race and Ethnicity. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45(7):e879–84. doi:10.1097/MPH.0000000000002720.
19. Slengerik-Hansen J., Ovesen T. Acute external otitis as debut of acute myeloid leukemia - A case and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;106:110–2. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.01.017.
20. Becerra-Pedraza L.C., Jiménez-Martínez L.E., Peña-Morfin I., Nava-Esquivel R., Villegas-Martínez J.A. Priapism as the initial sign in hematologic disease: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2018;43:13–7. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.12.038.
21. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2020;7(2):15–22. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-15-22. [Shervashidze M.A., Valiev T.T., Tupitsyn N.N. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2020;7(2):15–22. (In Russ.)].
22. Кривцова Л.А., Осмульская Н.С., Коцкая Н.Н. Острый лимфобластный лейкоз у детей Омской области: клиника и исход в зависимости от его иммунологического фенотипа. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2010;(3):22–5. [Krivtsova L.A., Osmulskaya N.S., Kotskaya N.N. Acute lymphoblastic leukemia in children of the Omsk region: clinic and outcome depending on its immunological phenotype. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass.* 2010;(3):22–5. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 11.01.2024. Принята в печать: 10.08.2024.

Article was received by the editorial staff: 11.01.2024. Accepted for publication: 10.08.2024.