

М.М. Костик<sup>1</sup>, Е.А. Исупова<sup>1</sup>, Е.А. Шилова<sup>1</sup>, И.С. Аврусин<sup>1</sup>, Ю.Ю. Корин<sup>1</sup>, И.А. Чикова<sup>1</sup>, М.Ф. Дубко<sup>1</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, Л.С. Снегирёва<sup>1</sup>, Т.Л. Корнишина<sup>1</sup>, Е.В. Гайдар<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, Т.Ф. Панова<sup>2</sup>, О.Л. Копчак<sup>1,3</sup>, В.Г. Часнык<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ленинградская областная детская клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Кировская детская областная больница, Киров, Российская Федерация

# Дифференциальная диагностика ювенильного артрита с системным дебютом и ревматических «масок» онкогематологических заболеваний: результаты ретроспективного когортного исследования

## Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 04.04.2017 г., принята к печати: 26.06.2017 г.

У пациентов со злокачественными онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) могут отмечаться такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, боли в суставах, артрит, повышенные скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрация С-реактивного белка (СРБ), анемия, которые требуют дифференцирования от клинических проявлений системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА). **Цель исследования:** определить диагностические критерии, способные дифференцировать «ревматические маски» ОГЗ от сЮИА. **Методы.** В ретроспективное исследование были включены 86 детей с сЮИА и 21 ребенок с ОГЗ, имевшие ревматические «маски» и госпитализированные в ревматологические отделения с первоначальным диагнозом сЮИА. ОГЗ были представлены острым лимфобластным лейкозом ( $n = 17$ ), нейробластомой ( $n = 1$ ) и лимфомами ( $n = 3$ ). **Результаты.** Бластные клетки в периферическом анализе крови были выявлены у 9/17 (53%) пациентов с острым лейкозом в разные сроки от момента появления жалоб и госпитализации. Диагностическими критериями, позволяющими дифференцировать ОГЗ от сЮИА, были число активных суставов  $\leq 3$  (диагностическое отношение шансов, ОШ, 4,4; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,5–13,2), концентрация СРБ  $< 15$  мг/л (ОШ 5,6; 95% ДИ 1,7–18,4), тромбоциты  $\leq 307 \times 10^9$ /л (ОШ 22,9; 95% ДИ 4,9–107,0), лейкоциты  $\leq 8,9 \times 10^9$ /л (ОШ 50,2; 95% ДИ 6,3–401,3), альбумин  $> 43,3\%$  (ОШ 28,8; 95% ДИ 5,6–149,2), отсутствие экзантемы (ОШ 39,8; 95% ДИ 8,4–188,5). Наиболее частыми симптомами, обладающими наибольшей специфичностью, были ночные боли (чувствительность 0,57, специфичность 1,0), боли в костях (чувствительность 0,95, специфичность 1,0), патологические переломы (чувствительность 0,14, специфичность 1,0). **Заключение.** Выявленные диагностические критерии могут быть использованы для дифференциальной диагностики ОГЗ с ревматическими «масками» и сЮИА.

**Ключевые слова:** системный ювенильный идиопатический артрит, лейкоз, злокачественные новообразования, дифференциальный диагноз.

**Для цитирования:** Костик М.М., Исупова Е.А., Шилова Е.А., Аврусин И.С., Корин Ю.Ю., Чикова И.А., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирёва Л.С., Корнишина Т.Л., Гайдар Е.В., Калашникова О.В., Панова Т.Ф., Копчак О.Л., Часнык В.Г. Дифференциальная диагностика ювенильного артрита с системным дебютом и ревматических «масок» онкогематологических заболеваний: результаты ретроспективного когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (3): 220–225. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1732

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно определению Международной лиги противоревматических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR), ювенильный идиопатический артрит с системным дебютом (сЮИА) — это артрит одного или более суставов на фоне или с предшествующей лихорадкой продолжительностью как минимум 2 нед, которая возникала ежедневно в течение по меньшей мере 3 сут (что было зафиксировано документально), сопровождающийся одним или более

из нижеперечисленных симптомов: быстро проходящая (непостоянная) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия, серозит [1, 2]. В настоящее время не существует ни одного симптома или лабораторного теста, способного однозначно подтвердить данное заболевание, что заложено в определении самого ЮИА: артрит неустановленной причины, продолжительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1, 2]. Наличие

**Таблица 1.** Заболевания, требующие дифференциальной диагностики с системным ювенильным идиопатическим артритом  
**Table 1.** Diseases requiring differential diagnosis with systemic juvenile idiopathic arthritis

Неревматические заболевания	Ревматические заболевания
Септицемия	Острая ревматическая лихорадка
Бактериальный эндокардит	Системная красная волчанка
Бактериальные инфекции: бруцеллез, тиф, туберкулез	Системные васкулиты: болезнь Kawasaki, ANCA-ассоциированные васкулиты*
Лейшманиоз	Ювенильный дерматомиозит
Вирусные инфекции	Воспалительные заболевания кишечника
Солидные опухоли, лейкоemia	Аутовоспалительные синдромы
Иммунодефициты	Синдром Рейтера

Примечание. \* — васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.  
 Note. \* — vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies.

внесуставных проявлений делает круг дифференциальной диагностики сЮИА более широким и включает, но не ограничивается, ревматические, инфекционные, онкогематологические заболевания, а также иммунодефициты (табл. 1).

Онкогематологические заболевания (ОГЗ) представляют собой наиболее сложный раздел дифференциальной диагностики сЮИА, поскольку могут иметь набор схожих симптомов, таких как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, миалгия, артралгия/артрит, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, снижение веса, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) [3, 4]. При наличии синдрома активации макрофагов у больных сЮИА дифференциальная диагностика становится

еще более затруднительной, поскольку пациенты имеют одинаковые симптомы, присущие обоим заболеваниям, такие как лейкопения, тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы (ЦНС), геморрагический синдром [5].

Пациенты с ОГЗ могут иметь картину неспецифического воспалительного процесса неясной локализации и природы, при этом только половина из них имеет бластные клетки в периферической крови [6]. Такая клиническая картина обусловлена наличием опухолевых клеток, инфильтрирующих органы и ткани, образованием иммунных комплексов, гиперцитокинемией, гиперпродукцией мочевой кислоты, кристаллы которой способны вызывать асептическое воспаление [7]. У пациентов с лейкоемией предлейкемическая стадия неспецифична,

Mikhail M. Kostik<sup>1</sup>, Eugenia A. Isupova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Shilova<sup>1</sup>, Ilya S. Avrusin<sup>1</sup>, Yuri Y. Korin<sup>1</sup>, Irina A. Chikova<sup>1</sup>, Margarita F. Dubko<sup>1</sup>, Vera V. Masalova<sup>1</sup>, Ludmila S. Snegireva<sup>1</sup>, Tatyana L. Kornishina<sup>1</sup>, Ekaterina V. Gaidar<sup>1</sup>, Olga V. Kalashnikova<sup>1</sup>, Tatyana F. Panova<sup>2</sup>, Olga L. Kopchak<sup>1,3</sup>, Vyacheslav G. Chasnyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Leningrad Regional Children's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Kirov Children's Regional Hospital, Kirov, Russian Federation

## Differential Diagnosis of Systemic-Onset Juvenile Arthritis and Rheumatic Masks of Oncohematological Diseases: a Retrospective Cohort Study

**Background.** Patients with malignant oncohematological diseases (OHD) may have such symptoms as fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, joint pain, arthritis, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) concentration, anemia that require differentiation from clinical implications of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). **Objective.** Our aim was to determine diagnostic criteria that can differentiate rheumatic masks of OHD from sJIA. **Methods.** The retrospective study included 86 children with sJIA and 21 children with OHD who had rheumatic masks and were hospitalized in rheumatological departments with an initial diagnosis of sJIA. OHD were represented by acute lymphoblastic leukemia (n = 17), neuroblastoma (n = 1), and lymphomas (n = 3). **Results.** Blast cells in the peripheral blood test were detected in 9/17 (53%) patients with acute leukemia at different times from the appearance of complaints and hospitalization. Diagnostic criteria for differentiating OHD from sJIA were the number of active joints ≤ 3 (diagnostic odds ratio, OR, 4.4, 95% confidence interval, CI, 1.5–13.2), CRP concentration < 15 mg/L (OR 5.6, 95% CI 1.7–18.4), platelets ≤ 307 × 10<sup>9</sup>/L (OR 22.9, 95% CI 4.9–107.0), white blood cells ≤ 8.9 × 10<sup>9</sup>/L (OR 50.2, 95% CI 6.3–401.3), albumin > 43.3% (OR 28.8, 95% CI 5.6–149.2), absence of exanthema (OR 39.8, 95% CI 8.4–188.5). The most frequent symptoms with the greatest specificity were night pain (sensitivity 0.57, specificity 1.0), bone pain (sensitivity 0.95, specificity 1.0), pathological fractures (sensitivity 0.14, specificity 1.0). **Conclusion.** The identified diagnostic criteria can be used for differential diagnosis of OHD with rheumatic masks and sJIA.

**Key words:** systemic juvenile idiopathic arthritis, leukemia, malignant neoplasms, differential diagnosis.

(For citation: Kostik Mikhail M., Isupova Eugenia A., Shilova Ekaterina A., Avrusin Ilya S., Korin Yuri Y., Chikova Irina A., Dubko Margarita F., Masalova Vera V., Snegireva Ludmila S., Kornishina Tatyana L., Gaidar Ekaterina V., Kalashnikova Olga V., Panova Tatyana F., Kopchak Olga L., Chasnyk Vyacheslav G. Differential Diagnosis of Systemic-Onset Juvenile Arthritis and Rheumatic Masks of Oncohematological Diseases: a Retrospective Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (3): 220–225. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1732)

характеризуется множеством «масок», связана с преимущественной инфильтрацией бластными клетками того или иного органа, с развитием органной дисфункции. У некоторых больных ОГЗ симптоматика органного поражения доминирует над гематологическими проявлениями, что обуславливает существование большого числа «масок» основного заболевания [7]. До появления гематологических признаков болезни может доминировать симптоматика поражения слизистых оболочек (язвенно-некротический стоматит), кожи (экзантемы), глаз (экзофтальм, гемофтальм, кровоизлияние в сетчатку), абдоминального синдрома (перитонит); поражения мочеполовой системы (изменения в анализах мочи), ЦНС (нейролейкемия), легких (кашель, затруднение дыхания, легочное кровотечение) и костей; ревматических «масок» (костно-мышечные боли, артрит, патологические переломы) [4, 7]. Последние могут иметь до 20% детей с лейкемией [8].

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), большая доля пациентов с сЮИА может получать в качестве стартовой терапии системные глюкокортикостероиды [9]. В реальной клинической практике доля больных сЮИА, получивших хотя бы одну дозу глюкокортикостероидов, приближается к 100%. При этом известно, что при наличии у ребенка острого лейкоза, ошибочно расцененного как дебют сЮИА, назначение даже одной дозы глюкокортикостероидов может существенно уменьшить количество бластных клеток в костном мозге и отодвинуть сроки постановки правильного диагноза на неопределенный срок [10]. Назначение системных глюкокортикостероидов ребенку с признаками системной воспалительной реакции должно быть максимально взвешенным и аргументированным, поскольку такая терапия может модифицировать течение воспалительного процесса любой этиологии — инфекционного, аутоиммунного, аутовоспалительного или онкологического.

Цель исследования: определить диагностические критерии, способные дифференцировать ревматические «маски» ОГЗ от сЮИА.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное (сплошное) исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- пациенты с установленным окончательным диагнозом сЮИА на основании критериев ILAR [1]. Во всех случаях проводилась повторная (ретроспективная) верификация диагноза;
- пациенты, которые были госпитализированы в ревматологический стационар с диагнозом направления сЮИА, у которых впоследствии было диагностировано ОГЗ и исключен сЮИА.

### Источники данных

Использовали данные из историй болезни детей, госпитализированных в ревматологические стационары клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Ленинградской областной детской клинической больницы (Санкт-Петербург), Кировской детской областной больницы (Киров) в период с 2006 по 2015 г. Использовались сведения о пациентах и лабораторные данные на момент поступления в вышеуказанные стационары.

## Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. При госпитализации родители пациентов подписывали информированное согласие, в котором отмечено, что данные из историй болезни могут использоваться в научных целях. Все сведения о пациентах были анонимизированы.

## Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Количественные величины представлены медианой (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения категориальных признаков в независимых выборках использовали тест хи-квадрат или точный критерий Фишера в случаях, если ожидаемая частота для исследуемого признака была менее 5. Сравнение количественных признаков выполнено с применением теста Манна–Уитни. Способность изученных признаков дифференцировать случаи ОГЗ оценивали путем определения чувствительности (доля правильно идентифицированных случаев ОГЗ), специфичности (доля правильно идентифицированных случаев сЮИА), прогностичности положительного/отрицательного результата, площади под кривой (Area Under the Curve, AUC) и диагностического отношения шансов (ОШ), во всех случаях с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Для количественных переменных в качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшей чувствительностью и специфичностью одновременно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика групп

В исследовании проанализированы данные 86 больных сЮИА и 21 — с ОГЗ. Группа ОГЗ была представлена случаями острого лимфобластного лейкоза ( $n = 17$ ), лимфомы ( $n = 3$ ) и нейробластомы ( $n = 1$ ). Среди пациентов с острым лейкозом бластные клетки в периферическом анализе крови были выявлены только у 9/17 (53%) из них в разные сроки от момента появления жалоб и госпитализации в стационар. Результаты сравнения показывают, что пациенты с сЮИА имели более высокие значения числа лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации СРБ, активности аланинаминотрансферазы. Кроме того, группы различались по числу активных суставов, наличию экзантемы, гепатомегалии, поражений сердца (перикардит, миоперикардит), ночных костных болей, костных болей в любое время суток и патологических переломов (табл. 2).

### Основные результаты исследования

Количественные признаки, обладающие максимальной диагностической ценностью в отношении дифференцировки случаев ОГЗ и сЮИА, представлены в табл. 3. Наибольшей чувствительностью отличался уровень лейкоцитов  $\leq 8,9 \times 10^9/\text{л}$ , наибольшей специфичностью — уровень альбумина  $> 43,3\%$ . Эти два признака имели также наилучшие диагностические характеристики (оптимальное сочетание чувствительности и специфичности).

Среди симптомов с наибольшей специфичностью следует выделить ночные боли (чувствительность 0,57, специфичность 1,0), боли в костях (чувствительность 0,95, специфичность 1,0), патологические переломы (чувствительность 0,14, специфичность 1,0), а также отсутствие экзантемы (чувствительность 0,81, специфичность 0,90).

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика пациентов с сЮИА и ОГЗ (данные на момент госпитализации в стационар)  
**Table 2.** Comparative analysis of patients with sJIA and OHD (data at the time of inpatient hospitalization)

Показатель	Пациенты с ОГЗ	Пациенты с сЮИА	p
Возраст, годы (n = 21/86)	3,2 (2,5; 8,3)	4,7 (2,4; 7,9)	0,823
Девочки, абс. (%)	9/21 (43)	45/86 (52)	0,437
<b>Клинические признаки</b>			
Число активных суставов, абс. (n = 21/86)	1 (1; 3)	4 (2; 13)	0,006
Экзантема, абс. (%)	2/21 (10)	67/83 (81)	0,001
Спленомегалия, абс. (%)	9/21 (43)	39/85 (46)	0,803
Лимфаденопатия, абс. (%)	9/21 (43)	52/85 (61)	0,128
Гепатомегалия, абс. (%)	9/21 (43)	56/85 (66)	0,052
Геморрагический синдром, абс. (%)	3/21 (14)	6/85 (71)	0,287
Поражение легких*, абс. (%)	1/21 (5)	18/85 (21)	0,079
Поражение сердца*, абс. (%)	0/21 (0)	21/85 (25)	0,011
Поражение ЦНС*, абс. (%)	3/21 (14)	6/84 (7)	0,296
Поражение почек*, абс. (%)	1/21 (5)	7/85 (8)	0,590
Ночные боли, абс. (%)	12/21 (57)	0/86 (0)	0,001
Костные боли, абс. (%)	20/21 (95)	0/86 (0)	0,001
Патологические переломы, абс. (%)	3/21 (14)	0/86 (0)	0,001
<b>Лабораторные признаки</b>			
Гемоглобин, г/л (n = 21/85)	108 (95; 126)	103 (83; 113)	0,093
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л (n = 21/85)	7,4 (5,3; 8,3)	14,6 (9,3; 18,5)	0,002
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (n = 20/85)	175 (110; 249)	436 (256; 583)	0,001
СОЭ, мм/ч (n = 18/85)	32 (20; 50)	43 (25; 55)	0,382
СРБ, мг/л (n = 15/82)	12 (6; 49)	57 (18; 113)	0,005
АЛТ, Ед/л (n = 18/84)	16 (13; 30)	35 (21; 70)	0,001
АСТ, Ед/л (n = 17/82)	33 (28; 44,0)	39 (30; 63)	0,153
ГТПП, Ед/л (n = 2/38)	86 (70; 102)	40 (21; 86)	0,244
ЩФ, Ед/л (n = 15/72)	356 (254; 504)	340 (203; 428)	0,512
ЛДГ, Ед/л (n = 12/70)	788 (279; 1569)	538 (420; 795)	0,621
Ферритин, нг/мл (n = 6/61)	263 (88; 458)	446 (143; 1848)	0,169
Триглицериды, ммоль/л (n = 6/60)	1,4 (1,0; 1,6)	1,6 (1,1; 2,8)	0,217
Протромбиновый индекс, % (n = 7/46)	88 (84; 90)	87 (74; 96)	0,942
Фибриноген, г/л (n = 6/46)	5,1 (3,1; 6,2)	4,3 (2,0; 5,6)	0,372
Общий белок, г/л (n = 19/83)	71 (68; 72)	70 (65; 75)	0,808
Альбумин, % (n = 14/58)	46 (44; 51)	37 (27; 43)	0,001

*Примечание.* \* — под поражением легких понимали наличие одышки, кашля, легочных инфильтратов, плеврита и/или дыхательной недостаточности; под поражением сердца — перикардит, поражение миокарда, недостаточность кровообращения; под поражением ЦНС — любую общемозговую, очаговую либо менингеальную симптоматику; под поражением почек — изменения в анализах мочи (протеинурия, гематурия). сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит, ОГЗ — онкогематологические заболевания, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГТПП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

*Note.* \* — lung involvement shall mean the presence of dyspnea, cough, pulmonary infiltrates, pleurisy and/or respiratory failure; heart disease — pericarditis, myocardial damage, circulatory insufficiency; central nervous system (ЦНС) involvement — any cerebral, focal or meningeal symptoms; kidney damage — changes in urine tests (proteinuria, hematuria). сЮИА — systemic juvenile idiopathic arthritis, ОГЗ — oncohematological diseases, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein, АЛТ — alanine aminotransferase, АСТ — aspartate aminotransferase, ГТПП — gamma glutamyltranspeptidase, ЩФ — alkaline phosphatase, ЛДГ — lactate dehydrogenase.

**Таблица 3.** Диагностическая ценность параметров, позволяющих различать ОГЗ и сЮИА  
**Table 3.** Diagnostic consideration of the parameters allowing to distinguish between OHZ and sJIA

Показатель	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)	ППР, %	ПОР, %	ОШ (95% ДИ)
Число активных суставов $\leq 3$	0,76 (0,53; 0,92)	0,58 (0,47; 0,59)	0,69 (0,60; 0,79)	30,7	90,9	4,4 (1,5–13,2)
СРБ $\leq 14,9$ мг/л	0,67 (0,38; 0,88)	0,74 (0,63; 0,84)	0,76 (0,66; 0,84)	38,8	90,2	5,6 (1,7–18,4)
Тромбоциты $\leq 307 \times 10^9$ /л	0,90 (0,67; 0,98)	0,73 (0,62; 0,82)	0,81 (0,72; 0,88)	44,6	96,6	22,9 (4,9–107,0)
Альбумин $> 43,3\%$	0,86 (0,57; 0,98)	0,83 (0,71; 0,91)	0,85 (0,75; 0,93)	54,9	96,0	28,8 (5,6–149,2)
Лейкоциты $\leq 8,9 \times 10^9$ /л	0,94 (0,73; 0,90)	0,76 (0,66; 0,85)	0,83 (0,75; 0,9)	49,2	98,2	50,2 (6,3–401,3)

*Примечание.* СРБ — С-реактивный белок, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под кривой, ППР/ПОР — прогностичность положительного/отрицательного результата.  
*Note.* СРБ — C-reactive protein, ОШ — odds ratio, ДИ — confidence interval, AUC — area under the curve, ППР/ПОР — positive/negative predictive value.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании определены клинические и лабораторные критерии, позволяющие дифференцировать ОГЗ от сЮИА: наибольшей диагностической ценностью обладают такие критерии, как патологические переломы, ночные и костные боли.

### Обсуждение основного результата исследования

Ревматические заболевания, равно как и онкогематологические, являются нечастыми в практике педиатра. Для постановки диагноза сЮИА требуется исключение других заболеваний со сходной клинической картиной, в том числе и онкогематологических патологий [1]. Диагноз сЮИА является диагнозом исключения. Тяжесть системного артрита, а также его внесуставных проявлений, таких как серозит, синдром активации макрофагов, служит основанием для назначения системной глюкокортикостероидной терапии, которая в случае ошибочного диагноза способна серьезным образом видоизменить клиническую картину любого заболевания, протекающего с синдромом системного воспаления. Особенно критичным следует считать ошибочное назначение системной глюкокортикостероидной терапии у пациентов с острым лейкозом, у которых такое лечение может вызывать индукцию ремиссии и отодвигать сроки постановки правильного диагноза [10]. Важным в диагностике как сЮИА, так и ОГЗ является быстрая правильная диагностика заболевания, поскольку как задержка в постановке диагноза, так и неправильная терапия могут оказаться фатальными для пациента [2, 4].

Целью нашего исследования было показать наличие проблемы ошибочной диагностики сЮИА у пациентов с ОГЗ, имеющих «ревматические маски» на этапе до поступления ребенка в многопрофильный стационар, а также разработать диагностические критерии, которые позволят практическим ревматологам ускорить процесс дифференциальной диагностики сЮИА и ОГЗ. В доступной литературе упоминается о двух аналогичных исследованиях. Так, в исследовании O. Y. Jones и соавт. было показано, что число лейкоцитов периферической крови  $< 4,0 \times 10^9$ /л и число тромбоцитов периферической крови в диапазоне  $150-250 \times 10^9$ /л, а также ночные боли являются наиболее значимыми критериями, позволяющими дифференцировать острый лимфобластный лейкоз и ЮИА. Авторами было показано, что одновременное присутствие всех 3 критериев обладает 100% чувствительностью и 85% специфичностью [11]. В исследовании M. S. Tamashiro и соавт. отмечено, что боли в конечностях и тромбоцитопения являются независимыми предикто-

рами, позволяющими дифференцировать острый лимфобластный лейкоз от сЮИА [12].

В нашем исследовании также показано, что наиболее чувствительными и специфичными маркерами являются наличие костного болевого синдрома, а также ночные боли, которые нехарактерны для ЮИА, что позволяет дифференцировать костно-мышечные боли при ОГЗ от суставного синдрома при артрите [13, 14]. При ОГЗ, как правило, костные боли носят постоянный характер, усиливаясь ночью, плохо купируются нестероидными противовоспалительными препаратами, не сопровождаются утренней скованностью [15, 16]. При локализации болей в области эпифизов костей, а также при лейкоэмической инфильтрации этих зон возможна симптоматика артрита, либо костный болевой синдром распознается как суставной, что вместе с «воспалительными» изменениями в анализах крови может привести к ошибочному диагнозу артрита. Следует отметить, что для ОГЗ типичным является моноолигоартикулярное поражение с наиболее частым вовлечением тазобедренного, коленного, лучезапястного и голеностопного суставов [8, 16, 17]. Также повышенная активность лактатдегидрогеназы является хорошим лабораторным тестом, позволяющим заподозрить ОГЗ [18]. Однако в нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий в активности лактатдегидрогеназы, поскольку ее повышение наблюдается и у больных сЮИА, особенно в случае развития синдрома активации макрофагов.

Для сЮИА является типичным наличие гиперлейкоцитоза и тромбоцитоза, что позволяет отличить в большинстве случаев сЮИА от ОГЗ, для которого более типично отсутствие лейкоцитоза и тромбоцитоза, за исключением случаев лейкоза, протекающих с гиперклеточной реакцией. Однако в случае развития синдрома активации макрофагов гематологическая картина начинает существенно напоминать таковую у пациентов с ОГЗ, что требует обязательного проведения костно-мозговой пункции — не столько для подтверждения синдрома активации макрофагов, сколько для диагностики ОГЗ. В рекомендациях по диагностике синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА проведение костно-мозговой пункции не относится к разряду обязательных процедур при ясной диагностической картине. Учитывая сходство ОГЗ и синдрома активации макрофагов, необходимость применения системных глюкокортикостероидов для лечения синдрома активации макрофагов, следует расширить показания к проведению костно-мозговой пункции для исключения заболеваний крови, а также максимально широко использовать методы визуализации (компьютерная томография) у пациентов с подозрением на сЮИА для исключения новообразований средостения, забрюшинного пространства, легких, грудной и брюшной полостей.

Данные диагностические критерии в первую очередь призваны помочь практическому врачу в дифференциальной диагностике, максимально широко использовать инструментальные (компьютерная и магнитно-резонансная томография) и инвазивные диагностические методы (биопсия костного мозга, лимфоузла, патологического образования) и избежать ошибочного назначения системных глюкокортикостероидов. Данные критерии позволяют составить правильный план обследования пациента, ускорить сроки постановки диагноза, что позволит максимально быстро направить его в онкогематологический стационар и начать адекватную терапию.

С момента получения данных диагностических критериев до момента публикации статьи указанные критерии использовались у трех пациентов, которым на этом основании в течение суток были выставлены показания к биопсии костного мозга при отсутствии бластов в периферической крови с последующей постановкой диагноза острого лимфобластного лейкоза.

#### Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с малой численностью выборки, ее разнородностью по формам ОГЗ (в исследовании преобладают пациенты с острым лимфобластным лейкозом), возрастному составу группы (возрастные различия показателей гемограммы), а также с тем, что данные критерии распространяются только лишь на два заболевания и не могут быть применены для дифференциальной диагностики с ЮИА и других заболеваний, не относящихся к группе ОГЗ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкогематологические заболевания следует включать в круг дифференциальной диагностики у детей с костно-мышечными болями. Предложенные критерии дифференциальной диагностики окажут помощь практи-

ческому врачу в постановке правильного и своевременного диагноза, что, несомненно, отразится на прогнозе пациента с ОГЗ.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**М. М. Костик** — получение гонораров за чтение лекции компаниям Пфайзер, Эббви, Рош, Новартис.

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Mikhail M. Kostik** — receiving fees for lecturing from Pfizer, Ebbvi, Roche, Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**М. М. Костик** <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

**Е. А. Исупова** <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

**И. С. Аврусин** <http://orcid.org/0000-0002-4919-0939>

**И. А. Чикова** <http://orcid.org/0000-0003-4636-5825>

**М. Ф. Дубко** <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

**В. В. Масалова** <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>

**Л. С. Снегирёва** <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

**Т. Л. Корнишина** <http://orcid.org/0000-0002-6238-4121>

**Е. В. Гайдар** <http://orcid.org/0000-0002-0971-2018>

**О. В. Калашникова** <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

**Т. Ф. Панова** <http://orcid.org/0000-0002-8684-1251>

**О. Л. Копчак** <http://orcid.org/0000-0002-3187-8997>

**В. Г. Часнык** <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8.
3. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatia T. Progress and prospects in pediatric leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46(7):229–241. doi: 10.1016/j.cppeds.2016.04.003.
4. Greer JP, Arber DA, Glader B, et al, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. 2312 p.
5. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012;13(4):289–298. doi: 10.1038/gene.2012.3.
6. Goncalves M, Terreri MT, Barbosa CM, et al. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(1):21–23. doi: 10.1590/S1516-31802005000100005.
7. Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. 1600 p.
8. 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.
9. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–2512. doi: 10.1002/art.38092.

10. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1096–1106. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70114-5.
11. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006;117(5):840–844. doi: 10.1542/peds.2005-1515.
12. Tamashiro MS, Aikawa NE, Campos LM, et al. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(10):1665–1669. doi: 10.1590/S1807-59322011001000001.
13. Robazzi TC, Barreto JH, Silva LR, et al. Osteoarticular manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents in Bahia, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(9):622–626. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181468c55.
14. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol*. 2010;89(3):249–254. doi: 10.1007/s00277-009-0826-3.
15. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999;134(1):53–57. doi: 10.1016/S0022-3476(99)70372-0.
16. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr*. 1990;117(2):233–237. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80535-9.
17. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29(6):348–359. doi: 10.1053/sarh.2000.5752.
18. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, et al. [Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. (In Portuguese).] *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(6):481–484. doi: 10.2223/jped.903.