

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2025.90.31

УДК 616.72-002-053.6

М.С. Саввина, В.М. Аргунова, П.А. Слепцова, М.В. Афонская,
О.В. Ядреева, С.А. Кондратьева, Т.Е. Бурцева,
Я.А. Мунхалова, М.М. Костик, М.П. Слободчикова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА И ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Представлен клинический случай развития энтезит-ассоциированной формы ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) у подростка 16 лет во время терапевтического этапа консолидации острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Артрит у пациента с лейкозом обычно связан либо с обострением основного заболевания, либо с инфекционным процессом в суставе или прилежащей кости. Лейкемический артрит проявляется в основном моноартритом, с поражением крупных суставов, сильными ночными болями, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. Уменьшение боли в суставах является признаком клинического ответа на химиотерапию. Инфекционное поражение опорно-двигательного аппарата обычно также представлено локальным воспалительным процессом с лихорадкой, интоксикацией, локальной гиперемией, гипертермией, воспалительными изменениями в анализах крови и требует у онкологического пациента интенсивной антибактериальной терапии и временного прекращения химиотерапии. Развитие ЮИА во время терапии лейкоза вызвало диагностические и терапевтические трудности в связи с очень редкой ассоциацией двух заболеваний, что потребовало исключения рецидива лейкоза и инфекционного осложнения. Терапия НПВС приносила временное облегчение, применение блокатора янус-киназы – упадацинитоба было неэффективным, последующее переключение на этанерцепт позволило достичь ремиссию артрита. Лечение лейкоза проводилось совместно с лечением ЮИА.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, ювенильный артрит, химиотерапия лейкоза, миелограмма, дети и подростки.

The article presents a clinical case of enteritis-associated juvenile idiopathic arthritis in a 16-year-old teenager during the therapeutic stage of consolidation of acute promyelocytic leukemia. Arthritis in a patient with leukemia is usually associated either with an exacerbation of the underlying disease, or with an infectious process in the joint or adjacent bone. Leukemic arthritis is manifested mainly by monoarthritis, with damage to large joints, severe night pain, lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly. A reduction in joint pain is a sign of a clinical response to chemotherapy. An infectious lesion of the musculoskeletal system is usually also represented by a local inflammatory process with fever, intoxication, local hyperemia, hyperthermia, inflammatory changes in blood tests and requires intensive antibacterial therapy and temporary cessation of chemotherapy in an oncological patient. The development of juvenile idiopathic arthritis during leukemia therapy caused diagnostic and therapeutic difficulties due to the very rare association of the two diseases, which required the exclusion of a recurrence of leukemia and an infectious complication. NSAID therapy brought temporary relief, the use of the janus kinase blocker upadacitinib was ineffective, and subsequent switching to etanercept allowed for remission of arthritis. Leukemia treatment was carried out in conjunction with JIA treatment.

Keywords: acute promyelocytic leukemia (APL), juvenile idiopathic arthritis, leukemia chemotherapy, myelogram, children and adolescents.

Для цитирования: Саввина М.С., Аргунова В.М., Слепцова П.А., Афонская М.В., Бурцева Т.Е., Мунхалова Я.А., Костик М.М., Слободчикова М.П. Клинический случай сочетания острого промиелоцитарного лейкоза и ювенильного идиопатического артрита. Якутский медицинский журнал. 2025; 90(2): 147-150. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.90.31>

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, 677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3, mayya_savvina@mail.ru; ПЦ ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева» (677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4); **АРГУНОВА Вера Маична** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог ДВФО, cardiorevmatologsakha@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – к.м.н., зав. отд., cardiorevmatologsakha@mail.ru; **АФОНСКАЯ Марина Викторовна** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог РС (Я); **ЯДРЕЕВА Ольга Валерьевна** – врач-гематолог ПЦ ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева»; **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – врач-гематолог и онколог; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф. фГАО ВО СВФУ им. М.К. Аммосова (677000, г. Якутск, ул. Кулаковского, 36), в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова; **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф. Санкт-Петербургской гос. педиатрич. мед. ун-та, kost-mikhail@yandex.ru, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; **СЛОБОДЧИКОВА Майя Павловна** – преподаватель СПбГПМУ.

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) возникает вследствие варианта гена, при котором образуются аномальные промиелоциты в большом количестве. ОПЛ составляет 5–10% от всех случаев острого миелоидного лейкоза [3,8]. Это тяжелое заболевание, характеризуется выраженным кожно-слизистым геморрагическим синдромом [7,18].

При остром промиелоцитарном лейкозе происходит аномальная транскрипция гена *PML-RAR-альфа*, который кодирует факторы транскрипции рецептора ядерного гормона, присутствует на длинном плече хромосомы 17 и участвует в возникновении ОПЛ [9,19,21]. Он способствует экспрессии различных генов после связывания с ретиноевой кислотой. В большинстве случаев (в 90%) ОПЛ связан с наличием транслокации *t* (15;17)

(q22;q21), приводящей к слиянию гена промиелоцитарного лейкоза с *RAR* – альфа для генерации двух генов. Эти транслокации также имеют клиническое значение из-за их чувствительности или частичной/полной рефрактерности к ретиноидам [4,9,12].

Вероятность возникновения ОПЛ увеличивается с возрастом. Так, в возрасте от 0 до 17 лет частота составляет 3–4% от всех случаев. У детей до 10 лет ОПЛ практически не встречается. У пациентов с ОПЛ клинически наблюдаются слабость, утомляемость, частые носовые кровотечения, кровоточивость десен, повышение температуры тела. Ранние проявления лейкемии часто похожи на ревматические признаки и симптомы. Также артрит является известным проявлением лейкемии у детей [8,11].

Клинический случай. Пациент Н., 16

лет, саха, поступил в онкогематологическое отделение ПДЦ РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева для проведения 2 курса поддерживающей терапии АТРА (трансетиноевая кислота). Из анамнеза: ребенок стал жаловаться на головокружение, слабость, через несколько дней повысилась температура тела до 39°C, появились слабость, вялость, головокружение, отсутствие аппетита. В ОАК: лейкоциты - $2,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты - 69,4%, моноциты - 10,0%, гранулоциты - 20,6%, эритроциты - $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин - 63 г/л, тромбоциты - $28 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 69 мм/ч. Госпитализирован в онкогематологическое отделение ПДЦ РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева. По данным миелограммы, отмечается гиперклеточный пунктат костного мозга с тотальной метаплазией бластными клетками до 93%, с редукцией нормальных ростков кроветворения, по морфоцитохимическим признакам данные бласты могут быть отнесены к варианту ОМЛ М3. Иммунофенотип бластных клеток может соответствовать морфологическому варианту М3. МРТ головного мозга выявила признаки мелкой субдуральной гематомы в заднем отделе правой теменной области и мелкой субдуральной гигромы вдоль передних отделов лобных и височных областей с обеих сторон. У пациента установлен острый промиелоцитарный лейкоз, вариант М3, период разгара. Субдуральное кровоизлияние в правой теменной области. Субконъюнктивальное кровоизлияние справа. Ретинальные кровоизлияния обоих глаз. Коагулопатия.

Начато лечение по протоколу ОПЛ 2008 – индукция ремиссии (продолжительность 2,5 месяца), консолидация (6 дней), интенсификация (3 дня).

Во время прохождения этапа консолидации появились боли в области шеи, повышение температуры тела до 38,8°C, боли в правом коленном суставе. Местно: правый коленный сустав увеличен в объеме, отечный, болезненный, температура над суставом повышена. По лабораторным данным: СРБ: 189 мг/л (норма: 0–5 мг/л). В ОАК: эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $4,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $254 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 86 г/л, моноцитоз – 18%, бласты – 2%, миелоциты – 12%, метамиелоциты – 4%, с/я – 33%, повышение СОЭ до 70 мм/ч.

Миелограмма из 4 точек на 91-й день болезни: костный мозг повышенной клеточности, полиморфный. Бластные клетки: 1,6%; 1,6%; 1,0%; 1,6%.

Биохимический анализ крови на

94-й день болезни: повышение уровня АЛТ – 41,5 Ед/л (норма <37 Ед/л), АСТ – 39 Ед/л (норма <29 Ед/л), ферритин – 992 мкг/л (РИ: 15–204 мкг/л).

Коагулограмма на 94-й день болезни: ПТИ 84% (РИ: 95–105%); ПТИ – 12,5 с (РИ: 11–18 с); МНО – 1,1; АЧТВ – 35,9 с (РИ: 25–50 с); фибриноген – 10,2 г/л (РИ: 1,25–4 г/л). Антиген HLA-B27 положительный.

Цифровая рентгенограмма коленных суставов в двух проекциях: косвенные рентген-признаки артрита правого коленного сустава. МРТ коленного сустава – синовит. МРТ шейного отдела позвоночника – выпот в суставе Крювелье (рис. 1). МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника – инфильтрация мышц на уровне L4-L5.

Проведена консультация ревматолога, пересмотрены данные лучевых методов исследования, установлен диагноз ювенильный идиопатический артрит, HLA B27-ассоциированный, олигоартикулярный вариант III степени активности, рентген 2 ст. Назначена терапия упацитинибом. Ввиду неэффективности упацитиниба переклЮчили на этанерцепт с положительной динамикой.

После этапа интенсификации лейкоза и прохождения лечения по артриту находился на поддерживающей терапии по поводу ОПЛ.

При поступлении на 2 этап терапии АТРА - поддерживающей терапии активно: состояние тяжелое, обуслов-



МРТ шейного отдела позвоночника (протокол T2): синовит сустава Крювелье (стрелка)

ленное основным заболеванием. Самочувствие не нарушено. Активный. Кожные покровы бледные, чистые.

Костно-суставная система без видимой патологии.

Лабораторные данные представлены в таблице.

Получает лечение: антибиотикотерапия, химиотерапия, этанерцепт.

Лечение лейкоза завершено. Даных за рецидив не выявлено. Ребенок выписан под наблюдение педиатра по месту жительства.

Нами представлен сложный клинический случай редко встречающегося сочетания дебюта ювенильного идиопатического артрита у подростка во время терапии лейкомии. Костно-мышечные проявления у онкогематологических пациентов могут иметь разную природу. Наиболее часто боли в костях и суставах связаны с инфильтрацией костного мозга бластными клетками. Описаны транзиторные синовиты, связанные с тем, что бластные клетки могут вырабатывать провоспалительные цитокины [11]. Также суставной синдром может быть связан с гиперурикемией вследствие массивного распада бластных клеток. У пациентов, уже получающих химиотерапию, наличие костно-мышечных жалоб требует исключения рецидива гематологического заболевания, септического артрита, гематогенного остеомиелита, аваскулярных некрозов, остеопороза, патологических, в том числе стрессовых переломов [21]. По данным исследований, артриты имеют место быть как осложнения при лейкозе [11, 16]. Лейкемический артрит встречается чаще у детей. По данным некоторых авторов, жалобы на опорно-двигательный аппарат есть у 60% детей с лейкозом, артрит при этом выявляют у 5% [11, 20]. Жалобы на боли в суставах могут быть первым проявлением лейкоза, и это необходимо учитывать при диагностике.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) - наиболее часто встречающееся хроническое ревматическое заболевание среди детей до 16 лет [2]. Существует несколько вариантов его проявления, из них в Республике Саха (Якутия) частота встречаемости HLA B27- ассоциированного ювенильного артрита наиболее высока. Исследователями выявлено, что антиген HLA B27 присутствует при всех подтипах ЮИА у детей коренного населения РС (Я) [1]. У данного пациента первые симптомы ЮИА начались во время консолидации по протоколу ОПЛ-2008. Было установлено, что артрит не является проявлением рецидива в составе лейкоза, также были исключены септический артрит

Показатели общего и биохимического анализа крови

	В день поступления	На 7-й день	На 15-й день	РИ (референтный интервал)
Эритроциты	4,25	4,18	4,34	3,93-5,29х10 ¹² /л
Лейкоциты	2,26	3,03	2,96	3,84-9,84х10 ⁹ /л
Гемоглобин	135,0	132,0	135,0	108-145 г/л
Тромбоциты	168,0	167,0	171,0	175,0-345,0х10 ⁹ /л
Сегментоядерные нейтрофилы	44,0	64,0	50,0	47,0-72,0%
Лимфоциты	43,0	22,0	37,0	19,0-37,0%
Моноциты	8,0	7,0	5,0	3,0-11,0%
СОЭ по Панченкову	4,00	2,00	2,00	1,0-10,0 мм/ч
Альбумин	37,30	41,50	42,40	35,00-52,00 г/л
Общий белок	60,50	60,80	62,90	64,00-80,00 г/л
Мочевина	3,40	2,80	2,50	2,50-6,40 ммоль/л
АЛТ	54,60	78,10	247,10	0,00-27,00 ед/л
АСТ	25,40	23,10	60,70	0,00-29,00 ед/л
Креатинин	57,80	58,40	67,10	62,00-115,00 ммоль/л

и гематогенный остеомиелит как возможные инфекционные осложнения химиотерапии.

Хронические артриты у пациентов с лейкозами являются большой редкостью. Несмотря на то, что заболевания крови и ревматические заболевания связаны с дисфункцией иммунной системы, терапия онкологического заболевания, как правило, более сильная и не способна контролировать артрит. Такие пациенты требуют комбинированной терапии гематологического и ревматического заболевания препаратами разных классов. Иммуновоспалительные проявления описаны у пациентов с ОПЛ, получающих терапию ATRA в виде ATRA-синдрома, который характеризуется высокой лихорадкой при отсутствии подтвержденной инфекции, задержкой жидкости в виде отеочного синдрома с увеличением массы тела, острым репираторным дистресс-синдромом с появлением инфильтратов в легких, кровохарканием и развитием дыхательной недостаточности, плевритом или перикардитом, артериальной гипотензией, острой почечной недостаточностью [13]. В основе этого синдрома лежит выработка провоспалительных цитокинов, развитие синдрома капиллярной протечки. Аналогичные изменения наблюдаются у ревматических пациентов при синдроме активации макрофагов, мультисистемном воспалительном синдроме, DRESS-синдроме [10,14]. Единичные случаи артрита описаны у пациентов, получавших терапию ATRA [5]. Интересно, что сама ATRA обладает противовоспалительным эффектом в отношении артрита, что

показано в экспериментальных исследованиях на крысах путем блокады Th17-опосредованного пути и изменения состава кишечной микрофлоры [6]. Случаи развития сакроилиита, спондилоартрита на фоне применения ретиноидов (изотретиноин) по дерматологическим показаниям хорошо известны. Так, в базе PubMed при поиске по ключевому слову «Isotretinoin-induced arthritis» находится 149 статей, однако они практически все посвящены взрослым пациентам [15]. В наиболее крупном исследовании, включавшем в себя 513 взрослых пациентов, получавших терапию изотретиноином, появление болей в нижней части спины описывали 24%, артралгии были у 17,1% и у двух пациентов была энтезопатия ахиллова сухожилия. Сакроилиит, подтвержденный МРТ, был диагностирован у 42,3% с болью в нижней части спины и 10,1% всей группы. Среди пациентов с МР-подтвержденным сакроилиитом 51,9% соответствовали критериям ASAS для анклозирующего спондилоартрита. Нормализация МР-картины крестцово-подвздошных суставов была достигнута в пределах 9 месяцев у всех пациентов, после отмены ретиноидов [17].

Заключение. Хронические артриты у детей с лейкозами являются редкими, особенно во время проведения химиотерапии. Появление костно-мышечных симптомов требует проведения широкого круга дифференциальной диагностики и выбора терапии с учетом обоих заболеваний и профиля безопасности. Данный случай демонстрирует не только сложности диагностики ювенильного артрита, но

возможную связь развития артрита с применением препаратов из группы ретиноидов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Костик М.М., Исупова Е.А., Шилова Е.А., Аврусин И.С. и др. Дифференциальная диагностика ювенильного артрита с системным дебютом и «ревматических масок» онкогематологических заболеваний // Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(3): 220 – 225. DOI: 10.15690/i3.1732.
2. Kostik M.M., Isupova E.A., Shilova E.A., Avrusin I.S., et al. Differential diagnosis of systemic-onset juvenile arthritis and rheumatic masks of oncohematological diseases: a retrospective cohort study. Current Pediatrics. 2017; 16(3): 220 – 225. DOI: 10.15690/i3.1732
3. Боекорова С.Г., Афонская М.В., Аргунова В.М. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика ювенильного идиопатического артрита у детей в Республике Саха (Якутия). // Педиатрия. 2024; 103(5): 28-37.
4. Bieskorova S.G., Afonskaya M.V., Argunova V.M., et al. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile idiopathic arthritis in children of the Republic of Sakha (Yakutia). Pediatrics. 2024; 103(5): 28-37. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=73160032>
5. Самочатова Е.В. и др. Эффективность терапии острого промиелоцитарного лейкоза у детей с использованием полностью транс-ретиноевой кислоты, цитозин-арабинозида и сниженных доз антрациклинов // Онкогематология. 2008; 3: 8-17. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-0-3-8-17.
6. Samochatova E.V., et al. Efficiency of acute promyelocytic leukemia treatment with all-trans-retinoic acid cytosine arabinoside and reduced anthracycline doses. Oncohematology. 2008; 3: 8-17. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-0-3-8-17.
7. Chen X., et al. A novel NPM1-RARG-NPM1 chimeric fusion in acute myeloid leukaemia resembling acute promyelocytic leukaemia but resistant to all-trans retinoic acid and arsenic tri-

- oxide. *Br. J. Cancer*. 2019; 120(11): 1023-1025. DOI: 10.1038/s41416-019-0456-z.
5. Akoz A.G., Engin H., Oztoprak N. Atypical presentation of retinoic acid syndrome that mimics septic arthritis in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Acta Oncol*. 2007; 46(8):1193-1194. doi:10.1080/02841860701348688
 6. Zhang, Y., Luo, Y., Shi, J., et al. All-trans retinoic acid alleviates collagen-induced arthritis and promotes intestinal homeostasis. *Sci Rep* 14, 1811 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52322-x>
 7. Ammatuna E., Huls G. Multidimensional radar dot-plots, do we need it for the screening of acute promyelocytic leukemia? *Ann. Hemotol*. 2019; 98(7): 1793-1794. DOI: 10.1007/s00277-019-03693-z.
 8. Childhood Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ): Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD). 6. 2025. PMID: 26389454.
 9. Cingam S.R., Koshy N.V. Acute Promyelocytic Leukemia. 2023. Jan.26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 29083825.
 10. Avrusin I.S., Bregel L.V., Efremova O.S., et al. Development of preliminary criteria of macrophage activation syndrome in multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children. *Biomedicines*. 2024;12(12):2868. doi:10.3390/biomedicines12122868.
 11. Alfonso R., et al. Differences between leukemic arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2023; 21(50). DOI: 10.1186/s12969-023-00836-5.
 12. Huang Q., Zhang Y., Zheng M. Clinical analysis of 82 cases of acute promyelocytic leukemia with PML-RARA short isoform in children and adults. *J. Front Oncol*. 2024; 21(14). DOI: 10.3389/fonc.2024.1342671.
 13. Gasparovic L., Weiler S., Higi L., et al. Incidence of Differentiation Syndrome Associated with Treatment Regimens in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020;9(10):3342. doi:10.3390/jcm9103342
 14. Saper V.E., Tian L., Verstegen R.H.J. et al. Interleukin (IL)-1/IL-6-Inhibitor-Associated Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS) in Systemic Inflammatory Illnesses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(11):2996-3013.e7. doi:10.1016/j.jaip.2024.07.002
 15. Yilmaz Tasdelen O., Yurdakul F.G., et al. Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(4):466-469. doi:10.1111/1756-185X.12464
 16. Zhang X., et al. MLL-rearrangement can resemble acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(11). 2841-2843. DOI: 10.1080/10428194.2019.1607328.
 17. Elnady B., Elkhoully T., Dawoud N.M. New onset of axial spondyloarthritis in patients treated with isotretinoin for acne vulgaris: incidence, follow-up, and MRI findings. *Clin Rheumatol*. 2022; 41(8):2615. doi: 10.1007/s10067-022-06178-z
 18. Rajani P.Y., et al. Outcomes in adult acute promyelocytic leukemia: a decade experience. *J. CLML*. 2020; 20(4):158-164. DOI: 10.1016.2019.12.011.
 19. Louvigné M., et al. Persistent osteoarticular pain in children: early clinical and laboratory findings suggestive of acute lymphoblastic leukemia (a multicenter case-control study of 147 patients). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0376-8>.
 20. Yan W., et al. RNF8 is responsible for ATRA resistance in variant acute promyelocytic leukemia with GTF21/RARA fusion, and inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway contributes to the reversion of ATRA resistance. *Cancer Cell*. Int. 2019; 19: 84. DOI: 10.1186/s12935-019-0803-4.
 21. Fonseca M.B., et al. Signs and symptoms of rheumatic diseases as first manifestation of pediatric cancer: diagnosis and prognosis implications. *J. Rev. Bras. Reumatol*. 2017; 57:330. 7. doi: 10.1016/j.rbre.2017.01.007