



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКАЯ ДЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА
- ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(РДКБ - филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Ленинский проспект, д. 117
г. Москва, 119571

E-mail: clinika@rdkb.ru

Выписной эпикриз из медицинской карты стационарного больного №20214-с/24.

(ИБ №12808-с/24, №14480-с/24, №15786-с/24, №17402-с/24, 17647-с/24).

Мешков Кирилл Сергеевич, 3 года (29.12.2020 г.р.).

Находился на лечении в отделении гематологии и химиотерапии №2 с 02.05.24 по 19.05.24, с 20.05.24 по 29.05.24, с 30.05.24 по 12.06.24, с 13.06.24 по 14.06.24, 15.06.24 по 05.07.24, с 06.07.24 по 22.07.24.

Диагноз основной: (C91.0) Острый лимфобластный лейкоз, T-IV вариант с коэкспрессией CD56 и CD117, ЦНС 1, дата диагноза 14.03.24, рефрактерное течение, высокая группа риска.

Осложнения: (B37.1) Инвазивный кандидоз легких. (B00.2) Стоматит и хейлит ассоциированный с HSV 1 типа. (J20.6) Острый бронхит, вызванный риновирусом. (A48.8) Другие уточненные бактериальные болезни (энтероколит, ассоциированный с *Kl. pneumoniae*).

Сопутствующий диагноз: (N20.2) Мочекаменная болезнь: камни почек с камнями мочеточников.

Адрес: РОССИЯ, Иркутская область, Усольский район, рп. Белореченский, дом 47, кв. 58.

Группа крови пациента от 02.05.24: A(II) Rh положительный, Фенотип: Сс...Ее, Kell – отрицательный.

Кровь на ВИЧ, сифилис, ВГВ и ВГС от 02.05.24: отрицательно.

Анамнез жизни: семья полная. Возраст матери: 35, возраст отца: 37. Наследственность: у бабушки по материнской линии рак челюсти. Порядок настоящей беременности: 2. Выкидышей не было.Abortов не было. Мертворождений не было. Течение беременности: благоприятное. Заболеваний во время беременности не было. Роды 2 срочные, физиологические на 39 неделе. Масса тела при рождении: 3750 гр., рост 51 см. Апгар 9/10 баллов. Асфиксии не было. Наблюдался по поводу затяжной желтухи. Период адаптации: благоприятный. Заболеваний в родильном доме не было. Аллергических реакций нет. Травм не было. Операции: пневмоинвагинация – 27.11.21, 18.06.23. Переливание компонентов крови проводились. Перенесенные заболевания: ОРВИ 1-2 раза в год, фарингит – март 21, неуточненная пневмония – сентябрь 22, острая подвздошно-слепобочочная инвагинация – ноябрь 21, июнь 23; COVID-19, гипертрофия аденоидов. Вакцинация: по календарю до болезни. Сиблинг: сестра, здорова. Условия проживания: живут в отдельной квартире, ремонт за последние 6 месяцев не было, плесени нет, дома живет собака, есть несколько цветочных горшков.

Анамнез заболевания: ребенок заболел в феврале 2024 года, в ОАК от 07.02.24 – тромбоцитопения 105 тыс/мкл. В начале марта 2024 мать заметила мелкоочечные высыпания на теле, 03.03.24 госпитализирован по м/ж, с подозрением на гастроэнтерит переведен в инфекционное отделение. Отмечалась лихорадка до 37,7 °С и жидкий стул. В ОАК от 07.03.24 – лейкоциты 22,27 тыс/мкл, гемоглобин 99 г/л, тромбоциты 69 тыс/мкл, бластные клетки 19%. Переведен 12.03.24 в онкологическое отделение ГБУЗ ИГОДКБ для дообследования и лечения. Диагностические КМП и ЛП проведены 14.03.24, по полученным данным миелограммы (выполнено по м/ж; бласты 84,4% и 78,2%) ИФТ и генетического исследования КМ (выполнено в НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева; иммунофенотип CD2+ CD3+ CD5+ CD 7+ CD11b+ CD45+ CD56+ CD117+ cytCD3+ CRgb+; методом FISH обнаружена перестройка гена LMO2), цитологического исследования ликвора (выполнено по м/ж; бластных клеток не обнаружено) установлен окончательный диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, T-IV вариант с коэкспрессией CD56 и CD117, ЦНС 1, 1-й острый период от 14.03.24».

С 14.03.24 на фоне стабильного инфекционного и соматического статуса получил индукционную терапию по протоколу ALL-MB-2015 для группы T-IR, в декретируемые сроки, но не в полном объеме: не введен 1 даунорубин (по данным выписки с м/ж). При контрольном обследовании на 15-е сутки (28.03.24) индукции в миелограмме бластные клетки 5,8%. Из осложнений проводимой терапии: после отмены ГКС на фоне агранулоцитоза возникла фебрильная нейтропения с кашлем и очаговыми изменениями по данным КТ ОГК от 19.04.24 (инвазивный микоз?), также отмечалось повышение СРБ до max 21,8 мг/л. Ребенок получал комбинированную антимикробную терапию (меропенем, ацикловир, вориконазол, ко-тримоксазол). По окончании индукционной терапии на 36-е сутки (18.04.24) в контрольной миелограмме бластные клетки 0,2% и 0,6%. Определение MRD – опухолевая популяция 0,772%. В связи с персистенцией MRD ребенок переведен в группу высокого риска.

Для дальнейшего обследования и проведения высокодозной полихимиотерапии ребенок направлен в отделение гематологии и химиотерапии №2 РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова.

Состояние ребенка при первичном поступлении в отделение гематологии и химиотерапии №2 от 02.05.24: тяжелое по заболеванию, обусловлено течением 1-го острого периода острого лимфобластного лейкоза, индуцированной аплазией кроветворения. Самочувствие выражено не страдает, болевого синдрома нет. Жалобы на слабость, влажный кашель. Сознание

ясное, ребенок контактный, на осмотр реагирует позитивно. Тошноты и рвоты нет. Соматический статус: кожа чистая, бледная, умеренно влажная, чистая от инфекционной и аллергической сыпи. Геморрагического синдрома нет. Склеры белые. Слизистые оболочки влажные, бледные, чистые. Кариозные зубы. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена по «кушингоидному типу». Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, подвижные, плотно-эластичные, безболезненные. Мышечная система развита удовлетворительно. Тонус мышц нормальный. Суставы без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Дыхание через нос, свободное; отделяемого нет. Одышки нет. Кашель редкий малопродуктивный. Стенки зева не гиперемированы, миндалины не увеличены, без наложений. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы. Хрипов нет. Область сердца и крупных сосудов визуально не изменена. Аускультативно тоны сердца ритмичные, ясные, громкие, уച്ചены. Ритм правильный. Шумов нет. Живот увеличен из-за ПЖК, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень пальпируется +2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный со слов, самостоятельный, оформленный; на момент осмотра не было. Мочепускание безболезненное. Дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Вторичные половые признаки развиты правильно по мужскому типу. Тестикулы в мошонке, не увеличены. Половое развитие детское. Неврологический статус: общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматики нет. Без сосудистого доступа.

Проведенное обследование при поступлении:

- В ОАК от 02.05.24: гемоглобин 128 г/л, тромбоциты 341 тыс/мкл, лейкоциты 1,85 тыс/мкл, нейтрофилы 0,24 тыс/мкл.
- В б/х от 02.05.24: общ. белок/альбумин 70/43 г/л, мочевины 5 ммоль/л, креатинин 17 мкмоль/л, цистатин С 0,99 мг/л, мочевая кислота 357 мкмоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, билирубин общ./пр. 11/2,1 мкмоль/л, АлАТ/АсАТ 44/42 Ед/л, ЛДГ 516 МЕ/л, ЩФ 126 МЕ/л, амилаза 33 Ед/л, калий 5,02 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, кальций общий 2,51 ммоль/л.
- Гуморальный иммунитет от 02.05.24: IgG 7,94 г/л, IgM 0,45 г/л, IgA 0,32 г/л.
- Маркеры воспаления от 02.05.24: СРБ 7,8 мг/л.
- В к/г от 02.05.24: АЧТВ 38,4 сек., ПВ 105%, ТВ 12,5 сек., фибриноген 7,88 г/л, АТЗ (активность) 114%, д-димер 215 нг/мл.
- ПЦР SARS-CoV-2 (мать+ребенок) от 02.05.24: отрицательно.
- УЗИ ОБП, почек, периферических л/у, тестикул от 03.05.24: ЗАКЛЮЧЕНИЕ: увеличение печени и селезенки с небольшими диффузными изменениями структуры, умеренные реактивные изменения поджелудочной железы. Тестикулы без патологии.
- ЭКГ от 03.05.24: синусовый ритм с ЧСС 111 уд/мин. Вертикальная ЭОС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.
- ЭХО-КГ от 03.05.24: Камеры сердца не расширены. Сократительная способность миокарда ЛЖ не нарушена, небольшой дискинез МЖП. ФВ 68%. Дополнительные патологические эхо-сигналы в полостях сердца и на клапанах не выявлены. Давление в правых отделах в пределах возрастной нормы.
- КТ ОГК и ОБП от 05.05.24: исследование проведено на фоне двигательных артефактов (в артериальную фазу сканирования)! Органы грудной клетки. В сравнении с КТ ОГК от 19.04.2024 отмечается отрицательная динамика: Ухудшение пневматизации зон «матового стекла» и гиперпневматизации - бронхообструктивный синдром? изменения также могут быть воспалительного характера/либо соответствовать проявлению лекарственно-индуцированного пневмонита?; На месте ранее выявленных участков матового стекла в языковых сегментах справа (S4,S5) определяются зоны консолидации с четкими контурами основанием прилежащие к плевре; В корне правого легкого с распространением на верхушку (S2) отмечаются участки уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации; прикорневой интерстиций утолщен. Выявленные изменения могут отражать течение инфекционного процесса (пневмонии) любой этиологии. Рекомендована клинично-лабораторная корреляция. Как и ранее определяются множественные мелкие очаги в легких локализованные преимущественно субплеврально и перибронховаскулярно, мах размерами до 3-4 мм. Корни расширены. Трахея и крупные бронхи обычно расположены, не деформированы. Бронхиальная проходимость не нарушена, стенки бронхов уплотнены. Сердце увеличено, КТИ 0,61. Выпот в перикардиальной полости до 7мм (у верхушки). Тимус расположен типично. В средостении множественные л/у, мах размером до 6,7x4,7мм (парааортальный), 6,5x11мм (правый верхний паратрахеальный). Крупные сосуды в условиях нативного исследования без особенностей. Выпота в плевральных полостях нет. Надключичные, подмышечные л/у множественные, не увеличены. Органы брюшной полости: Правая почка расположена типично, размером 38x37x72мм. Определяются конкременты в верхней и нижней группе чашечек размерами от 1,7x1,6x2,5 мм до 4,3x3,1x2,2 мм; единичный конкремент в лоханочно-мочеточниковом сегменте размером 2,2x3,2x3мм. Плотность конкрементов от 198 до 595 НУ. Диаметр мочеточника (брюшная часть) 3,3 мм. Левая почка расположена типично, размер – 38x38x82мм. Определяются множественные конкременты в средней и нижней группе чашечек мах размером 7x4,3x5,3мм, плотностью от 200 до 707 НУ, единичный конкремент в левом лоханочно-мочеточниковом сегменте до 2,3x1,7x1,5мм. Диаметр мочеточника (брюшная часть) 3,6 мм. ЧЛС минимально расширена справа. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Медуллярный слой в нативную фазу уплотнен. Паранефральная клетчатка не изменена. В устье левого мочеточника/в полости мочевого пузыря визуализируется высокоплотный (743 НУ) конкремент с неровным контуром, размером 3,5x2,3x9мм. Стенка мочеточника на данном уровне утолщена, с нечетким наружным контуром за счет уплотнения клетчатки. Диаметр просвета мочеточника выше этого уровня 3-3,5 мм. Мочевой пузырь наполнен, стенки не утолщены. Печень типично расположена, увеличена (ККР правой доли 122 мм), с четкими ровными контурами. Плотность паренхимы снижена (50-55 НУ). Контрастирование на фоне двигательных артефактов равномерное, патологических очагов в паренхиме печени не выявлено. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь обычного положения, удлинненной формы, стенка его не утолщена, желчь обычной плотности. Селезенка увеличена, ККР 100мм, структура ее однородная, контрастирование равномерное. Поджелудочная железа увеличена, контуры ровные, паренхима однородная. Панкреатический проток не расширен. Надпочечники обычной конфигурации и структуры, без дополнительных включений. Желудок перерастянут содержимым. В кишках газ и содержимое. Лимфоузлы множественные, овальной и округлой формы, расположены преимущественно вдоль брыжеечных, подвздошных сосудов, парааортально, аортокавально, мах размером 5,5x5,5x12,5мм. Минимальный локальный выпот в Дугласовом пространстве. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Плотность поясничных и ниже-грудных позвонков снижена.

Инициальный инфекционный поиск:

- Мазок из зева от 03.05.24: Streptococcus viridans, умеренный рост.
- ПЦР-вирусология (кровь) от 05.05.24: отрицательно.
- ПЦР-вирусология (кровь) от 06.05.24: ДНК CMV – 152 копий/мл.
- Ректальный мазок от 03.05.24: Enterococcus faecium, умеренный рост; Candida glabrata, умеренный рост.
- Кал на УПФ от 07.05.24: Klebsiella pneumoniae, S – амикацин; Enterococcus faecium, S – ванкомицин.

Статус ремиссии перед курсом F1:

- Миелограмма от 06.05.24: часть ядросодержащих клеток в препаратах частично деформированы, полуразрушены. Пунктаты из обеих точек практически одинаковы, они умеренно богаты миелокариоцитами, полиморфны по составу, практически не содержат жир. Встречаются единичные скопления стромальных клеток. Бластные клетки составляют 1,5 и 0,5%, по морфологическим особенностям они могут быть отнесены к различным гемопоэтическим линиям. Нейтрофильный росток сохранен, созревание нейтрофилов не нарушено. Моноцитарный и лимфоцитарный ростки сохранены. Эритроидный росток сохранен, эритропоэз нормобластический, гемоглобинизация задержана на полихроматофильных формах. Мегакариоциты не найдены.

ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ТЕРАПИИ: ребенок с диагнозом Т-ОЛЛ получает лечение согласно протоколу ALL-MB-2015, на 36-е сутки терапии ремиссия заболевания не достигнута (персистенция MRD – 0,772%), констатировано рефрактерное течение заболевания, и ребенок был переведен в высокую группу риска. Согласно терапевтическому плану для группы T-HR следующим этапом терапии является курс F1 с последующей оценкой ответа.

Рост 97 см. Масса 16,3 кг. S=0,66 м².

Блок F1 проведен с 13.05.24 по 18.05.24:

1. Винкристин 1,5 мг/м² (1,0 мг) в/в струйно в дни 1,6.
2. Метотрексат 5000 мг/м² (3300 мг) в/в капельно за 24 часа в день 1.
3. Онкаспар 1000 Ед/м² (660 Ед) в/в капельно за 2 часа в день 4.
4. Метилпреднизолон 80 мг/м² (52 мг) в/в струйно в дни 1-5.
5. ЛП: метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 2 мг в день 1.

Ликвор от 14.05.24: бесцветный, прозрачный, цитоз 15,3 x 10⁶/л, эритроциты 52,7 x 10⁶/л, белок 0,92 г/л, глюкоза 3,4 ммоль/л. В цитопрепарате: лимфоцитов 72%, моноциты-макрофаги 26%, плазматические клетки 2%. В умеренном количестве встречаются неизмененные эритроциты.

Токсических и инфекционных осложнений не было. Клиренс МТХ удовлетворительной, острой МТХ-ассоциированной токсичности не было.

Статус ремиссии после курса F1:

- Миелограмма от 23.05.24: пунктаты из обеих точек практически одинаковы. Они бедны миелокариоцитами, полиморфны по составу, содержат мало жира. Встречаются небольшие скопления стромальных клеток. Бластные клетки составляют 4 и 4,4%, по морфологическим особенностям они могут быть отнесены к различным гемопоэтическим линиям. Нейтрофильный росток сужен, созревание нейтрофилов ускорено. Моноцитарный и лимфоцитарный ростки без существенных особенностей. Эритроидный росток относительно сохранен, эритропоэз нормобластический, гемоглобинизация задержана на базофильных формах; отмечаются явления дисэритропоэза. В точке №1 мегакариоцитов достаточное количество, единичные – с видимой «отшнуровкой» тромбоцитов. В точке №2 мегакариоциты единичные в препаратах. Выражены явления дисмегакариоцитопоэза.
- MRD от 23.05.24: опухолевая популяция 13,048%.

Рост 97 см. Масса 16,3 кг. S=0,66 м².

Блок F2 проведен с 24.05.24 по 29.05.24:

1. Винкристин 1,5 мг/м²/сутки (1,0 мг) в/в струйно в день 1.
2. Цитозар 2000 мг/м² (1300 мг) в/в капельно x 2 раза в сутки в 1,2 дни.
3. Онкаспар 1000 Ед/м²/сутки (660 Ед) в/в капельно в день 4.
4. Метилпреднизолон 80 мг/м²/сутки (52 мг) в/в струйно за 3 приема в дни 1-5.
5. ЛП: метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 2 мг в день 6.

Ликвор от 29.05.24: бесцветный, прозрачный, цитоз 0,3 x 10⁶/л, эритроциты 86,6 x 10⁶/л, белок 0,14 г/л, глюкоза 2,8 ммоль/л. Все поля зрения покрыты неизмененными и частично измененными эритроцитами. Найдено 18 ядросодержащих клеток, из них 14 моноцитов-макрофагов и 4 лимфоцита.

Из осложнений проводимой терапии – лихорадка на фоне медикаментозной апластической анемии с клиникой энтероколита, бронхита и ринита, мукозита полости рта ассоциированный с HSV 1 типа и инвазивным микозом легких. Проводилась комбинированная антимикробная терапия, на фоне которой лихорадка купирована, мукозит разрешился. Гемопоэз восстанавливается в декретируемые сроки, от ЗГТ независим. Сохраняются явления энтероколита, бронхита и ринита.

Контрольное обследование по поводу изменений в легочной ткани и конкрементов в МВП:

- МСКТ ОГК+ОБП от 13.06.24: при сравнении с исследованием 05.05.24: ОРГАНЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ. Пневматизация легких улучшилась, зоны матового стекла больше не определяются. В субплевральных отделах средней доли уплотнения с четкими контурами уменьшились в размерах. В передних базальных отделах с двух сторон линейные уплотнения – поствоспалительной природы (формирование фиброзных тяжей). Множество мелких очагов значительно сократилось в количестве и размерах, до 2,5 мм. Трахея и крупные бронхи обычно расположены, не деформированы. Бронхиальная проходимость не нарушена, стенки бронхов утолщены. Жидкости в плевральных полостях нет. Корни легких стали уже за счет уменьшения лимфоузлов до 5 мм. Средостение расположено срединно, не расширено. Клетчатка уплотнена, лимфоузлы уменьшились в размерах на 1-3 мм, наибольший паратрахеальный с 7x11 мм до 4x9 мм. Сердце нормализовалось в размерах, КТИ с 0,61 до 0,43. Выпот в перикардиальной полости с 7 мм до 2,5 мм (над правыми отделами). В переднем средостении тимус обычных размеров, без дополнительных образований. Магистральные сосуды без особенностей контрастирования. Надключичные до 3 мм, подключичные не визуализируются, подмышечные до 9 мм с жировыми воротами. ОРГАНЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ и МАЛОГО ТАЗА. В ЧЛС с двух сторон несколько уменьшилось количество камней, слева

веретенообразный в средних чашечках расположен поперек чашечек, мелкие конкременты в мочеточниках и устье левого мочеточника перестали визуализироваться. Новых конкрементов нет. Почки не увеличены, контуры ровные и четкие, паренхима не изменена, КМД сохранена, дополнительные образования не определяются. ЧЛС не расширена. Мочевой пузырь умеренного наполнения стенки не утолщены. Печень увеличена в размерах, ККР правой доли 124 мм, с четкими ровными контурами. Плотность паренхимы при этом резко снизилась, с 50 до 0 ед НУ, равномерно накапливает контрастное вещество, без дополнительных образований. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь обычного положения, умеренного наполнения, стенка его уплотнена, желчь обычной плотности. Селезенка уменьшилась в размерах, ККР с 100 мм до 79 мм, структура ее однородная, контрастирование равномерное. Поджелудочная железа увеличена, хвост до 20 мм, контуры ровные, паренхима однородная. Панкреатический проток не расширен. Надпочечники обычной конфигурации и структуры, без дополнительных включений. Петли кишечника заполнены газом и содержимым, на этом фоне значимого утолщения стенок не отмечено. Мезентериальные лимфоузлы до 7 мм, забрюшинные до 4 мм – положительная динамика. Свободной жидкости нет. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Остеопения.

Контрольное обследование после курса F2:

- Миелограмма от 17.06.24: пунктат из точки №1 умеренно богат миелокариоцитами, пунктат из точки №2 богат миелокариоцитами. В остальном пунктаты из обеих точек практически одинаковые, они полиморфны по составу, содержат жир. Встречаются скопления стромальных клеток и «островки» гемопоэза. Бластные клетки составляют 0,8 и 2%, по морфологическим особенностям они могут быть отнесены к различным гемопоэтическим линиям. Нейтрофильный росток сохранен, созревание нейтрофилов не нарушено. Моноцитарный росток расширен. Лимфоцитарный росток без существенных особенностей. Эритроидный росток сохранен, эритропоэз нормобластический, гемоглобинизация задержана на полихроматофильных формах; выражены явления дисэритропоэза. Мегакариоцитов достаточное количество, единичные – с видимой «отшнуровкой» тромбоцитов; отмечаются явления дисмегакариоцитопоэза.
- MRD от 17.06.24: опухолевая популяция 1,235%.

По результатам контрольного обследования ребенок обсужден с мультицентровой группой протокола ALL-MB-2015, принимая во внимание агрессивное течение лейкоза с плохим ответом на проводимую терапию (персистенция MRD после стандартной полихимиотерапии для группы высокого риска) и учитывая биологию опухоли, ассоциированную с плохим прогнозом, определены возможные терапевтические опции для данного пациента: проведение курса даратумумаба (учитывая экспрессию CD38 на опухолевых клетках), терапия венетоклаком (селективный ингибитор белка Bcl-2) и проведение блока полихимиотерапии с флюдарабином, идарубицином и высокими дозами цитарабина (FLA1). При достижении MRD-негативной ремиссии ребенку показано проведение аллогенной ТГСК от любого доступного донора в кратчайшие сроки.

Дообследование по поводу инвазивного микоза легких:

- Бронхоскопия от 20.06.24: слизистая оболочка трахен, главных, долевого и сегментарных бронхов гиперемирована, рыхлая. Определяется умеренное количество серозного отделяемого из долевого и сегментарных бронхов обоих легких. Просвет трахеобронхального дерева не деформирован. В просвет БД введено 3-хкратно по 5 мл физ. раствора. Получены смывы на посев и цитологию. Выполнена дополнительная санация. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: диффузный катаральный эндобронхит.
- Посев жидкости БАЛ от 20.06.24: Ps. aeruginosa, единичные колонии, I – левофлоксацин, S – амикацин. Rothia mucilaginosa, I – ко-тримоксазол. Sten. maltophilia, S – левофлоксацин.
- Галактотриптановый АГ (БАЛ) от 20.06.24 – положительный 7,73 штук.
- ПЦР-Вирусология (БАЛ): ДНК HHV 6, 500 копий/мл, ДНК EBV, $5.69 \cdot 10^3$ копий/мл, ДНК Rhinovirus – hRv: обнаружено.

Настоящее поступление от 06.07.24 (№20214-с/24) повторное плановое для обследования и продолжения терапии: состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию (первично-рефрактерное течение ОЛЛ), осложнено течением инвазивного аспергиллеза легких, стабильное. Жалобы на отделяемое из носа. Не лихорадит. Самочувствие выражено не страдает. Аппетит избирательный. Тошноты нет, рвота 1 раз. В сознании, на осмотр реагирует адекватно. Эмоционально лабилен. **Соматический статус:** кожа чистая, бледная, умеренно влажная, чистая от инфекционной и аллергической сыпи. Геморрагического синдрома нет. Склеры белые. Отеков нет. Слизистые оболочки полости рта не гиперемированы, отечные, чистые. Кариозные зубы. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена по «кушингоидному типу». Периферические лимфоузлы не увеличены. Мышечная система развита удовлетворительно. Тонус мышц нормальный. Суставы без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Дыхание через нос, свободное; отделяемое слизистое. Одышки нет. Кашля нет. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы. Хрипов нет. Область сердца и крупных сосудов визуально не изменена. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушенные, учащены. Ритм правильный. Шумов нет. АД в пределах нормальных возрастных значений. Живот подвздут, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень пальпируется +1 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Перинальная область не гиперемированная, трещин и эрозий нет. Стула за прошедшие сутки не было. Мочеиспускание безболезненное. Диурез адекватный. Дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Вторичные половые признаки развиты правильно по мужскому типу. Тестикулы в мошонке, не увеличены. Половое развитие допубертатное. Общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматики нет. ЦВК типа «Broviac» установлен 06.05.24 через внутреннюю яремную вену справа, функционирует удовлетворительно. Лейкопластырная наклейка чистая, сухая.

Контрольное обследование на 23-й день приема венетоклакса перед курсом даратумумаба:

- В ОАК от 15.07.24: гемоглобин 85 г/л, тромбоциты 72 тыс/мкл, лейкоциты 0,62 тыс/мкл, нейтрофилы 0,24 тыс/мкл, с/я нейтрофилы 35%, лимфоциты 61%, моноциты 4%.
- В б/х от 15.07.24: общ. белок/альбумин 64/42 г/л, мочевины 3,3 ммоль/л, креатинин 27 мкмоль/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, билирубин общ. 8 мкмоль/л, АлАТ/АсАТ 175/205 Ед/л, калий 4,26 ммоль/л, натрий 132 ммоль/л.
- Маркеры воспаления от 15.07.24: СРБ 0,4 мг/л.
- В к/г от 15.07.24: АЧТВ 30,3 сек., МНО 1,07, ПВ 91%, ТВ 18,5 сек., фибриноген 1,64 г/л, АТЗ 142%.
- Прямая/непрямая проба Кумбса от 15.07.24: отрицательная. Антиэритроцитарных АТ нет.

- В ОАМ от 15.07.24: реакция на белок и кровь отрицательная.
- УЗИ ОБП, почек от 15.07.24: ЗАКЛЮЧЕНИЕ: увеличение селезенки с небольшими диффузными изменениями структуры, небольшие реактивные изменения поджелудочной железы. Микролиты почек.
- ЭКГ от 15.07.24: синусовый ритм ЧСС 113-117 в 1 мин. Вертикальное положение ЭОС. QTc (F) 374 мс.
- ЭХО-КГ от 15.07.24: камеры сердца не расширены. Сократительная способность миокарда ЛЖ не нарушена, небольшой дискинез МЖП. ФВ 68%. Давление в правых отделах в пределах возрастной нормы. ЧСС 97 уд/в мин.
- Ликвор от 12.07.24: бесцветный, прозрачный, цитоз 4,6 x 10⁶/л, эритроциты 0,6 x 10⁶/л, белок 0,29 г/л, глюкоза 2,8 ммоль/л. Ядродержащие клетки представлены моноцитами-макрофагами 74% и лимфоцитами 26%.
- Миелограмма от 12.07.24: пунктаты из обеих точек практически одинаковы, они бедны миелокариоцитами, полиморфны по составу, практически не содержат жир. Встречаются единичные стромальные клетки. Бластные клетки составляют 0,4%. Нейтрофильный росток сужен, созревание нейтрофилов ускорено. Моноцитарный и лимфоцитарный ростки без существенных особенностей. Эритроидный росток сужен, эритропоэз нормобластический, гемоглобинизация ускорена. Мегакариоциты не найдены.
- MRD от 12.07.24: опухолевая популяция 3,624%.

Даратумумаб №1 (Дарзалекс) 8 мг/кг (120 мг) в/в капельно – 15.07.24.

Из осложнений – во время первого введения, несмотря на премедикацию (дексаметазон, парацетамол, дифенгидрамин), отмечалась инфузионная реакция в виде навязчивого сухого кашля с десатурацией до 93%, тахипноэ до 27 в минуту. Инфузия даратумумаба остановлена, начата респираторная поддержка увлажненным кислородом с потоком 2 л/минуту. При аускультации – в нижних отделах обоих легких выслушиваются мелкопузырчатые хрипы, состояние расценено как интестинальный отек, в связи с чем повторно введен дексаметазон и хлоропирамин, с эффектом. В динамике состояние улучшилось, кашель разрешился, хрипы не выслушиваются. Введение даратумумаба продолжено, повторных инфузионных реакций не было.

Даратумумаб №1 (Дарзалекс) 8 мг/кг (120 мг) в/в капельно – 16.07.24.

Инфузионных реакций и других осложнений не было.

С 19.07.24 на фоне индуцированной аплазии кроветворения появилась лихорадка с очагом инфекции в виде афтозного хейлита, ассоциированного с HSV 1,2; начата комбинированная антимикробная терапия (ацикловир, амикацин, пиперацillin/тазобактам), лихорадка купирована.

- В ОАК от 20.07.24: гемоглобин 107 г/л, тромбоциты 40 тыс/мкл, лейкоциты 0,26 тыс/мкл, нейтрофилы 0 тыс/мкл.
- Динамика CRP: 20.07.24 – 32,3 мг/л; 22.07.24 – 48 мг/л.
- ПЦР (рот) от 19.07.24: обнаружен HSV 1,2.
- Мазок из полости рта от 19.07.24: Streptococcus viridans, умеренный рост.

Заключение: пациент с диагнозом «Острый лимфобластный лейкоз» находился на стационарном лечении в отделении гематологии и химиотерапии №2 по поводу первично-рефрактерного течения лейкоза, при контрольном обследовании MRD-негативная ремиссия не достигнута, в текущую госпитализацию получал таргетную терапию венетоклаксом и первое введение даратумумаба. С учетом инвазивного аспергиллеза легких продолжает получать терапию изавуконазолом. Также из инфекционных осложнений с 19.07.24 на фоне индуцированной аплазии кроветворения появилась лихорадка с очагом инфекции в виде афтозного хейлита, ассоциированного с HSV 1,2; начата комбинированная антимикробная терапия (ацикловир, амикацин, пиперацillin/тазобактам), лихорадка купирована.

Состояние при выписке: тяжелое по основному заболеванию (первично-рефрактерное течение ОЛЛ), осложнено лихорадкой от 19.07.24, а также течением инвазивного аспергиллеза легких, афтозного хейлита, стабильное. Жалобы на болезненные афты на губах, повышение Т тела. Самочувствие страдает умеренно. Appetit избирательный. Тошноты и рвоты нет. В сознании, на осмотр реагирует адекватно. Лихорадит с повышением CRP с 19.07.24 на фоне индуцированной аплазии кроветворения, проводится комбинированная антимикробная терапия. Соматический статус: кожа бледная, умеренно влажная, чистая от инфекционной и аллергической сыпи. Геморрагического синдрома нет. Склеры белые. Отеков нет. Слизистые оболочки полости рта умеренно гиперемированы, отечные, без эрозий. На губах везикулярные элементы с геморрагическим компонентом, под корочкой, с периферическим отеком. Карриозные зубы. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена по «кушинговидному типу». Периферические лимфоузлы не увеличены. Мышечная система развита удовлетворительно. Тонус мышц нормальный. Суставы без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Дыхание через нос, свободное; отделяемое слизистое. Одышки нет. Кашля нет. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы. Хрипов нет. Область сердца и крупных сосудов визуально не изменена. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушенные, учащены. Ритм правильный. Шумов нет. АД в пределах нормальных возрастных значений. Живот подвздут, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень пальпируется +1 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Перинальная область не гиперемированная, трещин и эрозий нет. Стул за прошедшие сутки 1 раз, полуформленный. Мочиспускание безболезненное. Диурез адекватный. Дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Вторичные половые признаки развиты правильно по мужскому типу. Тестикулы в мошонке, не увеличены. Половое развитие допубертатное. Общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматики нет. ЦВК типа «Broviac» установлен 06.05.24 через внутреннюю яремную вену справа, функционирует удовлетворительно. Лейкопластырная наклейка чистая, сухая.

Терапия на момент выписки:

- Специфическая терапия: венетоклак 25 мг x 1 раз в сутки per os.
- Сопроводительная терапия: ИТ 1750 мл/м2/сутки глюкозо-солевыми растворами под контролем диуреза, электролитов.
- Антимикробная терапия: пиперацillin/тазобактам 1500 мг в/в за 1 час x 3 раза в сутки, ко-тримоксазол 960 мг x 1 раз в сутки per os, амикацин 225 мг в/в за 1 час x 1 раз в сутки, изавуконазол 200 мг в/в за 1 час x 1 раз в сутки, ацикловир 100 мг x 4 раза в сутки per os.
- Обработка слизистых растворами антисептиков (повидон-йод, хлоргексидин).

- Мониторинг витальных показателей, термометрии и диуреза каждые 6 часов; наблюдение дежурного врача.

В связи с окончанием этапа терапии ребенок выписывается из отделения в стабильном состоянии. По уходу за ребенком находилась мать – Мешкова Маргарита Фавадисовна, выдан листок нетрудоспособности №910235872022 с 06.07.24 по 22.07.24. Оставить открытым. Очередная госпитализация в отделение гематологии и химиотерапии №2 запланирована на 23.07.24 по ВМП.

Контактов с инфекционными больными не было.

22.07.24

Леч. врач

Москалев В.И.

Зав. отделением

Пономарева Н.И.

