

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: место нахождения и почтовый адрес:  
117997, г. Москва, ул. Саморы Машева, д. 1  
Тел.: (495) 237-65-70



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное учреждение  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ  
ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

07 ЛЕК 2022

№ 3461

Москва

Промежуточный выписной эпикриз из истории болезни №2022/7875

**Емельянова Полина Евгеньевна**

*Дата рождения:* 14.02.2013 г.

*Домашний адрес:* Красноярский край, г. Красноярск, ул. Щорса, д. 72, кв. 49

*Находилась в НМИЦ ДГОИ с 21.07.22. Настоящая госпитализация в стационар кратковременного лечения с 26.10.22 по настоящее время*

**КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:**

**Основной:** Острый лимфобластный лейкоз, Т3-иммуновариант, t(11;14), первая клиничко-гематологическая ремиссия от 04.09.17. Первый поздний изолированный костно-мозговой рецидив от 04.05.22. Рефрактерное течение. Аллогенная трансплантация костного мозга от гаплоидентичного донора (матери) от 21.09.22. Вторая клиничко-гематологическая (MRD-негативная) ремиссия от 24.10.22. Второй изолированный костно-мозговой рецидив от 05.12.22

**МКБ: C91.0**

*Группа крови (21.11.22):* 0(I) Rh (+) положительный

**Установлен ЦВК:** Порт - система - 26.05.2022

**Аллергоanamнез:** реакция на PEG-аспаргиназу – крапивница, бронхоспазм.

**Анамнез жизни:**

Ребенок от 1 беременности, 1 самостоятельных родов на сроке 40 нед. Течение беременности: на фоне токсикоза в 1-м триместре, ОРВИ во 2-м триместре. Вес при рождении 3880 г. Рост 56 см. Закричала сразу. К груди приложена в 1-е сутки. БЦЖ, гепатит В - проведено в роддоме. Естественное вскармливание до 1 г. 7 мес. Профилактические прививки: по календарю до 2017 г., далее мед. отвод. Перенесенные заболевания: ОРВИ до 3-4 раз в год.

**Анамнез заболевания:**

Больна с 03.07.17, когда появился кашель, насморк, лечились самостоятельно симптоматически. 07.07.17 родители заметили увеличение шейных лимфоузлов, в этот же день обратились к педиатру, заключение: ОРВИ, острый назофарингит. Лечение: симптоматическая терапия + а/б, без эффекта. 17.07.17 была осмотрена участковым педиатром, направлена на консультацию в ГКБ №5. Был выставлен диагноз: Эпидемический паротит, направлена на госпитализацию в ДИО КМДКБ №1. В ОАК при поступлении - лейкоциты 222 тыс/мкл, тромбоцитопения 31 тыс/мкл. Направлена в онкогематологическое отделение КККЦОМД. При обследовании был выставлен диагноз: Острый лимфобластный лейкоз/лимфома, Т3 линейный, L1-2 вариант, I острый период. Получала терапию по протоколу MB 2015, TLR с 21.07.17 по 04.12.19. Снята с терапии с 06.12.19. Наблюдалась гематологом КККЦОМД амбулаторно.

С 29.04.22 появились жалобы на слабость, вялость, подъемы температуры до фебрильных значений, геморрагические высыпания. А ОАК от 02.05.22: лейкоциты 158 тыс/мкл, тромбоциты 47 тыс/мкл, Hb 100 г/л.

В миеелограмме от 4.05.22: бластные клетки 94%. Морфологический вариант предположительно соответствует L2 варианту.

ИФТ КМ от 4.05: бластные клетки 75% - ОЛЛ, Т3.

Ликворограмма от 4.05: цитоз -1.

Цитогенетическое исследование КМ от 4.05: t(11;14).

Диагностирован I поздний изолированный костно-мозговой рецидив от 04.05.22, группа риска S4. С 05.05.22 начата терапия по протоколу ALL-REZ-BFM 2002. С 9.05 по 13.05 проведен блок F1. С 27.05 по 31.05 проведен блок F2.

После блоков F1-F2:

В миеелограмме от 14.06: бластные клетки 1,2% и 2% по точкам соответственно.

MRD КМ от 14.06: бластные клетки 0%.

С 29.06 по 3.07 проведен блок R2.

21.07.22 госпитализирована в СКЛ НМИЦ ДГОИ для проведения предтрансплантационного обследования.

В миеелограмме от 22.07: бластные клетки менее 5%

ИФТ КМ от 22.07: 0,893%

25.07.22 переведена в отделение онкогематологии для проведения специфической терапии.

*Проведено обследование:*

Гемограмма от 25.07.22: WBC: 1.70 (6.05-9.85)  $10^9$ /л HGB: 109 (115-138) г/л PLT: 225 (204-356)  $10^9$ /л NEUT#: 0.59 (1.5-8.5)  $10^9$ /л

Б/х крови от 25.07.22: Билирубин общий: 5.80 (0-17) ммоль/л Глюкоза: 4.70 (3.33-5.55) ммоль/л Калий: 3.7 (3.5-5.1) ммоль/л Креатинин: 45.00 (0-65) мкмоль/л Мочевина: 3.00 (2.5-6) ммоль/л Натрий: 139 (136-145) ммоль/л

ПЦР крови от 25.07.22: PCR-CMV(K): отрицательный, PCR-HHV - VI типа (K): отрицательный, PCR-EBV(K): отрицательный, PCR-Toxoplasma gondii: отрицательный, PCR-Adenovirus: отрицательный

Госпитальный скрининг от 22.07.2022: HBeAg - ОТР, анти-HCV - ОТР, HIV-1/2 - ОТР, сифилис суммарные At - ОТР

Определение группы крови от 22.07.2022: Группа крови - 0(I), Резус принадлежность - Rh(+)

*Инструментальные обследования:*

23.07.2022 МСКТ грудной клетки: Заключение: очаговых и инфильтративных изменений в легких; увеличенных лимфатических узлов средостения, корней легких и подмышечных областей не выявлено.

25.07.2022 ЭКГ: Заключение: Запись отведения V2 не проводилась. Нормальное положение ЭОС. Легкая синусовая тахикардия, умеренная аритмия с ЧСС 87-98 уд/мин. Изменение конечной части желудочкового комплекса в виде минимальной депрессии (до 0,5 мм) сегмента ST в отведениях II, III, avF (вероятно, тахизависимое). Пограничное увеличение продолжительности интервала QTc до 0,45 сек.

25.07.2022 Импульсная осциллометрия. Заключение: По данным ИОС - обструктивных нарушений не выявлено.

26.07.2022 МРТ головного мозга с контрастом: Заключение: минимально выраженная перивентрикулярная лейкопатия, в остальном без патологии.

01.08.2022 Эхокардиография: Заключение: Камеры сердца не расширены. Глобальная сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена (нижняя граница нормы). Перегородки интактны.

26.07.2022 Денситометрия поясничного отдела позвоночника с определением костного возраста: Заключение: Нормальная костная минеральная плотность.

*Консультации специалистов:*

26.07.2022 Осмотр офтальмолога: OU- миопия слабой степени. Рекомендации: Наблюдение в динамике. Постоянное ношение полной коррекции.

26.07.2022 Осмотр невролога: Заключение: вероятнее всего лекарственная полинейропатия с вовлечением ЧМН.

В связи с жалобами на онемение губы в течении 5 дней проконсультирована неврологом, выполнено МРТ головного мозга. По данным заключения невролога: вероятнее всего лекарственная полинейропатия с вовлечением ЧМН. По данным МРТ головного мозга: минимально выраженная перивентрикулярная лейкопатия, в остальном без патологии.

В связи с выявлением MRD в КМ проведение ТГСК невозможно. Ребенку показано проведение высокодозного блока ПХТ - FLAI.

08.22 – под АМН выполнена ЛП с интратекальным введением химиопрепаратов: метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 2 мг

В ликворограмме от 27.07: цитоз - 0,2 мм<sup>3</sup>, бластов нет.

28.07.22 – в рамках специфической терапии начат блок FLAI.

С 28.07.22 по 01.08.22 проведен блок FLAI на фоне стандартной сопроводительной терапии:

-преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (РД=20 мг x 3 р/сут) в/в (28.07.2022- 01.08.2022)

-флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>/сут (РД=30 мг) в/в (28.07.2022 по 01.08.2022)

-цитозар 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут (РД=1000 мг) в/в (28.07.2022 по 01.08.2022)

-ндарубицин 8 мг/м<sup>2</sup>/сут (РД=8 мг) в/в (29.07.2022-31.07.2022)

На фоне стандартной сопроводительной терапии блок перенесла удовлетворительно. Отмечалось развитие постпункционной радикулопатии, проводилась анальгетическая терапия трамадолом с эффектом, также ребенок консультирован неврологом, назначена нейротропная терапия с эффектом.

В послеблоковом периоде отмечалось развитие фебрильной лихорадки (08.08.2022) в аплазии кроветворения без видимых очагов инфекции. Была инициирована комбинированная противомикробная терапия: тазоцин, амикацин, ванкомицин. Проводилась противогрибковая профилактика микафунгином. В связи с появлением кашицеобразного стула 10.08.22 эскалирована антибактериальная терапия добавлением метронидазола.

С целью поиска очагов инфекции 11.08.22 выполнена МСКТ органов грудной клетки, по данным которой очагов нет.

11.08.2022 МСКТ грудной клетки: Заключение: Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

16.08.2022 Эхокардиография (Эхо КГ, УЗИ сердца): Заключение: ФВ, %: 61.6; Камеры сердца не расширены. Глобальная сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена (на нижней границе нормы). Перегородки интактны.

Учитывая дизурические явления, а также явления вульвита (гиперемия, отечность, болезненность при пальпации левой большой половой губы) взят анализ мочи на общеклиническое исследование и на микробиологическое исследование: получен высевок *Stenotrophomonas maltophilia*. Учитывая отсутствие данных за грам-отрицательную инфекцию, 16.08 отменен амикацин. Также учитывая чувствительность *Stenotrophomonas maltophilia* 17.08 модифицирована антибактериальная терапия: добавлен левофлоксацин, произведена смена базовой антибактериальной терапии: тазоцин заменен на сульцеф.

На фоне комбинированной антибактериальной терапии инфекционные проблемы (энтероколит, вульвит) разрешились. По результатам контрольных микробиологических исследований мочи и мазка со слизистой вульвы данных за наличие патогенной флоры нет. Учитывая длительный афебрилитет, отсутствие очагов инфекции, а также выраженную тенденцию к восстановлению гемопоэза с 26.08.22 отменена системная противомикробная и инфузионная терапия.

25.08.2022 под АМН проведены КМП и ЛП с введением химиопрепаратов: метотрексат-12мг, цитозар-30 мг, дексаметазон-2 мг.

Миелограмма от 25.08.22: бласты менее 5%

MRD костного мозга от 25.08.22: 0.863%

Ликворограмма от 25.08.22: бластов нет, цитоз: 0.1/мм<sup>3</sup>, эритроциты: 11.4/мм<sup>3</sup>;

Таким образом, после проведенного блока FLAI у пациентки сохраняется рефрактерное течение основного заболевания (MRD 0,863%). Трансплантация для пациентов с Т-ОЛЛ вне ремиссии имеет крайне низкую вероятность долгосрочной безрецидивной выживаемости, однако, учитывая отсутствие опций для достижения молекулярной ремиссии в конкретной ситуации, консилиумом принято решение о проведении аллогенной ТГСК как единственной куративной опции у пациентки. Родственных полностью совместимых доноров у ребенка нет, принято решение в качестве донора использовать мать.

С 31.08 по 11.09 проведено предтрансплантационное обследование, по данным которого у пациентки имеет место рефрактерное течение основного заболевания (MRD 0,8%, специфическое поражение почек? мезентериальная лимфаденопатия), относительно соматического статуса противопоказаний к проведению аллоТГСК не выявлено.

15.09.22 госпитализирована в отделение ТГСК1.

Кондиционирование (15.09.22-20.09.22): ТВ1 12 Гр + ТМ1 до 15Гр, Флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>/сутки, СД=150 мг, Циклофосфан 50 мг/кг/сутки, СД= 1300 мг, Ведолизумаб 10 мг/кг/сутки, СД=260 мг.

Миелонифузия костного мозга от гаплондентичного донора (матери) от 21.09.22: NC 3.820 [10<sup>8</sup>/кг]; CD34 7.110 [10<sup>6</sup>/кг]; CD3 61.430 [10<sup>6</sup>/кг]

Данные	Тест	Пациент	Донор
	Фамилия	Емельянова	Емельянова
	Имя	Полина	Дарья
	Отчество	Евгеньевна	Дмитриевна
	Дата рождения	14.02.2013	24.06.1993
	Пол	Женский	Женский
	Вес	26.0 кг	67.0 кг
	ID	252257	252257M
	Дата ТГСК	21.09.2022	
	№ ТГСК	1	
Система ABO	Группа крови, Rh-фактор	O (I), Rh+	O (I), Rh+
HLA-типирование	HLA-A	01:01 02:05	03:01 02:05
	HLA-B	08:01 38:01	07:02 38:01
	HLA-Cw	07:01 12:03	07:02 12:03
	HLA-DRB1	03:01 15:02	15:01 15:02
	HLA-DQB1	02:01 06:01	06:02 06:01
Гепатиты	HbsAg	Отрицательно	Отрицательно
	Анти-HbsAg	-	-
	Anti-HBcor сум	Отрицательно	Отрицательно
	Anti-HBcor IgM		
	Анти-HCV сум	Отрицательно	Отрицательно
	PCR-HBV	Отрицательно	Отрицательно
	PCR-HCV	Отрицательно	Отрицательно
ВИЧ	ВИЧ м-дом ИФА	Отрицательно	Отрицательно
	ВИЧ PCR	Отрицательно	Отрицательно
Сифилис	RW	Отрицательно	Отрицательно
Вирусология	IgG CMV	Положительно	Положительно
	IgM CMV	Отрицательно	Отрицательно
	IgG EBV	Положительно	Положительно
	IgM EBV	Отрицательно	Положительно
	PCR CMV	Отрицательно	Отрицательно
	PCR EBV	Отрицательно	Отрицательно
	IgG TOXO	Отрицательно	Отрицательно
	IgM TOXO	Отрицательно	Отрицательно
	PCR TOXO	Отрицательно	
ELISPOT	CMV		
	EBV		
	ADV		

#### Профилактика РТПХ:

- Циклоспорин 2 мг/кг/сутки в/в (с -1 суток)
- Циклофосфан 100 мг/кг/сутки, СД= 2600 мг (+3,+4 сутки)
- Оренсия 260 мг/сутки в/в за 1 час (+5,+14,+28,+45 сутки)
- Ведолизумаб 260 мг/сутки в/в за 2 часа (+14, +28 сутки)

*Приживление лейкоцитарного ростка 19.10.22 (+28 сутки), тромбоцитарного ростка 20.10.22 (+ 29 сутки).*

#### Статус основного заболевания:

**+30 сутки (24.10.22):**

Миелограмма: бластные клетки менее 5%

MRD (ИФТ): 0%

Химеризм общий 99% донорских клеток, по CD34 4% собственных клеток

**+60 сутки (25.11.22):**

миелограмма: бластные клетки менее 5%  
MRD (ИФТ): 0,094%, экспрессия CD38 на опухолевых клетках 100%

+75 сутки (05.12.22):

Миелограмма: недифференцированные бластные клетки 28%  
MRD (ИФТ): опухолевая популяция 23%

С 26.10.22 наблюдается в стационаре кратковременного лечения.

#### Динамика состояния:

1) Статус основного заболевания: на момент ТГСК у пациентки имело место рефрактерное течение основного заболевания (MRD 0,8%, специфическое поражение почек? мезентериальная лимфаденопатия). На +30 сутки от гаплогТКМ зафиксирована MRD-негативная ремиссия. С учетом неблагоприятного прогноза основного заболевания с +30 суток проводилась терапия ингибитором BCL-2 венетоклаксом. На +60 сутки в миелограмме сохранялась ремиссия, однако отмечено появление детектируемого уровня MRD методом ИФТ (0,094%). Отменена иммуносупрессивная терапия, продолжена терапия венетоклаксом. На +75 сутки (07.12) по данным миелограммы 28% бластных клеток. Проведен консилиум в составе лечащего врача Климентовой М.А., и.о.зав.отделением Молоствовой О.О., д.м.н., проф. Масчаном М.А., и.о.гл.врача Мяковой Н.В.: У пациентки с рефрактерным течением Т-ОЛЛ на +75 сутки от ТГСК отмечается прогрессия основного заболевания. На настоящий момент куративные опции для ребенка исчерпаны, решением консилиума *пациент признан incurable*. Дальнейшая терапия может носить исключительно паллиативный характер, поддерживая жизнь и облегчая страдания ребенка. В качестве сдерживающей терапии инициирована терапия бМП.

2) Острая РТПХ с поражением кожи 1 ст, верхних отделов ЖКТ? – на фоне отмены циклоспорина на +60 сутки в связи с появлением MRD отмечались жалобы на мелкую пятнисто-папулезную сыпь в области живота, спины (около 20% поверхности тела), проводилась терапия топическими стероидами с эффектом. Также с +70 суток проявления верхнекишечной симптоматики (тошнота, снижение аппетита) – купировались на фоне симптоматической терапии.

3) Вирусологический мониторинг – отрицательный весь период госпитализации.

4) Функция трансплантата – на настоящий момент трансфузионно независима.

5) Инфекционный статус – весь период наблюдения данных за течение инфекционного процесса не было.

Состояние на настоящий момент: состояние тяжелое по основному заболеванию, стабильное. Не лихорадит. Активных жалоб не предъявляет. Самочувствие удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовые, умеренно влажные, чистые. Слизистые оболочки ротовой полости розовые, чистые, влажные. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Гемодинамика стабильная. Носовое дыхание не затруднено. При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Аппетит удовлетворительный. Тошнота, рвоты на не было. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Мочиспускание свободное, безболезненное. Стул к/о, 1 р/сут.

#### Проведенные обследования:

1) ОАК:

23.11: WBC: 4.89 (6.05-9.85)  $10^9$ /л HGB: 95 (115-138) г/л PLT: 47 (204-356)  $10^9$ /л NEUT#: 2.07 (1.5-8.5)  $10^9$ /л

06.12: WBC: 2.53 (6.05-9.85)  $10^9$ /л HGB: 85 (115-138) г/л PLT: 56 (204-356)  $10^9$ /л NEUT#: 1.04 (1.5-8.5)  $10^9$ /л Моноциты: 9.0 (4-8) % Базофилы: 1.0 (0-1) % Лимфоциты: 40.00 (35-45) % Сегментоядерные нейтрофилы: 50.0 (35-55) %

2) Б/х:

28.11: Аспартатаминотрансфераза: 47.00 (0-44) Ед/л Аланинаминотрансфераза: 38.00 (0-37) Ед/л Альбумин: 39.00 (38-54) г/л Билирубин общий: 9.20 (0-17) мкмоль/л Билирубин прямой: 4.50 (0-5) мкмоль/л Гамма-глутамилтрансфераза: 23.00 (0-31) Ед/л Калий: 3.7 (3.5-5.1) ммоль/л Глюкоза: 3.95 (3.33-5.55) ммоль/л Кальций ионизированный: 1.19 (1.15-1.27) ммоль/л Креатинин: 55.20 (0-65) мкмоль/л Магний общий: 0.77 (0.7-0.86) ммоль/л Мочевина: 7.80 (2.5-6) ммоль/л Натрий: 140 (136-145) ммоль/л С-реактивный белок: 0.10 (0-5) мг/л

06.12: Аланинаминотрансфераза: 64.00 (0-37) Ед/л Аспартатаминотрансфераза: 55.00 (0-44) Ед/л Альбумин: 35.70 (38-54) г/л Билирубин общий: 7.70 (0-17) мкмоль/л Билирубин прямой: 3.70 (0-5)

мкмоль/л Глюкоза: 5.64 (3.33-5.55) ммоль/л Калий: 3.8 (3.5-5.1) ммоль/л Кальций ионизированный: 1.09 (1.15-1.27) ммоль/л Креатинин: 45.40 (0-65) мкмоль/л Лактатдегидрогеназа: 310.00 (0-332) Ед/л Липаза: 20.00 (0-31) Ед/л Мочевина: 1.90 (2.5-6) ммоль/л Натрий: 140 (136-145) ммоль/л Триглицериды: 1.39 (0-2.3) ммоль/л С-реактивный белок: 0.10 (0-5) мг/л

3) Вирусологический мониторинг:

29.11: PCR-EBV(K): отрицательный~ОТР копий/мл PCR-HHV - VI типа (K): отрицательный~ОТР копий/мл PCR-CMV(K): отрицательный~ОТР копий/мл PCR-Adenovirus: отрицательный~ОТР копий/мл

4) Определение групповой принадлежности по системе АВО от 21.11: Группа 0 (I)~O (I) Определение резус-фактора: положительный~ПОЛ

#### Терапия на настоящий момент:

1. Специфическая терапия: 6-меркаптопурин 50 мг/сут
2. Сопроводительная терапия: урсолив 250 мг/сутки р.о., золофт 50 мг/сутки р.о., тералиджен 2,5 мг/сутки р.о., маалокс 7,5 мл х3 р/сутки р.о., аквадетрим 4 капли х1 р/сутки р.о., компливит кальций Д3 1 табл х1 р/сутки р.о., магне В6 1 табл х2 р/сутки р.о., обработка кожи и слизистых.
3. Противогрибковая профилактика: флуконазол 150 мг 1 р/сут р.о.
4. Профилактика пневмоцистной пневмонии: бисептол 1,5 таб 3 р/нед
5. Противовирусная терапия: валвир 500 мг х 2р/сут р.о.
6. Местная обработка топическими стероидами (адвантан)..

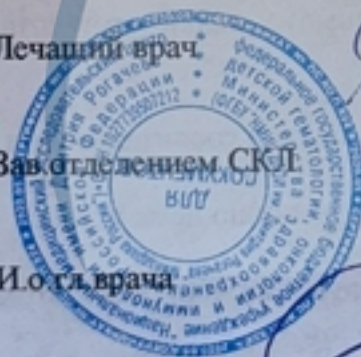
**Заключение:** у пациентки с рефрактерным течением Т-ОЛЛ на +75 сутки от ТГСК отмечается прогрессия основного заболевания. На настоящий момент куративные опции для ребенка исчерпаны, решением консилиума пациент признан инкурабельным. Проводится терапия 6-меркаптопурином под контролем уровня лейкоцитов. Соматический статус стабильный, не лихорадит, видимых инфекционных очагов нет. Трансфузионно независима. Болевой синдром не беспокоит. Активных проявлений РТПХ нет.

Планируется выписка из отделения для продолжения наблюдения специалистами паллиативной службы по м/ж.

Лечащий врач

Зав. отделением СКЛ

И.о. сл. врача



Климентова М.А.

Пшонкин А.В.

Мякова Н.В.