

Federal State Budgetary Institution
«National medical research oncology center N.N. Blokhin»
(FSBI «NMRC oncology N.N.Blokhin»)

ВЫПИСНОЙ ЭПИКРИЗ

из карты стационарного больного № 2021/2894

Морозова Полина Ивановна, д.р. 07.12.2005. (15 лет.)

Домашний адрес: Россия, обл. Вологодская, р-н. Череповецкий, п. Суда, ул. Дружбы д.21 кв.7

Находился на стационарном лечении в отделении онкологии и гематологии №2 НИИ ДОиГ с 24.09.2021г. по 03.10.2022г.

Группа крови А(II), Rh(+)положит., фенотип CCee, Келл антиген (+).

Основной диагноз: Острый лимфобластный лейкоз, Т3 иммунологический вариант с коэкспрессией CD33, средняя группа риска. ЦНС статус I. Клинико-гематологическая ремиссия от 29.08.2016г. Комбинированное лечение(I протокол, тМ протокол, II протокол, лучевая терапия на головной мозг CD 12 Gr от 16.03.2017, поддерживающая терапия) по протоколу ALL IC BFM 95.

Вторая опухоль: Острый бифенотипический лейкоз, t(10;11)(p12;q14) с перестройкой гена PICALM. Клинико-гематологическая ремиссия от 11.10.2021г. МОБ-негативный статус. Терапия второй линии по программе ALL REZ BFM 2002(F1, R2, R1, R2). Аллогенная трансплантация ПСК от гаплоидентичного донора (отец) с TcR a/b CD 19+ от 26.01.22.

Третья опухоль: В-лимфобластная лимфома с поражением молочных желез, ЦНС, мягких тканей правой орбиты? ПХТ по программе ALL IC BFM 2009(блок HR1, HR3, HR3). Прогрессирование заболевания.

Код МКБ: С 83.5.

Жалобы на момент поступления: на лихорадку до 3-4 пиков в сутки, слабость, снижение аппетита, боли в полости рта, кровоточивость десен.

Объективный статус при поступлении: Вес – 40 кг, рост – 161 см. Состояние пациента тяжелое, обусловленное течением основного заболевания, течения инфекционного синдрома на фоне аплазии кроветворения, микоза пищевода 3 степени, эрозивного эзофагита, эрозивного гастрита, дуоденита. Контактна. Лихорадит по 3-4 пика в сутки. Кожа и видимые слизистые бледные, с множественными петехиями на коже тела и конечностей. На слизистой ротовой полости белесоватый налет, единичные афты диаметром до 1см. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, пальпация безболезненная. Печень не пальпируется, селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, кашицеобразный. Диурез достаточный, моча светлая, мочеиспускание не нарушено.

Status localis: Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Печень, селезенка не увеличены.

Анамнез жизни: Акушерский анамнез матери без особенностей. Физическое и нервно - психическое развитие: по возрасту

Перенесённые заболевания: Детскими инфекциями не болела. 26.07.2016г. получала лечение по поводу ОЛЛ по программе BFM-ALL-95 для группы среднего риска. На 33 день – 29.08.2016г. достигнута клинико-гематологическая ремиссия. ЛТ на головной мозг 12 Gr с 16.03.2017 по 23.03.2017г.. Поддерживающая терапия с 13.03.2017, завершена 27.10.2018г.. Ремиссия в течении 5 лет с 29.08.2016г.

Профилактические прививки: по календарю до 2016г.

Онкологический анамнез не отягощен.

Наследственный анамнез (в том числе онкологический): не отягощен

Аллергологический анамнез: цефтриаксон – сыпь, Онкоспар – анафилактический шок.

Трансфузионный анамнез: заместительные трансфузии компонентов крови переносит удовлетворительно.

Анамнез заболевания: со слов мамы больна с марта 2021г., когда у ребенка появилась мелкая папула на молочной железе, которая не проходила в течении месяца. Так же в марте в районе лопатки появились несколько мелких бляшек, слегка приподнятых над поверхностью кожи, округлой формы, ярко-красного цвета(лейкемиды?), обратились к дерматологу по п/ж – назначена антигистаминная и антимикробная терапия(без эффекта). Был проведен ОАК – без особенностей. Все лето лечились по рекомендациям дерматолога(онколог по м/ж была в отпуске). С сентября очаги распространились на ягодице, руках,

одновременно появилась слабость и лихорадка до фебрильных цифр. Ребенок 29.08.2021г. был госпитализирован в Вологодскую областную детскую больницу, в которой по данным гемограммы лейкоциты $208 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 65 г/л, тромбоциты $11 \times 10^9/\text{л}$, бласты 95%, в биохимическом анализе крови ЛДГ 736 Ед/л.

С 02.09.2021г. по жизненным показаниям по месту жительства начата циторедуктивная фаза (дексаметазон 6 мг/м²) – лейкоциты $50 \times 10^9/\text{л}$, с 10.09.2021г. – циклофосфан 200 мг/м²/разовая, ежедневно – всего 5 введений. 13.09.2021г. проведена КМП, материал на цитологическое, иммунофенотипирование и генетическое исследование направлен в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева - Острый бифенотипический лейкоз, t(10;11)(p12;q14) с перестройкой гена PICALM.

С 15.09.2021г. – по 20.09.2021г. блок F1 ALL REZ BFM (дексаметазон, винкристин, метотрексат, Онкопар). На фоне инфузионной терапии, сопроводительной терапии (гастропротекторы, гепатопротекторы, антимикробная терапия – ванкомицин, меронем, метронидазол, флуконазол), профилактика СОЛО, заместительной трансфузии компонентов крови. Люмбальная пункция не проводилась! На этом фоне отмечалось развитие инфекционного синдрома: СРБ с постепенным ростом – 13.09 – 101, 22.09 – 296, 23.09 – 338, ФГДС от 20.09.2021г. – микоз пищевода 3 степени, эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит, дуоденит. Из зева рост Candida albicans 1000. Остальные стерильны. На протяжении всей госпитализации фебрильно лихорадила, без гемодинамических нарушений.

24.10.2021г. по согласованию с заведующей отделением к.м.н. Батмановой Н.А. госпитализирована в отделение онкологии и гематологии №2 для дальнейшей диагностики и лечения. Госпитализирована машиной СМП.

Диагноз верифицирован на основании данных первичного обследования:

- 1) **Миелограмма от 13.09.2021г. (ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" МЗ)** - Пунктат богат миелокариоцитами, тотально инфильтрирован анаплазированными бластными клетками. Бластные клетки преимущественно средних размеров, со средним и высоким я/ц соотношением, ядром округлой формы, в части - с 1-2 нуклеолами, умеренно базофильной цитоплазмой. Небольшая часть бластных клеток с клазматозом цитоплазмы. В единичных бластных клетках визуализируется неспецифическая зернистость. Все ростки нормального кроветворения угнетены.
Результаты цитохимических исследований: Реакция на миелопероксидазу, липиды (с суданом черным Б) отрицательные в бластных клетках. Реакция на гликоген (PAS-реакция) мелкогранулярная в 53% бластных клетках. Реакция на неспецифическую альфа-нефтил ацетат эстеразу положительная в единичных бластных клетках в виде пятен и пятен-гранул.
Результаты морфо-цитохимических исследований не противоречат лимфоидной природе бластных клеток.
- 2) **Имунофенотипирование костного мозга от 13.09.2021г. (ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" МЗ)** - Иммунофенотип опухолевой популяции: CD7+ CD11b+ CD13 CD19+ CD33+ CD34+ CD38+ CD58+ CD117+ HLA-DR+ cytCD79a+.
Иммунофенотип бластной популяции соответствует острому неклассифицируемому лейкозу
- 3) **Цитогенетическое исследование костного мозга от 13.09.2021г. (ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" МЗ)** - Митозов нет. При исследовании методом FISH перестроек генов TLX3, MLL не обнаружено.
При исследовании методом real-time ПЦР транскрипт SIL-TAL не обнаружен. При ретроспективном исследовании методом FISH от 13.09.2021г. обнаружена t(10;11)(p12;q14) с перестройкой гена PICALM.
- 4) **В гемограмме от 24.09.2021г.** - лейкоциты - $0,24 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 77 г/л, тромбоциты $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $0,01 \times 10^9/\text{л}$
- 5) **В биохимическом анализе крови от 24.09.2021г.** - общий белок 45,58 г/л, альбумин 27,06 г/л, мочевина 2,67 ммоль/л, креатинин 45 мкмоль/л, билирубин общий 37,32 мкмоль/л, калий 3,06 ммоль/л, натрий 129 ммоль/л, хлор 96 ммоль/л, АЛТ 6,0 ЕД/л, АСТ 40,0 ЕД/л, ЛДГ 143 ЕД/л, щелочная фосфатаза 149 Ед/л, СРБ 189,42 мг/л.
- 6) **Исследование уровня прокальцитонина в крови (количественный) 24.09.2021** - Прокальцитонин 0,1 нг/мл
- 7) **В коагулограмме от 24.09.2021г.** - АЧТВ 88,6 с, фибриноген 341 мг/дл, протромбин 50%, МНО 1,54, протромбиновое время 20,6 с
- 8) **Определение сывороточных иммуноглобулинов 27.09.2021** Иммуноглобулин G (IgG) 8,77 г/л, Иммуноглобулин А (IgA) 2,21 г/л, Иммуноглобулин М (IgM) 0,327 г/л

По данным обследования выставлен диагноз:

Основной диагноз: Острый лимфобластный лейкоз, Т3 иммунологический вариант с коэкспрессией CD33, средняя группа риска. ЦНС статус 1. Клинико-гематологическая ремиссия от 29.08.2016г..

Комбинированное лечение(I протокол, mM протокол, II протокол, лучевая терапия на головной мозг СД 12 Гр от 16.03.2017, поддерживающая терапия) по протоколу ALL IC BFM 95.
Вторая опухоль: Острый бифенотипический лейкоз, t(10;11)(p12;q14) с перестройкой гена PICALM.
Клинико-гематологическая ремиссия от 11.10.2021г.. МОБ-негативный статус. Терапия второй линии по программе ALL REZ BFM 2002(F1).

На момент поступления 10 сутки от начала блока F1. Состояние пациента тяжелое, обусловленное течением основного заболевания, течения инфекционного синдрома на фоне аплазии кроветворения, микоза пищевода 3 степени, эрозивного эзофагита, эрозивного гастрита, дуоденита. Лихорадит до фебрильных цифр до 3-4 раз в сутки.

Учитывая интоксикацию, лихорадку, ребенку была начата инфузионная терапия 1.5л/м², парентеральное питание - Нутрифлекс 40/80.

По согласованию с клиническим фармакологом начата антибактериальная терапия в режиме: Метронидазол 7,5мг/кг х 3 раза в сутки, Меронем 120 мг/кг/сутки, Амикацин 15 мг/кг/сутки, Вориконазол 9мг/кг/сутки далее по 6мг/кг/сутки, Линезолид 30мг/кг/сутки.

Взяты посевы со слизистых полости рта, носа, ректальный мазок, посевы крови на стерильность.

Из полости рта от 24.09.2021г. – Streptococcus mitis 1x10⁴ КОЕ/мл, Abiotrophia defective 1x10² КОЕ/мл, Acinetobacter calcoaceticus 1x10² КОЕ/мл – получен рост нормальной микрофлоры полости рта.

Из носа от 24.09.2021г. – rothia mucilaginosa 1x10⁵КОЕ/мл. Кал на патогенную кишечную группы – Escherichia coli 102КОЕ/мл.

На этом фоне состояние пациентки оставалось стабильно-тяжелым, с некоторой положительной динамикой(сокращением пиков лихорадки и снижением уровня СРБ до 200(27.09)).

С 29.09.2021г. постепенное ухудшение состояния: отеки(преимущественно левой половины тела), дыхательная недостаточность(одышка, снижение сатурации до 90-91%), сильные боли в эпигастральной области.

По данным ультразвукового исследования брюшной полости, плевральных полостей от 30.09.2021
В левой плевральной полости свободная жидкость в объеме ~ 230см³, справа 5см³.

Свободная жидкость в нижних отделах брюшной полости, определяется в значительном количестве до~ 500 см³/ Печень-увеличена (КВР 169мм, ЛД -69мм,) с четким, ровным контуром. Углы печени закруглены. Паренхима гипозоногенная, отечная, структура однородная без очаговых образований. Сосудистый рисунок сглажен. ВВ 9 мм. Ход печеночных вен прослеживается. В/п и внепеченочные протоки не расширены. Желчный пузырь -не увеличен 70x23мм, не деформирован, в просвете анэхогенное содержимое, стенки уплотнены.

Поджелудочная железа увеличена 20-12-18мм, контур ровный четкий, паренхима неравномерной повышенной эхогенности (отечная), структура однородная. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка - не увеличена (122x71мм),структура без очаговых изменений.

Почки – топография не изменена, с четким ровным контуром. Размеры правой 107x62 x44мм, левой - 116 x47x48мм. Эхогенность паренхимы не изменена. Кортико-медулярная дифференцировка сохранена. Мочевой пузырь –выполнен, в просвете анэхогенное содержимое..

Эхопризнаки гепатомегалии, умеренных диффузных изменений печени. Асцит. Гидроторакс слева.

По данным компьютерная томография органов грудной клетки от 30.09.2021:

В S7 справа участок инфильтрации с лучистыми контурами. В левой плевральной полости жидкость слоем 2,5см (2,5x16x24x0,52=499мл). В нижней доле левого легкого участок понижения воздушности по типу "матового стекла". Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Деструктивных и периостальных изменений в ребрах, лопатках, позвонках, ключицах и видимых отделах плечевых костей не выявлено. Левосторонний плеврит. Изменения в нижней доле левого легкого возможны при инфекции вирусной этиологии. Изменения в нижней доле правого легкого вероятнее всего грибковой природы.

У пациентки персистенция инфекционного синдрома, нарастание ДН, в связи с чем произведена смена антимикробной терапии - меропенем 1,6 гр в/в капельно х 3 раза в сутки(120 мг/г/сутки от 01.10.2021г.), эраксис 60 мг в/в капельно с 30.09.2021г., линезолид 400 мг в/в капельно х 2 раза в сутки с 24.09.2021г., ацикловир 400 мг в/в капельно х 3 раза в день с 01.10.2021г.. Проводилась противоотечная терапия, гастропротекторная терапия, продленное обезболивание трамadolом.

На этом фоне состояние пациентки с выраженной положительной динамикой – с 03.10.2021г. не лихорадит, ДН нет с 05.10.2021г., болевой синдром купирован с 08.10.2021г.
СРБ от 08.10 – 36(04.10 – 51, а 30.09 – 141)

По КТ выраженная положительная динамика (По сравнению с исследованием от 30.09.21. на месте ранее выявленного участка инфильтрации в S7 справа в настоящее время - полостное образование 0,6x0,7см с уплотненным контуром. В левом легком на фоне деформированного легочного рисунка отмечается повышение воздушности. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Газа и жидкости в плевральных полостях нет. Деструктивных и периостальных изменений в ребрах, лопатках, позвонках, ключицах и видимых отделах плечевых костей не выявлено. Течение воспалительного процесса в легких (возможно, аспергиллез).

12.10.2021 Эзофагогастродуоденоскопия

Эндоскоп свободно проведен в пищевод, стенки его эластичные, перистальтика равномерная, слизистая оболочка розового цвета, гладкая, блестящая. Z-линия определяется на уровне 40 см от резцов, неровная. Розетка кардии смыкается. При ретрофлексиином осмотре кардиальный отдел желудка полностью охватывает эндоскоп.

Желудок обычной формы и размеров, натощак содержит незначительное количество застойного желчного содержимого, аспирировано. Слизистая оболочка желудка гиперемирована, гладкая, блестящая, по всем стенкам определяются множественные крупноточечные сливающиеся подслизистые геморрагии. Складки слизистой оболочки продольно направлены, извиты, полностью расправляются при инсуффляции. Перистальтика прослеживается по всем стенкам до привратника. Привратник не деформирован, смыкается не полностью. В препилорическом отделе по левой полуокружности определяется единичная эрозия размерами 3 мм в стадии эпителизации. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая оболочка её розовая, бархатистая. Постбульбарные отделы не изменены.

Выраженный геморрагический гастрит. Единичная эрозия препилорического отдела желудка в стадии эпителизации.

12.10.2021 Бронхоскопия

Надгортанник в виде лепестка. Обе половины гортани подвижны. Просвет трахеи широкий, кольца хорошо дифференцируются. Карина прямая, основание ее не расширено.

При осмотре обеих половин бронхиального дерева просвет доступных осмотру бронхов широкий. Слизистая оболочка гладкая, блестящая, розового цвета. С учетом данных КТ выполнен бронхоальвеолярный лаваж, введено 10,0 мл физиологического раствора в нижнедолевой бронх правого легкого.

При осмотре трахео-бронхиального дерева органической патологии не выявлено.

Восстановление гематологических показателей к 26 суткам от начала блока F1.

11.08.2021г. проведено контрольное исследование – костно-мозговая пункция с последующим цитологическим и иммунологическим исследованием полученного материала, люмбальная пункция:

В миелограмме от 11.08.2021г. - пунктат костного мозга гипоклеточный. Бластные клетки составляют 1,6%; количество лимфоцитов - 23,2%. В гранулоцитарном ростке (59,2%) преобладают зрелые формы (54,4%). Эритроидный росток редуцирован (3,2%). МГКЦ - единичные.

Минимальная остаточная болезнь (MRD) от 11.10.2021г.(ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" МЗ) - опухолевая популяция 0,821%.

Исследование спинно-мозговой жидкости от 11.10.2021г. - ликвор бесцветный, прозрачный. Белок 0,34 г/л. В препарате, приготовленном на цитоспине, клеточные элементы не найдены.

После проведенного блока F1 по программе ALL REZ BFM 2002 достигнута клинко-гематологическая ремиссия, МОБ-позитивный статус.

Учитывая длительный перерыв после проведенного блока F1 по программе ALL REZ BFM 2002(22 дня), достижение клинко-гематологической ремиссии, пациентка обсуждена с заведующей отделением онкологии и гематологии №2 к.м.н. Батмановой Н.А., заведующим отделением онкологии и гематологии №1 д.м.н. Валиевым Т.Т., решено продолжить лечение по протоколу ALL REZ BFM 2002, проведение блока R2, с последующей оценкой ответа и решением вопроса о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

С 25.10.2021г. начат блок R2 по протоколу ALL REZ BFM 2002:

- Дексаметазон 20 мг/м²(25 мг/сутки) внутрь, с 25.10.2021 по 29.10.2021г.;

- **Пуринетол 100 мг/м²**(128 мг/сутки) внутрь, с 25.10.2021 по 29.10.2021г.;
- **Винкристин 1,5 мг/м²**(1,9 мг) – в/в стр.. Даты введения: 25.10.2021;
- **Ифосфамид 400 мг/м²**(512 мг) – в/в капельно за 1 часа - 25.10.2021 по 29.10.2021г.;
- **Метотрексат 1 г/м²**(1300 мг) – в/в капельно за 36 часов, 25.10.2021;
- **Онкоспар 1000 Ед/м²**(1300 Ед) – в/в капельно за 2 часа, 30.10.2021, перенесла с аллергической реакцией в виде анафилактического шока;
- **Даунорубин 35 мг/м²** (45 мг) – в/в капельно за 24 часа., 29.10.2021;
- **Произведены спинномозговые пункции с эндолюмбальным ведением метотрексата (12 мг), Ага-С(30 мг), преднизолона (10 мг)** – 25.10.2021. В ликворе бластные клетки не обнаружены.

ПХТ перенесла удовлетворительно. Выведение метотрексата на 48 час. Пациенту проводилась заместительная трансфузия эритроцитной взвеси 01.11.2021г.

По данным контрольного исследования после блока R2 от 15.11.2021г.:

- миелограмма от 15.11.2021г. №2417/21 - пунктат костного мозга беден миелокариоцитами. Подсчет произведен на 300 клеток. Бластные клетки составляют - 0,3%; количество лимфоцитов увеличено - 30,3%. Гранулоцитарный росток сужен - 33%, отмечается задержка созревания нейтрофилов на уровне миелоцитов. Умеренно выражена моноцитарная реакция 15%. Эритроидный росток сохранен 21,3%. МГКЦ - единичные.
- минимальная остаточная болезнь от 15.11.2021г.(ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" МЗ РФ - опухолевая популяция составляет 0,018%

С 17.11.2021г. начат блок R1 по программе ALL REZ BFM 2002:

- **Дексаметазон 20 мг/м²**(25 мг/сутки) внутрь, с 17.11.2021 по 21.11.2021г.;
- **Пуринетол 100 мг/м²**(120 мг/сутки) внутрь, с 17.11.2021 по 21.11.2021г.;
- **Винкристин 1,5 мг/м²**(1,8 мг) – в/в стр.. Даты введения: 17.11.2021 и 22.11.2021;
- **Цитозар 2 000 мг/м²**(2400 мг) – в/в капельно за 3 часа, 2 введения 21.11.2021;
- **Метотрексат 1 г/м²**(1200 мг) – в/в капельно за 36 часов, 17.11.2021;
- **Онкоспар 1000 Ед/м²** – в связи с развитием аллергической реакции по типу анафилактического шока, препарат не вводился;
- **Произведены спинномозговые пункции с эндолюмбальным ведением метотрексата (12 мг), Ага-С(30 мг), преднизолона (12 мг)** – 17.11.2021. В ликворе бластные клетки не обнаружены.

ПХТ перенесла удовлетворительно. Выведение метотрексата на 48 час.

По окончании блока R1 сохраняется клиничко-гематологическая ремиссия, МОБ-позитивный статус:

- миелограмма от 13.12.2021г. № 2663/21 - пунктат костного мозга гипоклеточный. Бластные клетки составляют 1,0%, лимфоциты - 13,4%. Гранулоцитарный росток расширен (71,8%), отмечается преобладание зрелых форм(50,6%). Эритроидный росток сужен (8,4%). МГКЦ - единичные в препарате.
- минимальная остаточная болезнь от 15.12.2021г. - опухолевая популяция составляет 0,001%.

С 16.12.2021г. начат блок R2 по программе ALL REZ BFM 2002:

- **Дексаметазон 20 мг/м²**(25 мг/сутки) внутрь, с 16.12.2021 по 20.12.2021г.;
- **Пуринетол 100 мг/м²**(125 мг/сутки) внутрь, с 16.12.2021 по 20.12.2021г.;
- **Винкристин 1,5 мг/м²**(1,8 мг) – в/в стр.. Даты введения: 16.12.2021;
- **Ифосфамид 400 мг/м²**(500 мг) – в/в капельно за 1 часа - с 16.12.2021 по 20.12.2021г.;
- **Метотрексат 1 г/м²**(1250 мг) – в/в капельно за 36 часов, 16.12.2021;
- **Даунорубин 35 мг/м²** (44 мг) – в/в капельно за 24 часа., 20.12.2021;
- **Произведены спинномозговые пункции с эндолюмбальным ведением метотрексата (12 мг), Ага-С(30 мг), преднизолона (10 мг)** – 16.12.2021. В ликворе бластные клетки не обнаружены.

ПХТ перенесла удовлетворительно. Выведение метотрексата на 48 час.

По окончании блока R2 сохраняется клиничко-гематологическая ремиссия, достигнут МОБ-негативный статус:

- миелограмма от 06.01.2022г. № 13/22 - пунктат костного мозга гипоклеточный, полиморфный. Бластные клетки составляют 4,4%, лимфоциты - 19,6%. Гранулоцитарный росток сужен (47,2%), ускорено созревание

нейтрофильных лейкоцитов. Умеренно выражена моноцитарная реакция (8,8%). Эритроидный росток не изменен (20,0%). МГКЦ - единичные в препарате. При обзоре встречаются скопления тромбоцитов.

- минимальная остаточная болезнь от 06.01.2022г. - опухолевая популяция составляет 0,0%. МОБ-негативный статус.

- цитогенетическое исследование костного мозга от 11.01.2022г. – при исследовании методом FISH при подсчете на 100 ядер химерного гена PICALM-MLLT10 не обнаружено.

Пациентке предусмотрено проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, проведено HLA-типирование, у пациентки нет совместимого донора, планируется гаплоидентичная ТГСК от отца.

Данные обследований, перед планируемой алло-ТГСК:

В гемограмме от 10.01.2022г. - лейкоциты - $1,9 \times 10^9$ /л, гемоглобин 101 г/л, тромбоциты 240×10^9 /л, нейтрофилы $0,47 \times 10^9$ /л

Коагулограмма: 10.01.2022г. - АЧТВ 33.4 сек, Фибриноген 309 мг/дл, МНО 1.05 безразм. ед., Активность протромбина по Квику 91 %

Иммунология: 10.01.2022г. - Иммуноглобулин G (IgG) 10.7 г/л, Иммуноглобулин A (IgA) 3.15 г/л, Иммуноглобулин M (IgM) 0.423 г/л

Гепатиты B, C, RW и ВИЧ 10.01.2022г. – отрицательный.

Гормоны биохимия: 10.01.2022 - Тироксин-связывающий глобулин 71.1 нмоль/л, Тиреотропный гормон (ТТГ) 3.63 мМЕ/л, Триодтиронин (Т3) 1.7 нмоль/л, Триодтиронин свободный (св.Т3) 5.2 пмоль/л, Тироксин свободный (Т4 св.) 11.2 пмоль/л, Тиреоглобулин (Тg) 2.5 нг/мл, Кортизол 637.6 нмоль/л

Иммуногематологические исследования: 10.01.2022 - Группа крови АВ0 А - II, Фенотип ССее, Резус-D-принадлежность Rh + (положит.), Непрямая проба Кумбса отрицательный, Антиген К отрицательный. Прямая проба Кумбса отрицательный,

В биохимическом анализе крови от 10.01.2022г. - глюкоза 4,4 ммоль/л, общий белок 65,9 г/л, альбумин 42,4 г/л, креатинин 37 мкмоль/л, мочевины 3,5 ммоль/л, билирубин общий 4,4 мкмоль/л, калий 4,04 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, хлор 103 ммоль/л, кальций 2,31 ммоль/л, фосфор неор. 1,76 ммоль/л, магний 0,66 ммоль/л, АЛТ 9,4 ЕД/л, АСТ 15,1 ЕД/л, щелочная фосфатаза 102 Ед/л, Альфа-амилаза 74 Ед/л, панкреатическая амилаза 19,7 Ед/л, Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 129 Ед/л, Холестерин 4.3 ммоль/л, ЛПВП 1,62 ммоль/л, ЛПНП 2,46 ммоль/л, Триглицериды (ТГ) .48 ммоль/л, СРБ 3,8 мг/л

Клиренс креатинина от 10.01.2022г. – 192 мл/мин.

ЭКГ от 27.12.2021 - Ритм синусовый. Нормальное положение ЭОС, ЧСС 88 ударов в минуту, PQ 120 мс, QRS 0,08 с, QTc 413 мс. На вдохе ЧСС 93 удара в минуту. ОРТОПРОБА - ЧСС 115 ударов в минуту, QTc 416 мс

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, периферических лимфоузлов от 11.01.2022:

Свободная жидкость в брюшной полости, малом тазу не определяется. Забрюшинное пространство частично экранировано гетерогенным содержимым кишечника, на этом фоне дополнительные объемные образования, увеличенные л/у не определяются.

Печень не увеличена, КВР – 119 мм, паренхима однородная, средней эхогенности, обычной УЗ – структуры. Контуры ровные, четкие, углы не закруглены, сосудистый рисунок не изменен. Воротная вена не расширена, 7 мм. Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь – 42 x 14 мм, объем не увеличен, просвет анэхогенный, стенки не утолщены. Селезенка – размеры не увеличены, 91 x 40 мм, паренхима однородной УЗ – структуры, средней эхогенности, контуры ровные. Поджелудочная железа - не увеличена, 14 - 12 - 14 мм, паренхима однородная, средней эхогенности, контуры ровные, Вирсунгов проток не расширен.

Почки – топография не изменена. Подвижность в норме. Размеры соответствуют возрасту. Левая почка - 87 x 40 x 38 мм, паренхима - 12 мм. Правая почка - 92 x 42 x 44 мм, паренхима - 12 мм. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. ЧЛС не расширена. Мочевой пузырь не наполнен (до 5 мл), в просвете анэхогенное содержимое, стенки не изменены. Матка расположена типично, 44 x 26 x 25 мм, миометрий однородный. Яичники четко не визуализируются. В брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости малого таза патологические структуры достоверно не определяются.

Область шеи слева экранирована асептической наклейкой. Подчелюстные л/у справа 19 x 5 мм, структурны. Паравазальные л/у справа до 10 x 2 мм, структурны. Над-и подключичные л/у не определяются. Подмышечные с обеих сторон единичные до 12 x 7 мм, структурны. Паховые л/у до 16 x 5 мм, структура дифференцирована. ВЯВ справа 10 x 6 мм, в просвете без патологических включений.

Ультразвуковое исследование сосудов шеи от 12.01.2022г.

ВЯВ слева: просвет 8 x 7 мм, определяется флотирующий тромб размерами 4 x 3 x 40 мм. Картируется и сжимается неполностью. Область конfluence не изменена. Подключичная вена слева 4 мм, картируется, сжимаема, без патологических включений. ВЯВ справа: просвет 10 x 6 мм, картируется, сжимаема, без патологических включений. Область конfluence не изменена. Подключичная вена справа 3 мм, картируется, сжимаема, без патологических включений.

Заключение: Эхо-картина тромбоза ВЯВ слева.

Компьютерная томография лицевого скелета от 10.01.2022

В задних отделах левой верхнечелюстной пазухи на фоне утолщенной до 2мм слизистой оболочки визуализируется содержимое 14x7x15мм с включениями жировой плотности и тяжом к передней стенке. На передней стенке основной пазухи киста до 4мм. Другие придаточные пазухи носа пневматизированы. Воздушность ячеек сосцевидных отростков сохранена. Носовая перегородка не отклонена. Слизистая оболочка полости носа не утолщена. В видимых отделах головного мозга объемные образования не выявлены. Костные деструктивные изменения не выявлены.

Заключение: Изменения в левой верхнечелюстной пазухе в большей степени соответствуют синуситу. Киста (?) основной пазухи.

Компьютерная томография органов грудной клетки от 10.01.2022

По сравнению с КТ от 08.10.2021г: Очаг в S1-2 левого легкого с перифокальным уплотнением легочной ткани по типу "матового стекла" увеличился с 4мм до 5мм в диаметре (при исследовании от 30.09.2021г – 6мм в диаметре). Очаг с включением воздушной плотности в центре в S8 правого легкого уменьшился с 8x6мм до 4мм в диаметре. Очаг в S6 правого легкого 3мм в диаметре при настоящем исследовании отчетливо не выявляется. В других отделах обоих легких очаговые и инфильтративные изменения не выявлены. Долевые и сегментарные бронхи прослеживаются. Плевро-пульмональные спайки с обеих сторон. Внутригрудные лимфатические узлы прежних размеров. В плевральных полостях и полости перикарда свободная жидкость не выявлена. Костные деструктивные изменения не выявлены.

Заключение: Очаг в S1-2 левого легкого может соответствовать воспалительному (незначительное увеличение по сравнению с исследованием от 08.10.2021г). Уменьшение размеров других очагов в легких по сравнению с исследованием от 08.10.2021г.

Эхокардиография 11.01.2022:

Заключение: вариант нормы(описание прилагается).

Консультация офтальмолога от 11.01.2022

OU Положение глаз - правильное. Подвижность глаз не нарушена. Окружающие глаз ткани не изменены. В нижних отделах роговицы точечные множественные помутнения включающие стромальные слои. Зрачок округлой формы, живо реагирует на свет (мидриаз до 3 мм). Радужка в цвете и рисунке не изменена. Хрусталик – прозрачный. Стекловидное тело не изменено .

Глазное дно: дзн - правильной округлой формы, с четкими границами, бледно- розовый. Экскавация пологая, 1/2 диска, OD= OS. Макулярная зона - без видимой патологии Сосуды не изменены. Видимая периферия без особенностей.

Заключения: По данным осмотра можно предполагать последствия перенесенного кератита OU (?)

Рекомендовано: Наблюдение офтальмолога. Последующая консультация через 1 мес.

Консультация оториноларинголога от 10.01.2022г. - Патологии со стороны ЛОР-органов не выявлено.

17.01.22 проведен консилиум в составе: зам. директора по научной и образовательной работе, в.н.с., к.м.н. Киргизовым К.И., врача-детского онколога отделения ТКМ Костаревой И.О., врача-трансфузиолога Степанян Н.Г., главного врача Горбуновой Т.В., принято решение:

1. Согласно стандарту терапии основного заболевания в соответствии с перечнем заболеваний, при которых показано проведение ТГСК, учитывая группу высокого риска по основному заболеванию, пациенту показано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отца). Источник стволовых клеток – периферические стволовые клетки донора. Учитывая, что применение

циклофосфана сопряжено с высокими рисками развития тяжелых кардио-, нефротоксических осложнений с целью профилактики развития РТПХ решено применить TCRab/CD19-деплецию трансплантата.

2. По результатам предтрансплантационного обследования, в настоящее время противопоказаний к проведению трансплантации по основному статусу заболевания, соматическому и инфекционному статусу пациента нет. По данным МРТ головного мозга с в/в контр. - патологии не обнаружено. Проведение кондиционирования в составе: Треосульф 42 г/м² (53 г) + Мельфалан 140 мг/м² (177 мг) + Флударабин 90 мг/м² (114 мг).

3. Дата ТГСК предварительно фиксирована на 26.01.2022г.

4. Профилактика РТПХ: проведение TCRab/CD19-деплеции трансплантата, Ритуксимаб 200 мг в день -1; Актемра 300 мг в день -1; Оренсия 350 мг в день -1, на +7, +14, +28 - по показаниям.

5. С учетом группы крови пациента A(II) Rh(+) положительный, фенотип CcEe, группы крови донора A(II) Rh(+) положительный, фенотип CcEe, согласно рекомендациям Европейской группы по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, при возникновении потребности в трансфузии компонентов крови пациенту необходимо проведение трансфузий:

1. Эритроцитная взвесь A (II) Rh положительную
2. Тромбоконцентрат, СЗП A (II)

Согласие законного представителя (матери) на проведение АЛЛО-ТГСК получено.

С 21.01.2022г. по 25.01.2022г. проведено кондиционирование в составе:

- Флударабин 90 мг/м², РД=38мг, СД=114мг в -5,-4,-3 дни (21.01.2022-23.01.2022г.)
- Треосульфан 42 г/м², РД=18, СД= 53г в -5,-4,-3 дни (21.01.2022-23.01.2022г.)
- Мелфалан 140 мг/м², РД=, СД=177мг в -2 день (24.01.2022г.)

Профилактика РТПХ:

Проведение TCRab/CD19-деплеции трансплантата

Ритуксимаб 375 мг/м², РД=СД= 200 мг день -1 (25.01.2022г.)

Актемра 8 мг/кг, РД=СД=300 мг день -1 (25.01.2022г.)

Оренсия 10 мг/кг, РД=350 мг день -1 (25.01.2022г.)

Этап кондиционирования перенесла удовлетворительно, без осложнений, тошноты/рвоты не отмечено.

26.01.2022г. – Аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора (отца), TcR a/b CD19+.

Трансплантировано: 277 мл, NC 49,9 x10⁹, TNC/kg 13.8 x10⁸, CD 34/kg 17.1 x 10⁶ TCR-13тыс.

Сопроводительная терапия в объеме:

- Инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами
- Профилактика VOD – Урсофальк 20 мг/кг/сут с 17.01.2021г по +20 день (15.02.2022г.), Гепарин 100 ЕД/кг/сут с -6 дня (20.01.22г.) по + 20 день (15.02.2022г.)
- Профилактика герпетической инфекции – Валацикловир 20 мг/кг/сут с +1 дня (27.01.22г.) по наст. время.
- Терапия деконтаминации – Вориконазол 8 мг/кг/сут с 17.01.2022г.) по наст. время, Рифаксимин 20 мг/кг/сут с 17.01.2022г.) по + 20 сутки (15.02.2022 г.).

Функция трансплантата: Трансплантат функционирует, восстановление тромбоцитарного ростка зафиксировано на + 10 сутки (05.02.2022г.), лейкоцитарного ростка на +11 сутки (06.02.2022г.) от алло-ТГСК. В гемограмме от 17.12.2021г: Тромбоциты (PLT) 224x10⁹/л, Нейтрофилы абс.(NE) 0,94x10⁹/л, Гемоглобин (HGB) 108 г/л, Лейкоциты (WBC) 2,95x10⁹/л.

Трансфузионная зависимость: однократная трансфузия тромбоконцентрата №1 на +7 сутки (02.02.2022)

Осложнения раннего посттрансплантационного периода:

1. Треосульфановая токсидермия 1-2 степени с +1 суток (27.01.2022г.) по +18 сутки (13.02.2022г.): гиперемия кожи передней брюшной стенки с усилением на боковых поверхностях туловища, спины, ягодиц, в паховой области. Умеренный зуд, кератоз. Проводилась местная обработка Бепантеном и Адвантаном.
2. Нейтропенический энтероколит 1-2 степени с +1 суток (27.01.2022г.) по +18 сутки (13.02.2022г.): стул до 5 раз в сутки, разжижен, с примесью зелени и слизи. В терапии: Смекта, Метронидазол 22,5 мг/кг/сут
3. Мукозит 2 степени с +3 суток (29.01.2022г.) по +18 сутки (13.02.2022г.): тонкие белесоватые налёты на слизистых, умеренная гиперемия, без эрозивных поражений. Болевой синдром умеренный при глотании. Проводилась анальгетическая терапия Трамаолом (29.01.2022-03.02.2022г.) и местная обработка антисептическими растворами.
4. Нутритивная недостаточность: аппетит значительно снижен, питание малыми порциями, зондовое питание с -2 дня (24.01.2022г.) по наст.вр. Проводилось питание изокалорическими смесями Нутрифлекс 48/150 с

липидами (30.01.2022-06.02.2022г.) в виде непрерывной инфузии длительностью 14 ч/сут, также сиппинги перорально Малоежка.

5. Эметический синдром с +1 суток (27.01.2022г.) по +3 сутки (29.01.2022г.): рвота слизистым и желчным отделяемым. В терапии: Ондансетрон, Церукал, с прокинетической целью добавлен Мотилиум.

24.03.22 рамках +30х суток после ТГСК проведена контрольная КМП, по результатам которой сохраняется статус ремиссии по основному заболеванию, МРД негативный статус (0,002952%) По данным вирусологического исследования костного мозга выявлена персистенция CMV в количестве 9320 копий/10⁵.

По результатам исследования крови выявлена CMV-виремия до 67750 копий/мл.

По результатам МСКТ ОГК от 29.03.22- отмечается отрицательная динамика в виде появления мелкоочаговой инфильтрации легочной ткани, на фоне чего определяются более крупные очаги до 3 мм с зоной перифокального отека.

По согласованию с зав.отделением ДТКМ Киргизовым К.И., ребенок в экстренном порядке госпитализирован в отделение для проведения терапии осложнений ТГСК: Цитомегаловирусной болезни

На +63 сутки от Алло-ТГСК. Трансплантат функционирует, в гемограмме от 28.03.22 Гемоглобин 134 г/л, Тромбоциты 129 x 10⁹/л, Нейтрофилы 0.76 10⁹/л, Лейкоциты 1.89 10⁹/л. В заместительной гемотрансфузии не нуждается.

Очаги инфекции:

- Течение CMV-болезни (костный мозг+ кровь + легкие?) Начата противовирусная терапия Ганцикловиром в дозе 10мг/кг/сут : 165 мг x 2 р.в.д .

По результатам исследования жидкости БАЛ от 31.03.22 - обнаружен CMV в 342125 копий/мл.

Продолжена противовирусная терапия Ганцикловиром

По данным вирусологического мониторинга крови от 05.04.22 отмечается снижений копий ЦМВ до 5 000 копий/мл. ПЦР исследование крови 19.04.22 - вирусы не обнаружены. Повторный ПЦР крови от 29.02.22: отрицательно, Ганцикловир отменен, назначен валацикловир перорально - сегодня взят контроль крови, результаты в работе.

- В посеве кала от 31.03.22 выделен Staphylococcus epidermidis MRS (метициллин-резистентный коагулазонегативный стафилококк).

С 07.04.22 фебрильная нейтропения? КАИК? сепсис? ПКТ 3 нг/мл, рефрактерная лихорадка с ознобом и тенденцией к артериальной гипотензии до 80/40 мм.рт.ст. Антимикробная терапия - меропенем в дозе 120 мг/кг, ванкомицин 40 мг/кг, колистин 10 мг/кг, вориконазол 200 мг 2 р/сут., креземба 100 мг 2 р/сут.

Учитывая фебрильную нейтропению проведена стимуляция гемопоэза препаратом Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг. ПКТ 3 нг/мл.

КАИК с высевом Sphingomonas paucimobilis (аэробная грамотрицательная палочка.) от 08.04.2022. Септический шок от 09.04.2022 с уровнем ПКТ 3 нг/мл. У ребенка сохраняется фебрильная лихорадка с ознобом. Учитывая нарастание уровня СРБ до 173 г/л, сохраняющийся фебрилитет и доказанный высев из ЦВК - сегодня под АМН и в условиях операционной произведена замена ЦВК- удален Broviac -катетер и установлен слева катетер типа Certofix. Дистальный конец удаленного катетера отправлен в бак. лабораторию на микробиологическое исследование. По данным рентген-исследования, допустимое положение ЦВК. По согласованию с клиническим фармакологом, антимикробная терапия продолжена в составе: - меропенем в дозе 60 мг/кг, ванкомицин 40 мг/кг, колистин 10 мг/кг, вориконазол 200 мг 2 р/сут. Учитывая выявленный возбудитель, основываясь на мировые литературные данные, терапия усилена Ципрофлоксацином в дозе 20 мг/кг перорально. С 28.04.22 учитывая окончание курса в 14 дней и нормализацию температуры, Меропенем был отменен, с целью профилактики назначен Азитромицин в дозе 10мг/кг/сут 3 р.в.н., продолжен прием Вориконазола 200 мг 2 р/сут. перорально.

Иммунный статус:

С 08.05.22 РТПХ 2 ст с поражением кожи II ст. С целью иммуносупрессии 12.04.2022 проведено введение Абатацепта в дозе 10мг/кг. Топическая терапия продолжена Комфодермлом и Элиделом. На фоне проведенной терапии редукция проявлений

По результатам контрольной КМП от 05.05.22 (в рамках +100 дней после ТГСК)

В миелограмме - бластные клетки составляют 1.2% в обеих точках. Уровень МРД - 0,000105. Т.о, у ребенка сохраняется статус клинико-гематологической МРД- негативной ремиссии.

С 23.05.2022 пациентка отмечает появление образования в левой молочной железе, с постепенным увеличением размеров.

Консультация врача-эндокринолога от 03.06.2022:

В течение последних 2-х недель обращает внимание на появление образования в левой молочной железе.

Половое развитие: Таннер 5. При пальпации в левой молочной железе плотное образование размерами до 4,0 см, плотное, подвижное, безболезненное. Область соска обычная, сосок не втянут.

Выполнено УЗИ молочных желез от 03.06.2022г.:

В мягких тканях левой молочной железы в верхне-внутреннем квадранте определяется гипоэхогенное образование неправильной формы, без четких контуров, размерами 40 x 19 x 32 мм. Структура схожа с паренхимой молочной железы, в центральных отделах определяется гиперэхогенная зона неправильной формы, размерами 14 x 6 x 14 мм. При ЦДК кровоток умеренный. Окружающие ткани несколько отечные. УЗ-картину выявленных изменений в левой молочной железе необходимо дифференцировать между узловым образованием и гиперплазией железистой ткани.

Учитывая полученные данные, рекомендована консультация хирурга, с целью решения вопроса об оперативном лечении. Больше данных за фибroadеному (?)

06.06.2022 проведена тонкоигольная пункционная биопсия образования в молочной железе.

Цитологическое исследование № 2022/1333 от 06.06.2022:

Полученный материал неинформативный - крайне скудный, разрушен. На фоне "островков" высохшего жидкостного субстрата и эритроцитов встречаются немногочисленные укрупненные "голые" ядра. Для уточнения характера процесса необходим полноценный сохранный клеточный материал.

Ребенок обсужден с зам.директора, зав.отделением ДТКМ, к.м.н., К.И. Киргизовым, заместитель директора (НМИЦ) по образовательной деятельности, зав. хирургическим отделением № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), к.м.н. А.В. Петровским, с.н.с., к.м.н., врачом-детским онкологом Д.Б. Хестановым.

Принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме core-биопсии образований в левой и правой молочных железах с целью проведения гистологического исследования и определения дальнейшей тактики.

17.06.22 проведено оперативное вмешательство в объеме core-биопсии образований в левой и правой молочных железах. Материал направлен на гистологическое исследование для определения дальнейшей тактики.

Гистологическое заключение от 23.06.2022 - гистологическая картина в большей степени соответствует поражению молочной железы субстратом агрессивной неходжкинской лимфомы, с учетом анамнеза острым лимфобластным лейкозом. ИГХ-исследование в работе.

Ребенок обсужден с зам.директора, зав.отделением ДТКМ, к.м.н., К.И. Киргизовым. В настоящий момент принято решение воздержаться от изменений в терапевтическом плане. Обсуждение дальнейшей тактики после получения ИГХ-исследования.

+162 сутки от Алло-ТГСК, трансплантат функционирует, в гемограмме от 07.07.22 - Лейкоциты (WBC) $3,47 \cdot 10^9$ /л, Эритроциты (RBC) $3,19 \cdot 10^{12}$ /л, Гемоглобин (HGB) 11 г/дл, Тромбоциты (PLT) $174 \cdot 10^9$ /л, Нейтрофилы (NEUT#) $1,85 \cdot 10^9$ /л. В заместительных гемотрансфузиях не нуждается.

С целью противомикробной профилактики продолжена пероральная терапия Азитромицин в дозе 10 мг/кг/сут (вт, чт, сб), продолжен прием Флуконазола 150 мг 1 р/сут., Валациклоvir 20 мг/кг/сут - перорально. Признаков РТПХ нет.

27.06.2022 проведен осмотр врача-офтальмолога. Заключение: Картину глазного дна следует дифференцировать между прогрессией заболевания (инфильтрация ДЗН и перипапиллярной сетчатки) и отеком ДЗН. Деструкция стекловидное тело, кольцо Вейса? Клеточная инфильтрация? Рассмотреть вопрос о необходимости выполнения парацентеза передней камеры с забором внутриглазной жидкости с последующим цитологическим исследованием

Получен результат ИГХ-исследования от 27.06.2022 - При ИГХ-исследовании клетки позитивны к анти-PAX-5, CD34, единичные клетки экспрессируют TdT, уровень экспрессии Ki-67 высокий около 50%,

отсутствует экспрессия в клетках неопластической ткани CD3, MPO. Заключение: Гистологическая картина поражения молочной железы субстратом В-лимфобластного лейкоза.

27.06.2022 ребенок обсужден на консилиуме с участием зам.директора, зав.отделением ДТКМ, к.м.н. К.И. Киргизовым, зав.отделением химиотерапии гемобластозов №1 д.м.н., в.н.с. Т.Т. Валиевым, зав.отделением химиотерапии гемобластозов №2, к.м.н. Н.А. Батмановой:

Учитывая результаты проведенного лабораторно-инструментального обследования (УЗИ молочных желез от 14.06.2022 - правая молочная железа: категория BI-RADS 4, рекомендуется гистологическая верификация, левая молочная железа: категория BI-RADS 4, рекомендуется гистологическая верификация, ИГХ-исследование от 27.06.2022 - гистологическая картина поражения молочной железы субстратом В-лимфобластного лейкоза), заключение врача-офтальмолога от 26.06.2022 -(картину глазного дна следует дифференцировать между прогрессией заболевания (инфильтрация ДЗН и перипапиллярной сетчатки) и отеком ДЗН, клеточная инфильтрация?), принято решение о дообследовании пациентки в объеме:

1. Костно-мозговая пункция (миелограмма, исследование MRD, цитогенетическое исследование)
2. МРТ всего тела
3. Решение вопроса о люмбальной пункции после получения результатов МРТ.
- 4: Необходимость проведения повторной core-биопсии (для получения материала в достаточном количестве для более информативного ИГХ-исследования), а также необходимость выполнения парацентеза передней камеры с забором внутриглазной жидкости с последующим цитологическим исследованием, оценить после получения результатов вышеперечисленных исследований.

С законным представителем (мамой) и пациенткой проведена разъяснительная беседа, с предложенной тактикой ведения согласны.

Ребенок проконсультирован с врачом-генетиком. Заключение от 30.06.2022 - с учетом клинического течения заболевания для исключения синдромальной патологии рекомендовано:

1. Секвенирование клинического экзоста методом NGS (кровь взята в работу)
2. Консультация врача-генетика после получения результатов исследования

Согласно результатам КТ ОГК от 30.06.2022 - инфильтративных изменений в легких не выявлено. Увеличение левой молочной железы. В остальном, без динамики.

01.07.22 проведено МРТ всего тела с в/в контрастированием.

При исследовании всего тела в режимах T2TIRM+DWI (b-value=800) определяются узловые образования в обеих молочных железах: справа не менее 3 узлов - однородной мягкотканной структуры с четкими ровными контурами размерами в коронарной проекции до 2,8x2,3 см, до 2,0x1,8 см и до 2,3x1,5 см, в левой молочной железе - крупное объемное образование гетерогенной структуры с жидкостными участками, размерами до 9,0x7,6 см с нечеткими неровными контурами. Выявленные образования ограничивают диффузию (показатель ADC низкий), диффузно неравномерно накапливают контрастный препарат. Отмечается участок повышенного МР-сигнала в режиме TIRM в области заднего межпозвоночного отверстия(?) Th4-Th5 слева, прилежащий к фасеточному суставу, размерами до 1,2x1,1 см с четкими ровными контурами, диффузно накапливающий контрастный препарат. При анализе и сопоставлении данных РКТ от 30.06.2022г с настоящим МР-исследованием, убедительные признаки деструкции компактного вещества и периостальной реакции прилежащих задних костных структур в сегменте Th4-Th5 слева достоверно не выявляются.

В мягких тканях спины на уровне III межреберья слева определяется участок измененного МР-сигнала размерами 1,0x0,6 см, с четкими ровными контурами, не ограничивающий диффузию и не накапливающий контрастный препарат - фиброма/атерома(?). Мелкий участок повышенного МР-сигнала овоидной формы до 0,4 см в диаметре в подсвязочном пространстве справа - киста(?). В мягких тканях правой орбиты в нижне-наружных отделах отмечается участок измененного МР-сигнала без четких границ размерами около 1,5x0,8 см, ограничивающий диффузию, неравномерно диффузно накапливающий контрастный препарат - детальная оценка в режиме «whole body» затруднена. Периорбитальная клетчатка справа представляется несколько утолщенной/отечной. В области проксимального метафиза правой лучевой кости определяется участок неоднородного МР-сигнала без четких контуров протяженность около 2 см - артефакты от края катушки? Другие патологические объемные образования и участки изменения МР-сигнала в зоне исследования достоверно не выявлены.

Отмечается незначительное скопление синовиальной жидкости в суставах верхних и нижних конечностей. В веществе и оболочках головного мозга патологические объемные образования и участки патологического накопления контрастного препарата мозга не выявлены.

Структуры головного мозга развиты правильно. Желудочки симметричны, не расширены. Придаточные пазухи носа воздушные. В левой верхнечелюстной пазухе определяется локальное утолщение слизистой нижней стенки пазухи, размерами до 1,1x0,6 см - киста. Шейные лимфатические узлы немногочисленные с обеих сторон размерами до 1,2x0,6 см. Аксиллярные лимфатические узлы множественные, бобовидной формы размерами до 1,3x0,8 см, с четкими ровными контурами. Лимфатические узлы средостения – немногочисленные до 1,3x1,0 см. На фоне артефактов от дыхания и сердечных сокращений явные объемные образования в средостении и легких не выявлены.

В брюшной полости и забрюшинном пространстве объемные образования не визуализируются. При внутривенном контрастировании участки патологического накопления контрастного препарата не отмечаются. Печень не увеличена в размерах. Паренхима однородная, патологические объемные образования не выявлены. Желчный пузырь выполнен однородным содержимым, стенки не утолщены.

Селезенка не увеличена, без дополнительных образований.

Почки расположены типично. Паренхима обеих почек однородная. Убедительные признаки наличия очаговых образований не выявлены. Чашечно-лоханочные системы обеих почек не расширены. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

В полости малого таза патологические образования не выявлены.

Органы малого таза - без особенностей.

Отмечается небольшое скопление свободной жидкости в полости малого таза.

Увеличенные забрюшинные и тазовые лимфатические узлы не выявлены. Патологическая перестройка/деструкция костных структур, периостальная реакция на других уровнях исследования не выявлены.

Отмечается сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника с девиацией позвоночной оси вправо.

Заключение от 05.07.2022 - МР-картина объемных узловых образований молочных желез - по МР-характеристикам не противоречит проявлениям лимфомы. Для детальной оценки патологического участка в мягких тканях правой орбиты рекомендуется проведение УЗИ. Участок измененного МР-сигнала с накоплением контрастного препарата в области межпозвоночного отверстия Th4-Th5 слева - требует динамического контроля.

04.07.2022 - повторный осмотр врача-офтальмолога в.н.с., д.м.н. Т.Л. Ушаковой.

OS - ДЗН не дифференцируется, нельзя исключить лимфоидную пролиферацию, т.к. OD - ДЗН без патологии, отёк маловероятен. Следует пересмотреть МРТ

Цитологическое исследование от 05.07.2022 - белок: 0.12 г/л количество клеточных элементов (цитоз) - 2 (бластные клетки)

Миелограмма от 04.07.2022 - точка №1- пунктат клеточный, полиморфный. Бластные клетки составляют 3,2%, лимфоциты 12,0%. Гранулоцитарный росток снижен (44,8%). Эритроидный не изменен (35,2%), МГКЦ - в достаточном количестве.

точка №2- пунктат средноклеточный, полиморфный. Бластные клетки составляют 1,6%, лимфоциты 22,8%. Гранулоцитарный росток снижен (47,6%). Отмечается моноцитарная реакция (8,8%). Эритроидный росток сохранен (19,2%), МГКЦ - в достаточном количестве.

Имунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах (MRD) от 05.07.2022 - В-клеточные предшественники с aberrантным иммунофенотипом составляют 0,011% среди ядродержащих клеток костного мозга.

Заключение УЗИ орбит от 06.07.2022 - Дополнительные образования в мягких тканях орбит не выявлены. Изменения диска зрительного нерва OS не противоречат инфильтрации его при лимфоме.

08.07.2022 пациентка повторно обсуждена на консилиуме с участием зам.директора, зав.отделением ДТКМ, к.м.н. К.И. Киргизовым, зав.отделением химиотерапии гемобластозов №1 д.м.н., в.н.с. Т.Т. Валиевым, зав.отделением химиотерапии гемобластозов №2, к.м.н. Н.А. Батмановой. Учитывая результаты дополнительно проведенных обследований (МРТ всего тела, миелограмма, ликворограмма) больше данных за лимфому. Установлен диагноз: "В-лимфобластная лимфома с поражением молочных желез, ЦНС, мягких тканей правой орбиты?". Учитывая ранее проводимую противоопухолевую терапию, ребенку с 11.07.2022г. планируется начать попытку проведения специального лечение по программе ALL IC BFM 2009, блок HR1, с оценкой ответа и определения дальнейшей тактики лечения.

С 11.07.2022г. по 16.07.2022г. проведен блок HR1 по программе ALL IC BFM 2009:

- Дексаметазон 20 мг/м²(26 мг/сутки) – внутрь, 11.07.22 – 15.07.2022;

- **Метотрексат 5000 мг/м²** (6500 мг) – в/в капельно. Дата введения: 11.07.2022г;
- **Цитозар 2000мг/м²**(РД = 2600 мг, СД=5200мг) - в/в капельно. Дата введения: 15.07.2022г. (2 введения с интервалом в 12 часов);
- **Циклофосфан 200 мг/м²** (РД=260 мг, СД=1300мг) – в/в капельно Дата введения: 12.07.2022-14.07.2022г(5 введений с интервалом в 12 часов);
- **Винкристин 1,5мг/м²** (1,95мг) – в/в струйно. Дата введения: 11.07.2022, 16.07.2022г;
- **L-аспарагиназа 25 000ЕД/м²** (32 500ЕД) – в/в капельно, на фоне премедикации – перенесла удовлетворительно. Дата введения: 16.07.2022г., учитывая аплазию кроветворения 4 степени второе введение L-аспарагиназы согласно 11 дня протокола, не проводилось;
- **Произведены спинномозговые пункции с эндолюмбальным введением метотрексата (12 мг), Ага-С (30мг), Pred (10мг) – 11.07.2022г. Цитологическое исследование ликвора от 11.07.2022г. – ликвор бесцветный, прозрачный, примеси крови нет, белок 0,24 г/л. Цитоз 12 кл/мм³. В препарате приготовленном на цитоспине – лимфоциты 13,3%, **бластные клетки 86,7%**. Цитологическое исследование ликвора от 18.07.2022г. – ликвор бесцветный, прозрачный, примеси крови нет, белок 0,16 г/л. Цитоз 8 кл/мм³. В препарате приготовленном на цитоспине – лимфоциты 12,5%, моноциты 34,4%, **бластные клетки 53,1%**.**

ПХТ перенес удовлетворительно. Выведение МТХ на 48 час.

Учитывая развитие лекарственно индуцированной аплазии кроветворения, с 20.07.2022г. с профилактической целью назначена противогрибковая терапия вориконазолом 200 мг каждые 12 часов, рег os. С 21.07.2022г по 28.07.2022г. проводилась стимуляция лейкопоза из расчета 5 мкг/кг.

С 24.07.2022г. отмечается присоединение инфекционного синдрома, в связи с чем эмпирически начата антимикробная терапия - пиперациллин/тазобактам 90 мг/кг каждые 6 часов, амикацин 15 мг/кг один раз в день. Набрана кровь из ЦВК на микробиологическое исследование - результаты в работе. СРБ от 25.07.2022г. - 90 мг/л., СРБ от 29.07.2022г. - 29 мг/л.. Не лихорадила с 25.07.2022г.. С 31.07.2022г. проведена редукции антимикробной терапии.

По данным УЗИ исследования молочных желез от 04.08.2022г. - Молочные железы сформированы правильно, паренхима представлена жировой и железистой тканью. В обеих молочных железах определяются множественные гипозоногенные зоны неправильной формы, без четких контуров, с включениями повышенной эхогенности. При ЦДК определяются единичные локусы кровотока.

Справа: - на уровне верхних квадрантов размерами 42 x 15 мм; - на границе внутренних квадрантов размерами 25 x 16 x 24 мм; - в нижне-внутреннем квадранте размерами 12 x 6 x 12 мм.

Слева: - в центральных отделах с переходом на внутренние квадранты размерами 73 x 27 мм; - в верхне-наружном квадранте размерами 11 x 7 мм.

Заключение: По сравнению с исследованием от 14.06.2022 г. отмечается увеличение количества и размеров образований в обеих молочных железах.

Однако, при сравнении с МРТ всего тела от 01.07.2022г. (при исследовании всего тела в режимах T2TIRM+DWI (b-value=800) определяются узловые образования в обеих молочных железах: справа не менее 3 узлов - однородной мягкотканной структуры с четкими ровными контурами размерами в коронарной проекции до 2,8x2,3 см, до 2,0x1,8 см и до 2,3x1,5 см, в левой молочной железе - крупное объемное образование гетерогенной структуры с жидкостными участками, размерами до 9,0x7,6 см с нечеткими неровными контурами. Выявленные образования ограничивают диффузию (показатель ADC низкий), диффузно неравномерно накапливают контрастный препарат) **отмечается сокращение наиболее большей части опухолевой массы на 28%**.

05.08.2022г. пациентка повторно обсуждена на консилиуме с участием зам. директора по научной и образовательной работе, в.н.с., к.м.н., и.о. зав. отд. ДТКМ Киргизовым К.И., зав. отделением онкологии и гематологии №1, в.н.с., д.м.н. Валиевым Т.Т., зав. отделением химиотерапии гемобластозов №2, к.м.н. Батмановой Н.А., учитывая недостаточной ответ после проведенного блока HR1, проведение блока HR2, включающий высокодозный метотрексат, используемый в первом блоке, нецелесообразно, решено провести попытку специального лечения с использованием высокодозного цитозара – блок HR3 по программе ALL IC BFM 2009, с последующей оценкой ответа и решением вопроса о дальнейшей тактике лечения.

С 05.08.2022г. по 10.08.2022г. проведен блок HR3 по программе ALL IC BFM 2009:

- Дексаметазон 20 мг/м²(РД 26 мг/сутки) – внутрь, 05.08.2022 – 09.08.2022;
- Цитозар 2000 мг/м² (РД 2600 мг) – в/в капельно, 4 введения через 12 часов. Даты введения: 05.08.2022, 06.08.2022 (СД 10 400 мг);
- Этопозид 100 мг/м² (РД=130 мг, СД=650мг) – в/в капельно Дата введения: 07.08.2022-09.08.2022 (5 введений с интервалом в 12 часов);
- L-аспарагиназа 25 000ЕД/м² (32 500ЕД) – в/в капельно, на фоне премедикации – перенесла удовлетворительно. Дата введения: 10.08.2022г., учитывая аплазию кроветворения 4 степени второе введение L-аспарагиназы согласно 11 дня протокола, не проводилось;
- Произведены спинномозговые пункции с эндолюмбальным введением метотрексата (12 мг), Ага-С (30мг), Pred (10мг) – 05.08.2022, 09.08.2022г. Цитологическое исследование ликвора от 05.08.2022г. – ликвор бесцветный, прозрачный, примеси крови нет. Цитоз 2 кл/мм³. В препарате, приготовленном на цитоспине, единичные лимфоциты. Бластные клетки в пределах исследованного материала не найдены. Ликвор санирован. Цитологическое исследование ликвора от 09.08.2022г. - ликвор бесцветный, прозрачный, примеси крови нет, белок 0,28 г/л. Цитоз 2 кл/мм³. В препарате, приготовленном на цитоспине, единичные лимфоциты. Бластные клетки в пределах исследованного материала не найдены.

ПХТ перенес удовлетворительно на фоне сопроводительной терапии.

В связи с развитием медикаментозно-ассоциированной аплазии кроветворения с 15.08.2022г. начата стимуляция Г-КСФ из расчета 5 мкг/кг, лейкопоз восстановлен 22.08.2022г., стимуляция остановлена. С целью противогрибковой профилактики, ребенку в аплазии кроветворения, продолжена терапия вориконазолом (Вифенд) 200 мг x 2 раза в сутки, внутрь.

С 19.08.2022г. отмечается присоединение инфекционного синдрома, на фоне аплазии кроветворения, в связи с чем начата эмпирически antimicrobial терапия - пиперацillin/тазобактам 90 мг/кг каждые 6 часов, амикацин 15 мг/кг один раз в день. Лихорадка сохранялась, с 20.08.2022г. к терапии добавлен ванкомицин 10 мг/кг каждые 6 часов. На этом фоне не лихорадит с 21.08.2022г.

Неоднократно набрана кровь из ЦВК на микробиологическое исследование - роста нет.

Учитывая восстановление гематологических показателей, купирование инфекционного синдрома, с 24.08.2022г. начата редукция antimicrobial терапии - пиперацillin/тазобактам, амикацин – отмена.

По данным контрольного УЗИ молочных желез от 23.08.2022г. остаточная опухоль составляет 59%:

молочные железы симметричные. Паренхима представлена жировой и железистой тканью. Проток не расширены. Фоновая структура обеих желез неоднородная за счет опухолевых узловых образований, солидной структуры. При ЦДк с усиленным кровотоком.

В правой молочной железе - в верне-наружном квадранте 23x14x27 мм - на границе верхне - и нижневнутренних квадрантов 20x10x18мм

В левой молочной железе выполняя центральные отделы сливные очаги на участке 66.5x21x62мм. Заключение: В динамике небольшое уменьшение размеров очагов.

26.08.2022г. пациентка повторно обсуждена с зав. отделением онкологии и гематологии №1, в.н.с., д.м.н. Валиевым Т.Т., зав. отделением химиотерапии гемобластозов №2, к.м.н. Батмановой Н.А., учитывая дальнейшее сокращение опухолевой массы после блока HR3 по программе ALL IC BFM 2009, с использованием высокодозного цитозара, решено провести очередной блок HR3, с последующей оценкой ответа и решением вопроса о дальнейшей тактике лечения.

По данным контрольного исследования костного мозга перед блоком HR3 костный мозг не поражен: - миелограмма №2261/22 от 26.08.2022г. - Пунктат костного мозга гипоклеточный. Бластные клетки составляют 1,4%, лимфоциты - 12,2%. Гранулоцитарный росток увеличен (70,4%), отмечается выраженная зернистость в нейтрофильных лейкоцитах. Умеренно выражена моноцитарная реакция (10,8%). Эритроидный росток редуцирован (5,2%). МГКЦ - единичные в препарате. - определение минимальной остаточной болезни при В-ОЛЛ от 26.08.2022г. - CD19+ 0,0038% - Содержание В-клеток крайне низкое, судить об уровне МРБ затруднительно.

С 26.08.2022г. по 31.08.2022г. проведен блок HR3 по программе ALL IC BFM 2009:

- Дексаметазон 20 мг/м²(РД 26 мг/сутки) – внутрь, 26.08.2022 – 30.08.2022;

- **Цитозар 2000 мг/м²** (РД 2600 мг) – в/в капельно, 4 введения через 12 часов. Даты введения: 26.08.2022, 27.08.2022 (СД 10 400 мг);
- **Этопозид 100 мг/м²** (РД=130 мг, СД=650мг) – в/в капельно Дата введения: 28.08.2022-30.08.2022 (5 введений с интервалом в 12 часов);
- **L-аспарагиназа 25 000ЕД/м²** (32 500ЕД) – в/в капельно, на фоне премедикации – перенесла удовлетворительно. Дата введения: 31.08.2022г., учитывая аплазию кроветворения 4 степени второе введение L-аспарагиназы согласно 11 дня протокола, не проводилось;
- **Произведены спинномозговые пункции с эндOLUMБАЛЬНЫМ введением метотрексата (12 мг), Ага-С (30мг), Pred (10мг)** – 26.08.2022, 30.08.2022г. Бластные клетки в пределах исследованного материала не найдены.

ПХТ переносит удовлетворительно, но фоне сопроводительной терапии.

Учитывая развитие медикаментозно ассоциированной аплазии кроветворения, с 06.09.2022г. начата противогрибковая терапия вориконазолом в профилактической дозе 200 мг каждые 12 часов. С 06.09.2022г. отмечается присоединение инфекционного синдрома, на фоне глубокой аплазии кроветворения, в связи с чем эмпирически начата антимикробная терапия - пиперациллин/тазобактам 90 мг/кг каждые 6 часов, амикацин 15 мг/кг один раз в день. Набрана кровь из ЦВК на микробиологическое исследование - роста нет. 08.09.2022г. повторный подъем температуры до фебрильных цифр, в связи с чем к терапии добавлен ванкомицин 10 мг/кг каждые 6 часов. Повторно набраны посеvy крови из ЦВК на микробиологическое исследование - роста нет.

До 10.09.2022г. сохранялось по одному фебрильному пику лихорадки, в связи с чем с 10.09.2022г. проеден коррекция антимикробной терапии - пиперациллин/тазобактам - отмена, назначен меропенем 60 мг/кг/сутки в три приема.

Повторно набрана кровь из ЦВК на микробиологическое исследование – роста нет.

Учитывая присоединение инфекционного синдрома, медикаментозно ассоциированную глубокую аплазию кроветворения с 07.09.2022г. проводилась стимуляция лейкопоза Г-КСФ из расчета 5 мкг/кг. Лейкопоз полностью восстановлен, с 12.09.2022г. стимуляция остановлена. С 16.08.2022г. полная редукция антимикробной терапии.

По данным контрольного УЗИ молочных желез от 15.09.2022г. остаточная опухоль составляет 35%, однако визуализируется очаг ранее не описанный(разно-направленная динамика): молочные железы симметричные. Паренхима представлена жировой и железистой тканью

Проток не расширены. Фоновая структура обеих желез неоднородная за счет опухолевых узловых образований, солидной структуры. При ЦДК сохраняется умерено выраженный кровоток.

В правой молочной железе:

- в верхне-наружном квадранте 24x13.2x27.4 мм(не изменился);
- на границе верхне -и нижневнутренних квадрантов 14.4x11x22мм(уменьшился);
- отдельный очаг в нижне-внутреннем квадранте 8.5x5.4мм(ранее не описан).

В левой молочной железе выполняя центральные отделы сливные очаги на участке 59x14.7(п/з)x45мм. отдельные очаги п2 до по нижнему краю 9.9x10мм.

Заключение: Отмечается незначительное уменьшение размеров очагов в правой и левой молочной железах.

С учетом полученных данных дополнительных методов исследования(УЗИ молочных желез от 15.09.2022г.), 16.09.2022г. пациентка повторно обсуждена на консилиуме с участием зам. директора по научной и образовательной работе, в.н.с., к.м.н., и.о. зав. отд. ДТКМ Киргизовым К.И., главным врачом НИИ детской онкологии и гематологии, с.н.с., к.м.н. Горбуновой Т.В., зав. отделением онкологии и гематологии №1, в.н.с., д.м.н. Валиевым Т.Т., зав. отделением химиотерапии гемобластозов №2, к.м.н. Батмановой Н.А., с.н.с., к.м.н., врачом-детский хирургом Хестановым Д.Б., учитывая отсутствия полного ответа после трех блоков высокодозной ПХТ(блок HR1, HR3, HR3) по программе ALL IC BFM 2009, планируется проведение повторной биопсии объемного образования молочных желез, с целью оценки активности опухолевой ткани и решения вопроса о применении в терапии таргетных препаратов.

Компьютерная томография органов грудной клетки от 19.09.2022г. - По сравнению с исследованием от 30.06.2022г левая молочная железа уменьшилась, однако асимметрия сохраняется. В S1-S2 левого легкого сохраняется очаг полигональной формы 4мм (-67,5) - внутрилегочный лимфатический узел (?). В других отделах обоих легких очаговые и инфильтративные изменения не выявлены. Долевые и сегментарные бронхи прослеживаются. Плевро-пульмональные спайки с обеих сторон. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В плевральных полостях и полости перикарда

свободная жидкость не выявлена. Костные деструктивные изменения не выявлены.
Заключение: По сравнению с исследованием от 30.06.2022г уменьшение размеров молочной железы (положительная динамика).

22.09.2022г. проведено оперативное вмешательство в объеме - биопсии объемного образования левой молочной железы, полученный материал направлен на гистологическое и иммунологическое исследование.

Имунофенотипирование опухолевой ткани молочной железы от 28.09.2022г. - CD10: отрицательно ; CD163: единичные ; CD19: слабая реакция части клеток ; CD20: отрицательно ; CD21: отрицательно ; CD23: отрицательно ; CD34: позитивно в сосудах+положительная реакция большинства клеток ; CD38: большинство позитивны ; CD3: единичные ; CD45: большинство ярко позитивны ; CD4: единичные клетки и небольшие зоны ; CD5: единичные ; CD7: яркая реакция всех клеток ; CD8: единичные лимфоциты ; HLA-DR: большинство ярко позитивны. CD22 - отрицательно CD33 - часть клеток позитивны MPO - единичные
Заключение: острый лейкоз неопределенной линейности, стволовоклеточный CD7+CD19+CD33+CD34+ (MPO-).

Гистологическое исследование от 22.09.2022г. - В исследованном материале фрагменты ткани с неравномерно выраженной инфильтрацией из округлых неопластических клеток с ядерно-цитоплазматическим соотношением в пользу ядер. Ядра округлые и овоидные. В некоторых из них обнаруживаются мелкие ядрышки. Единичные протоковые структуры. Местами определяются участки механической деформации. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, CD20, Pax5, CD10, bcl-2, bcl-6, panCK (AE1/AE3). На клетках описанного инфильтрата получена экспрессия Pax5 в ядерном локусе. TdT в работе.

Заключение: Предварительное заключение (30.09.2022): Патологические изменения могут соответствовать В-лимфобластному лейкозу/лимфоме. Однако, для более точной верификации необходимы результаты ИГХ (TdT и др.).

По данным объективного осмотра с 19.09.2022г. отмечается отрицательная динамика, в виде постепенного увеличения опухолевого компонента в молочных железах на 2-3 см в диаметре.

По данным контрольного УЗИ молочных от 26.09.2022г. - прогрессия по основному заболеванию: Паренхима представлена жировой и железистой тканью. Проток не расширены. Фоновая структура обеих желез неоднородная за счет опухолевых узловых образований, солидной структуры. При ЦДК сохраняется умеренно выраженный кровоток.

В правой молочной железе:

- верхне-центральные отделы занимает опухолевый очаг, который увеличился 42x20x35 мм;

- на границе верхне- и нижне-внутренних квадрантов 27x17x30мм(увеличился);

-отдельный очаг в нижне-внутреннем квадранте 14x7x9мм

В левой молочной железе выполняя центральные отделы сливные очаги на участке, также увеличились 76x39x72мм, отдельные очаги n 2 до по нижнему краю размеры не изменились 11x11мм.

Заключение: Отрицательная динамика в виде увеличения размеров очагов в правой и левой молочных железах.

Пациентка с диагнозом " Основной диагноз: Острый лимфобластный лейкоз, Т3 иммунологический вариант с коэкспрессией CD33, средняя группа риска. ЦНС статус 1. Клинико-гематологическая ремиссия от 29.08.2016г.. Состояние после лучевой терапии на головной мозг СД 12 Гр от 16.03.2017 по протоколу ALL IC BFM 95. Вторая опухоль: Острый бифенотипический лейкоз, t(10;11)(p12;q14) с перестройкой гена PICALM. Клинико-гематологическая ремиссия от 11.10.2021г.. МОБ-негативный статус. Состояние после блока R1 по программе ALL REZ BFM 2002 от 16.12.2021г.. Аллогенная трансплантация ПСК от гаплоидентичного донора (отец) с TcR a/b CD 19+ от 26.01.22. Третья опухоль: В-лимфобластная лимфома с поражением молочных желез, ЦНС, мягких тканей правой орбиты? ПХТ по программе ALL IC BFM 2009(блок HR1, HR3, HR3). Прогрессирование заболевания", обсуждена 30.09.2022г. с директором НИИ детской онкологии и гематологии, д.м.н., проф., Варфоломеевой С.Р., зам. директора по научной и образовательной работе, в.н.с., к.м.н., и.о. зав. отд. ДТКМ Киргизовым К.И., зав. отделением переливания крови, д.м.н., проф. Огородниковой Е.В., с зав. отделом анестезиологии и реанимации, в.н.с., д.м.н. Матинян Н.В., зав.отделением реанимации и интенсивной терапии отдела реанимации и интенсивной терапии Акимовым В.П., зав. отделением онкологии и гематологии №1, в.н.с., д.м.н. Валиевым Т.Т., зав. отделением химиотерапии гемобластозов №2, к.м.н. Батмановой Н.А..

С 23.05.2022 пациентка отмечала появление образования в левой молочной железе, с постепенным увеличением размеров. По результатам комплексного исследования, был установлен диагноз: «В-лимфобластная лимфома с поражением молочных желез, ЦНС, мягких тканей правой орбиты?»

учитывая ранее проводимую противоопухолевую терапию, ребенку с 11.07.2022г. в качестве попытки противоопухолевой терапии было принято решение начать специальное лечение по программе ALL IC BFM 2009 - блок HR1, HR3, HR3, с частичным ответом(максимальное сокращение опухолевой массы на 65%(от 15.09.2022г.), на проведенную терапию. По данным контрольного УЗИ исследования молочных желез от 26.09.2022г. отмечено выраженное увеличение опухолевой массы: в правой молочной железе: - верхне-центральные отделы занимает опухолевый очаг, который увеличился 42x20x35 мм. - на границе верхне -и нижне-внутренних квадрантов 27x17x30мм(увеличился); -отдельный очаг в нижне-внутреннем квадранте 14x7x9мм. В левой молочной железе выполняя центральные отделы сливные очаги на участке, также увеличились 76x39x72мм. отдельные очаги п 2 по нижнему краю размеры не изменились 11x11мм.. Таким образом, отмечается прогрессирование заболевания. Учитывая отсутствие эффекта от проводимого лечения, невозможности проведения таргетной терапии(по данным иммуногистохимического и иммунологического исследования биопсийного материала нет специфических антигенов CD19, CD20, CD22) и других терапевтических опций, консилиумом принято коллегиальное решение о присвоении пациентки паллиативного статуса по основному заболеванию.

Объективно на момент выписки: на момент осмотра состояние средней степени тяжести по заболеванию. Жалобы на сухой кашель, заложенность носа, самочувствие при этом удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. В легких дыхание везикулярное, проводится хорошо, хрипов не выслушивается. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, б/болезненный. Стул самостоятельный 1 р/сут. Диурез не нарушен.

Status localis: Слева во внутренних квадрантах пальпируется плотное округлое образование, безболезненное, не спаянное с подкожно-жировой клетчаткой, размером около 5 см в диаметре(увеличение в динамике) Патологические выделения из соска отсутствуют. Кожа над образованием не изменена.

Справа во верхне-наружном квадранте пальпируется плотное округлое образование, безболезненное, не спаянное с подкожно-жировой клетчаткой, размером около 5(увеличение в динамике) см в диаметре. В нижнем-внутреннем квадранте пальпируется плотное округлое образование, безболезненное, не спаянное с подкожно-жировой клетчаткой, размером около 4.5(увеличение в динамике) см в диаметре, отмечается появления нового очага во внутреннем-нижнем квадранте около 1,0 см в диаметре, не спаянное с подкожно-жировой клетчаткой. Патологические выделения из соска отсутствуют. Кожа над образованием синюшно-красноватого цвета.

В гемограмме от 03.10.2022г. - лейкоциты - 3,5x10⁹/л, гемоглобин 118 г/л, тромбоциты 180x10⁹/л, нейтрофилы 1,59x10⁹/л

В биохимическом анализе крови от 03.10.2022 - Глюкоза 4.5 ммоль/л, Мочевина 5.0 ммоль/л, Креатинин 29 мкмоль/л, Альбумин 40.9 г/л, Аланинаминотрансфераза (АлАТ) 24.6 МЕ/л, Аспартатаминотрансфераза (АсАТ) 41.1 Ед/л, Билирубин 6.9 мкмоль/л, Калий (К) 4.11 ммоль/л, Na⁺ 143 ммоль/л, Хлор (сCl-) 109.1 ммоль/л

Рекомендовано проведение паллиативной и симптоматической терапии по месту жительства.

Лечащий врач

Зав. отделением к.м.н.



С.В. Горячева

Н.А. Батманова