

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес места нахождения и почтовый адрес:
117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
Тел.: (495) 287-65-70



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

29 ДЕК 2023

№ 4389

Благотворительный фонд
«Ксения Спасает Жизни»

Москва

Благотворительный фонд
«Ксения Спасает Жизни»

Промежуточный эпикриз из истории болезни №2023/10883

ФИО: Сергеева Алёна Евгеньевна

Дата рождения: 29.05.2008

Адрес проживания: Российская Федерация, г. Калуга, Ул. Кирова, д. 70, кв. 107.

Находится на лечении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в отделение СКЛ с 13.09.23.

Настоящая госпитализация с 20.12.23. по настоящее время.

Основной клинический диагноз:

Острый лимфобластный лейкоз, ВП-иммуновариант, ЦНС I. Первая клиничко-гематологическая МОБ -позитивная ремиссия от 28.10.2021. Первый очень ранний изолированный костномозговой рецидив от 14.06.2022. МОБ позитивная ремиссия 2 от 19.07.22. Инфузия аутологичных CD19/CD22-специфичных CAR-T лимфоцитов 27.10.22, 09.11.22. Рефрактерное течение заболевания. Аллогенная ТКМ от гаплоидентичного донора (сестры) от 22.12.2022. Инфузия аллогенных CAR-T (анти-CD19 и анти-CD22) лимфоцитов от гаплоидентичного донора (сестры) от 28.12.2023. Клиничко-гематологическая МОБ-негативная ремиссия от 25.01.2023. Второй комбинированный рецидив (MRD в КМ+ экстрамедуллярное поражение мышц таза и правого бедра) от 28.06.23. Инфузия аллогенных CAR-T (анти-CD19 и анти-CD22) лимфоцитов от гаплоидентичного донора (сестры) от 11.07.2023. Вторая гематологическая МРД-негативная ремиссия от 18.07.23. Прогрессия по экстрамедуллярному поражению от 25.12.2024 (экстрамедуллярное поражение мышц таза и правого бедра с появлением новых очагов в мышцах бедра, поражение подзатылочных мышц справа).

Осложнения:

Тяжелый вторичный комбинированный иммунодефицит\

Острая РТПХ III стадии с поражением ЖКТ 3 степени

Веноокклюзионная болезнь печени, реконвалесцент.

Токсическое, метаболическое поражение печени (вторичный гемохроматоз). Портальная гипертензия.

Фиброз печени (стадии фиброза по шкале METAVIR F3.)

Пансинусит острый.

Сепсис, септический шок с высевом E.coli от 21.12.2022, реконвалесцент..

ICANS 1 степени от 02.01.2023, реконвалесцент.

CRS 1 степени от 17.07.2023, реконвалесцент.

Энтероколит смешанного генеза (РТПХ, norovirus, klebs.pneumonia CARBAR).

ЖКБ без холецистита

Благотворительный фонд
«Ксения Спасает Жизни»

Благотворительный фонд
«Ксения Спасает Жизни»

Группа крови от 26.12.2023: 0(I) Rh + (пол).

Анамнез жизни: рождена от 3 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 1 триместре. Роды 2, самопроизвольные своевременные. Закричала сразу. вес при рождении 3600г, рост не помнит. Выписана из р/д домой. вакцинирована по национальному календарю. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в возрасте 4 лет, острый пиелонефрит, ОРВИ (за последние 2 года не отмечалось). Наблюдение у узких специалистов помимо основного заболевания: наблюдается кардиологом по поводу брадикардии. Травмы и операции отрицает. Гемотрансфузии: в сентябре 2021г - эр.масса и тромбоконцентрат из осложнений отек век правого глаза после трансфузии эр.массы.

Семейный анамнез: бабушка со стороны папы - онкология почек. Дед со стороны папы - онкология кишечника. Прабабушка со стороны мамы - онкология желудка. Двоюродная тетя со стороны мамы - рак молочной железы. Мама - лейкоплакия шейки матки в анамнезе, миомы матки.

Аллергоанамнез: не отягощен.

Операции и травмы: не было.

Анамнез заболевания:

Дебют заболевания в сентябре 2021г, когда появились жалобы на слабость, вялость, боли в области груди и повышение температуры тела.

- В гемограмме от 17.09.21 лейкоциты 166.98 тыс/мкл, эритроциты 2.16 млн/мкл, гемоглобин 60 г/л, тромбоциты 26 тыс/мкл, бласты 86%.

С 17.09.21 по 27.09.21 госпитализирована в отделение гематологии КОКДБ г. Калуги. Обследование по м/ж:

-Миелограмма из 1 точки от 20.09.21 бластные клетки 87%.

-Иммунофенотипирования НМИЦ ДГОИ: Острый лимфобластный лейкоз, В2-иммуновариант.

-УЗИ ОБП от 20.09.21 - гепатоспленомегалия.

-Б/х крови от 20.09.21 ЛДГ 2259Ед/л.

-Ликвор от 23.09.21 бластов нет.

- 22.09.21 (осмотр окулиста) диагностированы субретинальные кровоизлияния обоих глаз.

Лечение по м/ж: эндолюмбальное введение метотрексата 12 мг - 23.09.21. С

23.09.21 преднизолон 30 мг/сут 23.09.2021, 45 мг/сут 24.09.2021, 60

мг/сут 25.09.2021, 75 мг 26.09.2021, 90 мг/сут 27.09.2021.

Заместительная терапия препаратами крови (эр.масса, тромбоконцентрат), инфузионная терапия, аллопуринол, антибактериальная терапия (цефазолин).

27.09.2021 госпитализация в НМИЦ ДГОИ, отделение онкогематологии.

Проведено дообследование в НМИЦ ДГОИ:

1.Клинический анализ крови от 27.09.2021: лейкоциты 12,14 тыс/мкл, гемоглобин 93 г/л, тромбоциты 21 тыс/мкл, нейтрофилы 0,36 тыс/мкл. Лейкоцитарная формула: бласты 81 %, лимфоциты 9%, моноциты 0%, п/я нейтрофилы 0%, с/я нейтрофилы 10 %.

2. Б/х анализ крови от 27.09.2021: Аланинаминотрансфераза: 218 (0-37) Ед/л, Аспартатаминотрансфераза: 130 (0-39) Ед/л, Лактатдегидрогеназа: 546 (0-279) Ед/л, Мочевая кислота: 0.111 (0.143-0.339) ммоль/л.

3. Цитогенетическое исследование КМ (28.09.2021): Заключение: При исследовании методом FISH стратифицирующих транслокаций: t(12;21), t(9;22), t(4;11) не обнаружено. При дополнительном исследовании методом FISH перестроек гена E2A, других перестроек гена MLL не обнаружено.

4. Заключение: УЗ-признаки гепатоспленомегалии.

Установлен диагноз "**Острый лимфобластный лейкоз. В-II иммуновариант, ЦНС I Первого острого периода от 17.09.2021**".

Пациентка рандомизирована в группу D по протоколу ALL-MB-2015.

С 27.09.2021 продолжена индукция по протоколу ALL-MB 2015.

С 27.09.2021 проведена индукция по протоколу ALL-MB 2015, на 36 день - констатирована МОБ - позитивная ремиссия.

Дальнейшая терапия по протоколу MB-2015 – группа D1 (бортезомиб минус). С 04.11.2021 начала курс консолидации по протоколу ALL-MB-2015, группа В.

Получала: Меркаптопурин 50 мг/м², ежедневно, Метотрексат 30 мг/м² 1 раз в неделю. Аспарагиназа 10000 Ед/м² на следующий день после метотрексата. Перед началом III курса реиндукции 16.05.2022 по данным миелограммы сохранялась I клинико-гематологическая ремиссия острого лимфобластного лейкоза. МОБ не измерялась.

С 30.05.22- 08.06.22 проведено краниальное облучение 12гр.

12.06.2022 появились жалобы на боли в спине, жалобы на слабость.

- Гемограмма от 14.06.2022: лейкоциты - 5,68 тыс/мкл, нейтрофилы - 3,65 тыс/мкл, гемоглобин - 119 г/л, тромбоциты - 116 тыс/мкл. Лейкоцитарная формула: бластов нет.
- Биохимический анализ крови от 13.06.2022: повышение уровня ЛДГ до 2618 Ед/л, АЛТ - 124.20 Ед/л, АСТ - 85 Ед/л, ГГТП - 32 Ед/л СРБ - 9.01 мг/л, остальные показатели без отклонений.
- Миелограмма от 14.06.2022: анаплазированные бластные клетки 76%.
- Иммунофенотипирование костного мозга от 14.06.2022: бластные клетки - 70%. Иммунофенотип опухолевой популяции: CD19+ CD22+ CD24+ CD34+ сytCD79a+. Заключение: иммунофенотип бластной популяции соответствует острому лимфобластному лейкозу, В-I вариант.

Таким образом, констатирован первый очень ранний изолированный костномозговой рецидив.

Госпитализирована 16.06.2022 в отделение онкогематологии для получения специфической терапии по протоколу ALL-REZ-2016, группа S4.

С 16.06.2022 по 19.06.2022 проведена циторедукция в составе дексаметазона 6 мг/м²/сут.

С 20.06.2022 по 24.06.2022 проведен блок FLAI. На фоне стандартной сопроводительной терапии перенесла удовлетворительно.

После блока констатирована МОБ-позитивная ремиссия.

20.07.2022 по восстановлению гемопоэза проведены КМП с забором материала на морфологическое и иммунофенотипическое исследование с определением МОБ, по результатам которых констатирована вторая клинико-гематологическая МОБ-позитивная ремиссия от 20.07.2022.

- Миелограмма от 20.07.2022: бластов по точкам менее 5%.
- ИФТ КМ (MRD) от 20.07.2022: опухолевая популяция 0.017%.

С 26.07.2023 по 23.08.2023 проведен курс *Блинатумомаба*: 9 мкг в/в с 26.07.2022-01.08.2022, с 02.08.2022 – 28 мкг суточной инфузией. 26.07.2022 выполнена люмбальная пункция с интратекальным введением (цитозар 30мг, дексаметазон 2мг).

После курса *блинатумомаба* отмечается нарастание МОБ в костном мозге – опухолевая популяция 3.396%. С 01.09.22 проведена терапия *инотузумабом озогамидином*: 1,25 мг - 01.09.2022, 0,8 мг - 08.09.2022, 15.09.2022, перенесла удовлетворительно. После курса терапии по данным МОБ - определяется опухолевая популяция 0,013%. Ликворограмма без патологии. Т.о. констатирована МОБ-позитивная ремиссия.

По данным МСКТ ОГК от 07.10.2022 отмечено появление мягкотканых образований в области переднего отрезка 2 ребра справа и в области задних отрезков 1-5 ребер справа и 1-8 ребер слева, не исключается экстрамедуллярное поражение.

Следующим этапом запланирована CAR-T клеточная терапия. Перед началом кондиционирования перед клеточной терапией отмечалась прогрессия основного заболевания, болевой синдром в костях требовал обезболивания трамadolом. В миелограмме от 18.10.2023 - тотальная бластная инфильтрация.

27.10.2022 выполнена инфузия ауто-CAR-T анти-CD19, CD 22 – 100 тыс/кг, перенесла удовлетворительно. На +5 сутки отмечались признаки СВИ-лихорадка, головная боль, купированы введением Актемры, дексаметазона, дегидратационной терапией. В миелограмме от 03.11.2022 - полная редукция бластога.

Повторное введение аутологичных CAR-T лимфоцитов (CD 19+ 790тыс/кг/CD22+ 183тыс/кг) 09.11.2022.

На + 29 сутки по данным МОБ от 24.11.2022 (28 день) отмечается нарастание опухолевой популяции до 1,2 %. Т.о. констатирована прогрессия основного заболевания. По данным МСКТ ОГК от 29.11.2022 отмечается увеличение объема экстрамедуллярных очагов в динамике, наблюдается появление очага в структуре правой молочной железы. В связи с нарастанием болевого синдрома

проводилось обезбоживание трамадолом в дозе 5мг/кг., затем морфином в дозе 0,03 мг/кг/час с постепенной редукцией дозы. С целью купирования опухолевой массы получала специфическую терапии цитозаром 300мг/м2/сут №5, дексаметазоном 10мг/м2 - 10 дней с положительным эффектом.

Единственной куративной опцией для данного пациента является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с введением CD19/CD22-специфичных CAR-T лимфоцитов от гаплоидентичного донора. Данная терапия является единственным потенциально куративным методом для данного пациента. С мамой пациентки проведена беседа о сложности процедуры и возможных осложнениях, вплоть до летальных. Согласие на проведение ТГСК законным представителем получено.

В рамках кондиционирования проведено тотальное облучение тела (ТВИ) с 12.12.2022 по 14.12.2022 (СОД 12 Гр) в отделении онкогематологии.

Пациентка госпитализирована в отделение ТГСК №1 15.12.2022.

В отделении ТГСК1 продолжено кондиционирование в составе: Флударабин 150 мг/м2 (СД=240 мг) + Циклофосфан 50 мг/кг (СД=2750 мг).

22.12.2022 проведена миелоинфузия КМ, клеточный состав трансплантата: NC- 3.360 10⁶/кг, CD34 - 4.170 10⁶/кг, CD3 - 26.030 10⁶/кг.

На +6 сутки от ТКМ (28.12.2022) введены аллогенные анти-CD19 и анти-CD22 CAR-T клеток по 100 тыс/кг массы тела.

Бланк донор-реципиент:

Данные	Тест	Пациент	Донор
	Фамилия	Сергеева	Сергеева
	Имя	Алёна	Екатерина
	Отчество	Евгеньевна	Евгеньевна
	Дата рождения	29.05.2008	18.08.2002
	Пол	Женский	Женский
	Вес	50.0 кг	60.0 кг
	ID	226716	226716S
	Дата ТГСК	21.12.2022	
	№ ТГСК	1	
Система АВО	Группа крови, Rh-фактор	В (III), Rh+	О (I), Rh+
HLA-типирование	HLA-A	01:01 02:01	01:01 26:01
	HLA-B	52:01 18:01	52:01 38:01
	HLA-Cw	07:01 12:02	12:02 12:03
	HLA-DRB1	04:03 11:04	04:03 04:02
	HLA-DQB1	03:01 03:05	03:05 03:02
Гепатиты	HbsAg	Отрицательно	Отрицательно
	Анти-HbsAg	-	-
	Anti-HBcor сум		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	ПОЛ 30.3	Положительно
	IgM CMV	Отрицательно	Отрицательно
	IgG EBV	ПОЛ 39.36	Положительно
	IgM EBV	Отрицательно	Отрицательно
	PCR CMV		
	PCR EBV		
	IgG TOXO	Отрицательно	Отрицательно

	IgM TOXO	Отрицательно	Отрицательно
	PCR TOXO		
ELISPOT	CMV		
	EBV		
	ADV		

Профилактика РТПХ:

Циклофосфан 100 мг/кг (СД = 5500 мг) на +3, +4 сутки, Ведолизумаб 10 мг/кг (300мг) на -1, +18, +33 сутки, Оренсия 10 мг/кг (550 мг) +5, (590 мг) +18, (570 мг) +33, (500 мг) +48, (500 мг) +63 сутки, +90 сутки, +120 сутки Циклоспорин 1-3 мг/кг/сут (50 мг в/в суточно с -1 дня по +20 сутки, 30 мг в/в суточно с +21 по +38 сутки, 50 мг р.о. +39 сутки, 50 мг x 2 р/сут р.о. с +40 дня по настоящее время).

Приживление трансплантата:

По лейкоцитарному росту: на +29 сутки (20.01.2023).

По тромбоцитарному росту: констатировано, дату приживления зафиксировать невозможно, ввиду проведения регулярных заместительных трансфузий тромбоконцентрата на фоне течения геморрагического синдрома.

Оценка статуса ремиссии в рамках +7 суток от CAR-T (03.01.2022):

МОБ (ИФТ): оценка невозможна.

Миелограмма: пунктаты опустошены.

Оценка статуса ремиссии в рамках +14 суток от CAR-T (11.01.2023):

МОБ (ИФТ): опухолевая популяция 0%.

Миелограмма: бластных клеток менее 5%.

Таким образом, констатирована клиничко-гематологическая МОБ-негативная ремиссия на фоне неполного восстановления гемопоэза.

Оценка статуса ремиссии в рамках +28 суток от CAR-T и +30 от ТКМ (25.01.2023):

Гемограмма: лейкоциты – 1.55 тыс/мкл, гемоглобин - 74 г/л, тромбоциты - 74 тыс/мкл.

МОБ (ИФТ): опухолевая популяция 0%.

Миелограмма: бластных клеток менее 5%. Оба пунктата бедны миелокариоцитами, сходны между собой по составу, содержат различное количество нейтрального жира, элементы стромы. Нейтрофильный росток сужен, представлен преимущественно зрелыми формами. Моноцитарный росток сужен. Эритроидный росток сужен. Эритропоэз нормобластический. Мегакариоциты не найдены.

Химеризм КМ: общий полный донорский, по CD34+ 19.0 % собственных клеток, по CD3+ 3.0 % собственных клеток.

Элиспот: CMV, EBV, ADV - 0 пятен на 30.000 MNC, BK-virus - 41.0 на 30.000 MNC.

Таким образом, подтверждена клиничко-гематологическая МОБ-негативная ремиссия на фоне восстановления гемопоэза.

Оценка статуса ремиссии в рамках +60 от ТКМ (21.02.2023):

Гемограмма: лейкоциты – 1.45 тыс/мкл, нейтрофилы – 0,95 тыс/мкл, гемоглобин - 101 г/л, тромбоциты - 87 тыс/мкл.

МОБ (ИФТ): опухолевая популяция 0%.

Миелограмма: бластных клеток менее 5%. Оба пунктата бедны миелокариоцитами, полиморфны и сходны между собой по составу, содержат умеренное количество нейтрального жира, элементы стромы. Нейтрофильный росток сужен. В составе преобладают зрелые формы. Моноцитарный росток сужен. Эритроидный росток сужен. Эритропоэз нормобластический. Гемоглобинизация ускорена. Мегакариоцитарный росток представлен единичными мегакариоцитами без видимой отшнуровки тромбоцитов.

Из проблем в раннем посттрансплантационном периоде:

Инфекционные:

1. Сепсис, септический шок с высеvom E.coli от 21.12.2022, реconvalescent. 21.12.2022 состояние пациентки осложнилось развитием стойкой лихорадки с ознобом и гемодинамической нестабильностью. По КЩС отмечается нарастание лактата до 5.2 ммоль/л. Болюсное введение кристаллоидов без значимого эффекта. Ребенок поступил в ОРИТ с клиникой артериальной гипотензии (97/43 мм.рт.ст.), десатурацией (SpO2 94% на фоне дополнительной дотации кислорода на потоке 3 л/мин), абдоминальным болевым синдромом. Тяжесть состояния была обусловлена синдромом полиорганной недостаточности (дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной) на фоне септического шока. На фоне снижения темпа диуреза (0,8 мл/кг/час за 9 часов), а также нарастания

признаков инфекционно-токсического шока инициирована ЗПТ с положительным эффектом. Получен высеv из крови E.coli, с чувствительностью к проводимой антибактериальной терапии (меропенем, амикацин, линезолид). 26.12.2022 по стабилизации состояния переведена в отделение ТГСК №1 для продолжения терапии.

2. ВК-время от января 2023: максимальная вирусная нагрузка 35 тыс. коп/мл от 23.01.2022. Проводилась терапия сифофавиром 1 мг/кг в/в 1 раз в неделю №5 на фоне сопроводительной терапии пробеницидом. Вирусная нагрузка снизилась до 1629 коп/мл.

3. Геморрагический цистит (токсический/ВК-вирусный) от декабря 2022, реконвалесцент. По данным вирусологического исследования идентифицирован ВК-вирус в моче. Также, учитывая введение циклофосфана, нельзя исключить токсический генез цистита. Симптоматика разрешилась на фоне гиперинфузии, регулярных трансфузии СЗП, тромбоконцентрата и эритроцитарной массы, противовирусной терапии сифофавиром.

Неинфекционные:

1. Течение ICANS 1 ст. после проведенной CAR-T терапии, реконвалесцент: повышенная сонливость, отрицательная динамика по данным ЭЭГ бодрствования (от 02.01.2023). Проводилось введение тоцилиумаба 400 мг в/в с положительной динамикой в виде купирования общемозговой симптоматики.

2. Течение веноокклюзионной болезни печени (ВОБ), реконвалесцент: с 25.12.2022 отмечено нарастание объема живота, появление свободной жидкости в брюшной полости по данным УЗИ. По данным биохимического анализа крови выявлено повышение уровня прямого билирубина. По данным дуплексного сканирования воротной вены от 28.12.2022 выявлены УЗ признаки проявлений вено-окклюзионной болезни печени (снижение объема портальной перфузии).

30.12.2022 произведен лапароцентез, установлен перитонеальный дренаж, в первые сутки получено 4 л серозного отделяемого. Учитывая выраженный абдоминальный болевой синдром проводилась анальгетическая терапия морфином с 30.12.2023 по 16.01.2023 в дозе 0,032 мг/кг/час с последующей дезскалацией, но-шпой продленной инфузией. Проводилась терапия дефибротидом в/в.

В связи с клиническим разрешением ВОБ 18.01.2023 удален перитонеальный дренаж. По данным дуплексного сканирования воротной вены от 04.02.2023 отмечается увеличение скорости портальной перфузии, наблюдается реканализация пупочной вены.

3. Острая РТПХ I стадии с поражением кожи 2 ст., реконвалесцент: появление пятнисто-папулезной сыпи на туловище, конечностях. Полностью нивелировалась на фоне местной терапии ГКС.

4. Вторичная артериальная гипертензия? Незначительное расширение левого предсердия. Пограничное увеличение продолжительности интервала QTc? НК 0 ст.

С учетом данных СМАД от 09.02.23 и данных клинического осмотра от гипотензивной терапии в настоящее время решено воздержаться. Рекомендован контроль АД, наблюдение кардиолога в динамике

Благотворительный фонд

Благотворительный фонд

01.03.2023 в связи с окончанием этапа интенсивного лечения удален ЦВК.

Выписана для продолжения терапии по месту жительства.

Госпитализация в СКЛ НМИЦ ДГОИ 20.03.2023

Статус заболевания на +100 сутки от терапии (март 2023):

Миелограмма: бластные клетки менее 5%

ИФТ МОБ: 0%

ПЭТ-КТ всего тела с 5-ФДГ: очагов патологического накопления РФП не выявлено

Персистенция CAR-T в крови: CD19=2,38%, CD22=0%

Динамика осложнений за время наблюдения в СКЛ:

1. Течение ВК-времий с дальнейшей положительной динамикой — снижение копийности вируса в крови до 115 копий/мл. Данных за цистит и нарушение почечной функции нет.

2. Со стороны функции печени: сохраняются признаки фиброза после перенесенной ВОБ, с положительной динамикой по данным ARFI. Также не исключена перегрузка печени железом (отмечается высокий уровень ферритина, в анамнезе массивные гемотрансфузии). От назначения хелаторной терапии в данный момент решено воздержаться, с учетом возможных нежелательных

явлений препаратов, предшествующего токсического поражения печени и отсутствия в данный момент трансфузионной зависимости. Запланирован контроль через 1 месяц.

3. Со стороны функции трансплантата: лейкоцитарный росток функционирует с умеренной гипопункцией, потребность в стимуляции гранулоцитопоза 1 раз в 5-7 дней (последнее введение зарсио 5 мкг/кг - 21.03.2023), в заместительных гемотрансфузиях тромбоконцентратом, эритроцитной массой не нуждается.

4. Признаков артериальной гипертензии не выявлено. Минимальные изменения на ЭКГ – необходим контроль в динамике.

4. Признаков РТПХ нет.

Госпитализация в СКЛ НМИЦ ДГОИ с 24.04.23.

Состояние при поступлении: Жалоб нет. Самочувствие не нарушено. Сознание ясное, реакция на осмотр адекватная. Appetit сохранен. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, умеренно влажные. Периферических отеков нет. Геморрагический синдром не выражен. Слизистые ротовой полости розовые, влажные, чистые. Периферической лимфаденопатии нет. При аускультации легких дыхание везикулярное проводится по всем полям, зрипов нет. Одышки кашля нет. Область сердца не изменена, аускультативно сердечные тоны ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Гемодинамически стабильна. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Эметического синдрома нет. Общемозговой, менингеальной, очаговой симптоматики нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное, моча со слов пациентки без патологий. Стул регулярный, оформленный, без примесей.

Проведенная терапия:

1) ИСТ:

Оренсия 500 мг [за 1 час] в/в, 26.04.2023

Сандимун-Неорал (капс. 50 мг) 50 мг x 2 p/c per os, с 24.04.2023 по 01.05.2023

2) Сопроводительная+противомикробная терапия.

Статус основного заболевания на +120 сутки от ТГСК+CAR-T (25.04.23):

Миелограмма: бластные клетки менее 5%

ИФТ МОБ: 0%

Персистенция CAR-T в крови: CD19=0,48%, CD22=0%

Динамика состояния:

1) Статус основного заболевания – в рамках +120 суток подтверждена MRD-негативная ремиссия основного заболевания, сохраняется персистенция CAR-T в периферической крови

2) Гипофункция трансплантата по лейкоцитарному росту – нуждается в стимуляции лейкопоза GCSF 1 p/10-14 дней, по данным исследования костного мозга лейкоцитарный росток сохранен, вирусологический мониторинг отрицательный.

3) Перегрузка печени железом grade II – по данным проведенного МРТ печени имеет место перегрузка печени железом 2 степени, уровень ферритина 2000-2500 Ед. С учетом умеренно выраженной перегрузки, печеночной токсичности хелаторной терапии, от назначения хелаторов решено воздержаться, контроль уровня ферритина в динамике.

4) ВК-виремия – разрешилась, ВК вирус в крови 0 коп, признаков цистита нет.

5) Признаков РТПХ нет.

02.05.23 выписана домой на межгоспитальный период.

С 30.05.23 пожаловалась на боли в правой ягодице, НПВС со слабым эффектом. В б/х анализе нарастание ЛДГ до 750 Ед/мл. Консультирована хирургом областной Калужской больницы. Даны рекомендации продолжить терапию нимесулидом, обратиться за помощью в случае сохранения болей, появления красноты и отека.

Педиатром по месту жительства выписано направление на госпитализацию в НМИЦ ДГОИ с целью дифференциальной диагностики процесса.

Госпитализована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 06.07.23.

01.06.2023 выполнена КТ области малого таза с захватом бедер до средней трети - выявлено формирование абсцесса/воспалительного инфильтрата правой ягодичной области. Начата антибактериальная терапия - максимип, клиндамицин. Не лихорадила.

Несмотря на проводимую антибактериальную терапию и кратковременное улучшение, с 05.06.23 вновь жалобы на усиление болей, НПВС без эффекта, потребность в наркотических анальгетиках. Гемодинамически стабильна, достигнуто снижение СРБ, однако сохраняется выраженный болевой, интоксикационный синдром.

07.06.23 выполнено вскрытие и дренирование сформировавшихся полостей абсцесса, эвакуировано гнойное содержимое. Высева микроорганизмов из участка мышцы и гноя не получено. Нуждалась в анальгетической терапии морфином, в течение недели болевой синдром купирован, морфин постепенно отменен, визуально область ягодичи уменьшилась в размерах, при пальпации безболезненна.

Несмотря на продолжающуюся массивную антибактериальную терапию, с 11.06.23 возобновился болевой синдром, лихорадка, повторное нарастание СРБ и ЛДГ.

После очередной модификации антибактериальной терапии (смена ванкомицина на левофлоксацин) с учетом предшествующего носительства E coli и хорошего проникновения препарата в ткани) болевой синдром практически купирован, лихорадка не возобновлялась, доза морфина снижена с дальнейшей отменой 16.06.23.

С 18-19.06.23 отметила возобновление болевого синдрома с признаками вовлечения седалищного нерва - жалобы на "прострелы" в области бедра, онемение по задней поверхности бедра. Объективно отмечается распространение процесса на латеральную, переднюю часть бедра - увеличение в объеме мышц, напряжение, горячая на ощупь поверхность кожи без гиперемии.

Учитывая анамнез пациентки, а также клинко-лабораторную - текущая картина не исключает развитие специфического поражения мягких тканей правого бедра. Выполнено МРТ с целью визуализации мягких тканей. Выявлен массивный процесс - вероятно признаки опухолевой инфильтрации мышц правой ягодичной области с ростом солидного компонента с участками распада (менее вероятен абсцесс или миозит с объемным компонентом с учетом структуры и характеристик изменений) с вовлечением правого седалищного нерва.

Пациентка повторно обсуждена с хирургами-ортопедами, врачом-рентгенологом, проведен повторный пересмотр КТ малого таза до средней трети бедра от 01.06.23: ранее признаков солидного компонента не отмечалось, однако невозможно провести прямое сравнение исследований, выполненных разными методами.

С целью дифференциальной диагностики необходимо выполнение биопсии пораженной мышцы правого бедра с отправкой на гистологическое и повторное микробиологическое исследование. Биопсия выполнена 21.06.2023 в условиях операционной, ранний п/о период без особенностей.

20.06.2023 выполнен контроль статуса заболевания на +180 сутки от ТГСК:

- Миелограмма: бластов менее 5%

- Ликворограмма: бластов нет

- МОБ ИФТ: выявлена опухолевая популяция 0,009%

- По данным гистологической верификации пораженной мышцы правого бедра определяются фрагменты мышечной ткани с инвазивным ростом опухоли солидного строения из округлых клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением с округлыми ядрами с дисперсным хроматином - В-лимфобластная лимфома/лейкоз. Выявлена экспрессия PAX5, tdT, негативная реакция с CD3. Выявлена экспрессия CD19, реакция с CD22 негативная.

Таким образом, у пациентки установлен рецидив комбинированный рецидив ОЛЛ (МРД+, экстремедулярное поражение мышц таза и правого бедра) от 28.06.23.

С 27.06.23 по 06.07.23 проведена циторедукция дексаметазоном 6 мг/м². Признаков СОЛЮ нет. Клинически с улучшением: болевой синдром не беспокоит, частично восстановлена чувствительность, сохраняется минимальный отек правой голени.

Отмечался ЦВК-ассоциированный тромбоз брахиоцефальной вены справа без признаков флотации по данным УЗДГ от 08.07.23, учитывая асимптоматическое течение тромбоза, от антикоагулянтной терапии решено воздержаться. Выполнено УЗДГ брахиоцефальных вен от 17.07.23, тромботические массы не обнаружены.

Установлен туннелированный ЦВК 08.07.23 типа Хикман.

Оценка статуса ремиссии:

- Миелограмма бластов менее 5%,
- Ликворограмма - бластов нет,
- МОБ ИФТ КМ - 0,018%.
- ПЭТ КТ - отрицательная динамика в виде появления гиперметаболического очага в образовании мышц таза и правого бедра.

Учитывая рефрактерное течение заболевания, а также экспрессию опухолевыми клетками CD19 единственной потенциально куративной опцией является проведение CAR-T клеточной терапии.

С 07.07.2023 по 10.07.2023 проведено лимфодеплеция в составе: Флударабин 90 мг/м² (СД 50 мг), Циклофосфамид 750 мг/кг (СД 1160 мг). Перенесла удовлетворительно.

Профилактика РТПХ: Абатацепт 10 мг/кг – 500 мг -1+7+14+28 сутки

11.07.23 выполнена инфузия аллогенных биспецифичных анти CD19, CD22 CAR-T лимфоцитов.

Состав: CD19 - 245.00 x 10³/кг, CD22 113.00 x 10³/кг

Статус основного заболевания на +7,+14,+28 сутки от введения CD19, CD22 CAR-T:

- Миелограмма - бластов менее 5%
- МОБ (ИФТ КМ) - 0%

Таким образом удалось достичь редукции МОБ от 18.07.23.

Персистенция CAR-T (периферическая кровь):

- + 7 сутки: персистенция CD19 CAR+ T cells (% of T cells) - 15,96% . CD22 - 1,5%
- + 14 сутки: персистенция CD19 CAR+ T cells (% of T cells): 17,27 %, CD22 - 0%
- + 21 сутки персистенция CD19 CAR+ T cells (% of T cells): 12,01 %, CD22 - 0%
- + 28 сутки персистенция CD19 CAR+ T cells (% of T cells): 10 %, CD22 - 0%
- + 49 сутки: персистенция CD19 CAR+ T cells (% of T cells): 4,5 %, CD22 - 0%

Период после CAR-T терапии:

- **CRS 1 степени** на +6, +7 сутки от введения CAR-T (17.07., 18.07), лабораторно СРБ до 110 г/л (фебрильная лихорадка). На введение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг 18.07., ГКС 8 мг в/в проявления нивелированы.

- Проявлений ICANS - нет, отмечалась излишняя говорливость, консультирована неврологом, выполнялось ЭЭГ - без значимой патологии на фоне противосудорожной терапией кеппрой.
- Гипоэхогенное образование по данным УЗИ мягких тканей ягодичной области (от 26.07. - размерами 20 x 14 мм), на фоне антибактериальной терапии уменьшено в размерах.
- Индуцированная аплазия кроветворения, в заместительных гемотрансфузиях не нуждалась, проводилась стимуляция G-CSF.

Специфическое обследование на +28 сутки от CAR-T:

- МОБ (ИФТ КМ) - 0%
- Миелограмма от 08.08. - бластные клетки- 1,6, 0,8% по точкам соответственно.
- Мониторинг персистенции CAR-T клеток в периферической крови +28 сутки- CAR CD19 T cells (% of T cells): 10,0 %, CD22 - 0%
- + 49 сутки: персистенция CD19 CAR+ T cells (% of T cells): 4,5 %, CD22 - 0%
- МРТ бедренной кости+мягкие ткани с КУ от 10.08. - МР-картина опухолевого образования мышц ягодичной области справа с уменьшением размеров в динамике от 19.06.2023г. Исходы инфарктов костного мозга в бедренных костях и костях таза - без динамики.

Динамика:

1. Статус основного заболевания: ребенок находился в МОБ негативной ремиссии от 18.07.23, по результатам МРТ отмечается уменьшение опухолевого образования мышц ягодичной области справа на 50% в динамике от 19.06.2023г. Сохранялась персистенция CAR+ T cells 4,5 %.

2. ЖКБ без холецистита, фиброз печени (стадии фиброза по шкале METAVIR F3). Наблюдается гастроэнтерологом, продолжена сопроводительная терапия, наблюдение в динамике.

3. ЦВК-ассоциированный тромбоз брахиоцефальной вены справа без признаков флотации, пациентка заочно консультирована гематологом Жарковым П.А., учитывая асимптоматическое течение тромбоза, от антикоагулянтной терапии решено воздержаться. Установлен туннелированный ЦВК. Выполнено УЗДГ брахиоцефальных вен в динамике, тромботические массы не обнаружены.

4. Инфекционные осложнения: течение энтероколита с высевом норовируса. Проводилась инфузионная, антибактериальная терапия (зинforo, метрогил), спазмолитическая и антиэметическая терапия с эффектом.

5. Реактивация о.РТПХ Iст с поражением кожи I степени от 28.08.23. Отмечалось появление пятнисто-папулезной сыпи в области живота, начата терапия топическими стероидами.

31.08.23 выписана для дальнейшего наблюдения по м/ж. В межгоспитальный период, в начале сентября 2023 г., отмечалось ухудшение состояния ребенка (слабость, вялость, тошнота, диарея).

Госпитализация в СКЛ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с 13.09.2023.

Динамика:

1. Трансплантат функционирует с умеренной гипофункцией по лейкоцитарному ростку. Проводится стимуляция Г-КСФ.

2. Статус основного заболевания: По результатам КМП от 22.09.23 сохраняется МОБ-негативная ремиссия.

15.09.23 выполнено ПЭТ-КТ, по результатам которого при сравнении с ПЭТ/КТ от 04.07.2023 г. положительная динамика в виде уменьшения объема и накопления РФЛП образовании мышц таза и правого бедра. По результатам МРТ в структуре ягодичных мышц справа (преимущественно в большой и средней ягодичных мышцах) сохраняется опухолевое образование, преимущественно инфильтративного характера с выраженным уменьшением площади поражения. Примерные размеры изменений около 8см (ранее 16см) вертикально, до 13см (ранее 16, 8см) поперечные размеры; 4,6см (ранее 8,8см), объем 250см³, ранее 1060см³ уменьшение на 77 %.

Дальнейшая тактика обсуждена совместно с зав.отделением ТГСК1 Шелиховой Л.Н., принято решение о проведении локальной лучевой терапии СОД=24Гр, РОД=2Гр.

Проведена лучевая терапия проведена 11.10.24- 20.10.24.

Костномозговая пункция от 1.11.23:

миелограмма- бластные клетки менее 5%

MRD ИФТ- ремиссия

Персистенция CAR-T- лимфоцитов от 1.11.23 (CD19+) CAR+ T cells (% of T cells): 1.21 % (CD19+) CAR+ T cells: 0.001061 10⁶/мл ; (CD 22) CAR+ T cells (% of T cells): 0.0 %

02-11-2023 14:03 МРТ органов таза с контрастом-- Заключение:: Образование в мягких тканях правой ягодичной области по сравнению с МРТ от 28.09.2023 без динамики размеров и конфигурации

Таким образом, на +122 сутки после введение CAR-T лимфоцитов у пациентки сохранялась клинико- гематологическая MRD- негативная ремиссия. Экстрamedулярный очаг без отрицательной динамики на ранних сроках после лучевой терапии. Учитывая гематологическую ремиссию и персистенцию CAR-T клеток, а также течение РТПХ с поражением ЖКТ, проведение повторной инфузии CAR-T клеток на тот момент не показано.

Оценка статуса ремиссии от 25.12.2023 (+160 сутки от CAR-T клеточной терапии и 2 мес окончания лучевой терапии):

Костномозговая пункция:

миелограмма- бластные клетки менее 5%

MRD ИФТ- опухолевых клеток нет

Ликворограмма- цитоза и опухолевых клеток нет

Персистенция CAR-T- лимфоцитов (CD19+) CAR+ T cells (% of T cells): 1.1 % (0.001153 тыс/мкл); CD22 + 0.

ПЭТ КТ:

1) при сравнении с ПЭТ/КТ от 15.09.2023 г. отрицательная динамика в виде появления очагов патологической метаболической активности в короткой головке двуглавой мышце правого бедра, в области крепления подзатылочных мышц справа к затылочной кости, в медиальном мышцелке правой бедренной кости и проксимальном метафизе правой малоберцовой кости, рекомендована корреляция с УЗИ/МРТ; 2) сохраняется накопление РФЛП в образовании мышц таза и правого бедра; остеосклеротические изменения и участки интрамедуллярного уплотнения в костях скелета, (метаболическая активность не превышает накопление РФЛП в печени); 3) выраженное накопление РФЛП в петлях тонкой и толстой кишки вероятнее всего воспалительного характера; 4) патологический субстрат во всех околоносовых пазухах – вероятнее всего воспалительного характера, рекомендована консультация оториноларинголога.

МРТ мягких тканей шеи и головы:

МР-картина инфильтративного образования в толще затылочных мышц паракраниально справа, - вероятнее неопластическое поражение (с учетом анамнеза может соответствовать лимфоидной инфильтрации?), менее вероятно, инфекционно воспалительной природы, - для уточнения природы требуется клинико-рентгенологическое сопоставление.

МР-картина пансинусита.

3. о.РТПХ III с поражением кишечника 3 ст от 26.09.23. Со стороны кожи проявлений РТПХ нет. В связи с появлением жалоб на жидкий стул, выполнена гастроколоноскопия, по результатам гистологического исследования подтверждена РТПХ кишечника. Сохранился кашицеобразный-разжиженный стул, проводилась сопроводительная терапия, прием буденофалька с 13.09.23. С 30.10.2023 выраженная отрицательная динамика в виде увеличения объема стула более 2 л/сут.

С наибольшей вероятностью, кишечный синдром имеет смешанный генез: в соответствии с имеющимися данными о бактериальной колонизации кишечника с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам назначены Меронем и амикацин с 30.10.23 по 8.11.23; с учетом персистенции норовируса 31.10-1.11 2023 проведена иммуномодулирующая терапия ВВИГ 0,5 г/кг; назначена антисекреторная терапия- сандостатин, учитывая имеющееся повышение панкреатических ферментов; опираясь на полученные ранее данные гистологического исследования слизистой кишечника, подтверждающие течение РТПХ. проведена эскалация иммуносупрессивной терапии- Энбрел 0,8 мг/ кг/неделю с 31.10.2023 по 12.12.2023. Учитывая отсутствие значимого эффекта от проводимой терапии (сохранение жидкого стула в объеме около 1 л/сут), 20.12.2023 выполнено введение Энтививо, 22.12.2023 введение донорских мезенхимальных стволовых клеток. От назначения кортикостероидов или другой системной иммуносупрессивной терапии воздержались, учитывая неблагоприятное рефрактерное течение основного заболевания.

Трансплантация фекальной микробиоты: так как у пациентки имеет место колонизация ЖКТ норовирусом и резистентной флорой- Klebs.pneum carbaR, Candida glabr., Enteroc. faec;, E. coli. на фоне вторичного иммунодефицита и нарушения нормальной микрофлоры, с целью заселения ЖКТ нормальной микрофлорой проведена трансплантация фекальной микробиоты 22.11.24- 23.11.24. По данным от 22.12.2023 на сроке 1 мес от трансплантации фекальной микробиоты сохраняется персистенция не антибиотикорезистентных штаммов Klebs.pneum и E. Coli в меньшем титре.

4. Фиброз печени по шкале METAVIR F2, ближе к F3. Портальная гипертензия (отрицательная динамика в виде увеличения просвета вен портальной системы, реканализации пупочной вены). Наблюдается гастроэнтерологом, получает сопроводительную терапию.

Терапия, проводимая на настоящий момент:

1. Инфузионная терапия+коррекция электролитов+ парентеральное питание
2. Противовирусная профилактика: Валвир 500мг 3р/сут р.о.
3. Профилактика пневмоцистной пневмонии: бисептол 3таб/сут пн,ср,пт.
4. Противогрибковая профилактика: Ноксафил 300 мг 1 р/сут per os
5. Сопроводительная терапия: тримедат 100мг 3р,сут р.о, омез 20мг/сут р.о., креон 6 капс/сут р.о., пентаса 1500 мг 2р/сут р.о. Гептрал 500 мг 2р/сут р.о. урсофальк 750 мг 1 р/сут per os, слезин 1 кап 3 р/сут, Тералиджен 1/2 табл 1 р/сут per os,

6. Терапия РТПХ: Буденофальк 3 мг 3р/сут р.о. Энтивио 300 мг в/в 20.12.2023; мезенхимальные стволовые клетки 22.12.2023

Состояние на настоящий момент: Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые. Слизистые оболочки ротовой полости чистые, влажные. В легких аускультативно везикулярное дыхание, проводится равномерно по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Гемодинамика стабильная. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Рвоты нет. Appetit снижен. Стул разжиженный около 1000 мл/сут. Дизурических явлений нет.

Проведенные обследования:

26-12-2023 Группа крови, резус принадлежность, фенотип системы Резус (Rh: С, с, Е, е)-Группа крови: Группа 0 (I)-0(I); Резус принадлежность: положительный-ПОЛ; Определение фенотипа системы Резус: С(-)с(+),Е(+),е(+)-; Определение группы крови по системе Kell: Отрицательный-NEG; Определение иммунных антиэритроцитарных антител в крови (непрямая проба Кумбса, тепловые агглютинины): Отрицательный-ОТР;

Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов (28-12-2023)
Лейкоциты: 2.13 (6.05-9.85) 10^9 /л Гемоглобин: 117 (115-138) г/л Тромбоциты: 72 (204-356) 10^9 /л
Нейтрофилы: 1.37 (1.5-8.5) 10^9 /л

26-12-2023 Иммуноглобулин G: 3.06 [г/л];

25-12-2023 Гемостаз Фибриноген: 3.45 [г/л]; Протромбин по Квику: 81 [%]; МНО: 1.2; ПВ: 13.3 [сек]; АЧТВ: 29.7 [сек]; ТВ: 23.0 [сек];

25-12-2023 Биохимические исследования крови—Аланинаминотрансфераза (АЛТ, АлАТ): 36.40 [Ед/л]; Альбумин (в крови): 35.90 [г/л]; Альфа-Амилаза (диастаза) в крови: 42.00 [Ед/л]; Альфа-Амилаза панкреатическая (Р-изофермент амилазы): 44.80 [Ед/л]; Аспаратаминотрансфераза (АСТ, АсАТ): 33.30 [Ед/л]; Билирубин общий: 8.30 [мкмоль/л]; Билирубин прямой (связанный, конъюгированный): 2.80 [мкмоль/л]; Белок общий (в крови): 55.80 [г/л]; Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ): 30.00 [Ед/л]; Глюкоза (в крови): 4.63 [ммоль/л]; Калий (в крови, К+): 4.16 [ммоль/л]; Кальций ионизированный (в крови, свободный кальций, Са⁺⁺): 1.25 [ммоль/л]; Креатинин (в крови): 63.00 [мкмоль/л]; Лактатдегидрогеназа (ЛДГ): 206.00 [Ед/л]; Липаза (Триацилглицеролацилгидролаза): 45.00 [Ед/л]; Магний (в крови, Mg): 0.81 [ммоль/л]; Мочевина (в крови): 3.60 [ммоль/л]; Натрий (в крови, Na⁺): 142 [ммоль/л]; С-реактивный белок (СРБ, СРБ): 6.27 [мг/л]; Ферритин: 1476.0 [мкг/л]; Цистатин С: 0.66 [мг/л];

25-12-2023 Выявление ДНК вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ, EBV), цитомегаловируса (ЦМВ, CMV) и вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР (количественно)—CMV: отрицательный-ОТР [копий/мл]; HHV-6: отрицательный-ОТР [копий/мл]; EBV: отрицательный-ОТР [копий/мл];

25-12-2023 Выявление ДНК аденовируса (ADV, adenovirus) методом ПЦР (количественное)—PCR-Adenovirus: отрицательный-ОТР [копий/мл];

25-12-2023 Микробиологическое исследование (посев) кала/ректального мазка на условнопатогенную микрофлору—KLEPNEU - Рост: 10^3 КОЕ/мл; Микроорганизм: Klebsiella pneumoniae (KLEPNEU); ECOLI - Рост: 10^3 КОЕ/мл; Микроорганизм: Escherichia coli (ECOLI);

21.12.2023 Осмотр эндокринолога (Ильина Е.Ю.)

Заключение: Белково-энергетическая недостаточность.

Гипергонадотропный гипогонадизм (с учетом планируемой повторной ТГСК и отсутствием климатерической симптоматики - ЗГТ половыми гормонами в настоящее время не целесообразна, рекомендовано рассмотреть этот вопрос через 6-12 мес после ТГСК)

Дефицит витамина Д

Нельзя исключить снижения костной минеральной плотности по отношению к данному хронологическому возрасту (по данным DXA поясничного отдела на нижней границе нормы у учетом возраста, пола и роста). Целесообразна антирезорбтивная терапия.

Рекомендации: Колекальциферол (Вигантол, Аквадетрим, Детримакс) 4000 МЕ/д - 1 мес, далее коррекция по результатам 25(ОН)витД, но не менее 2000 МЕ/д в постоянном режиме, утро

Кальций-Д3 (табл. жев. 500 мг + 200 МЕ), 1 табл. х 3 р/с per os

Рекомендуемая доза и схема терапии бисфосфонатами: Золендроновая кислота (Зомета) из расчета 0,05 мг/кг + 100 мл 0,9% NaCl - в/в в течение 45 мин - 1 раз в 4 мес №3 в течение года, ведение при постоянном приеме препаратов кальция и колекальциферола не менее года

Рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника - контроль 12/2024
Гормоны крови (утро, натощак): св.Т4, свТ3, ТТГ, ЛГ, ФСГ, АМГ, 25(ОН)витД, ПТГ - через 3-6 месм

Са ионизированный, Са общ, альбумин - контроль в динамике
Наблюдение эндокринолога

26.12.2023 Осмотр диетолога (Вашура А.Ю.)

Заключение: Хроническая белково-энергетическая недостаточность.

Основная причина ее сохранения - гастроинтестинальная, а именно - течение тяжелого энтероколита с мальабсорбцией, существенным снижением функции ЖКТ.

Поэтому основным путем алиментации ребенка является парентеральный. Парентеральное питание сейчас получает увеличенным объемом, СМОФ кабивен до 1400мл. НО! Периодически ставят не центральный, а периферический раствор, что нежелательно, ибо СМОФкабивен периферический имеет меньшую нутриентную плотность. Целесообразно введение ПЭП в текущем объеме продолжить еще 2-3 дня.

Энтерально получает смесь Нутриэн форт 300-400мл в сутки, ест неохотно, как лекарство. Ест в рамках щадящего рациона, немного, но сохраняет дробный режим.

Рекомендации: 1. Парентеральное питание:

СМОФкабивен ЦЕНТРАЛЬНЫЙ !!! 1400мл в сутки

В пакет добавлять аддамель 0,5 флакона, дипептивен 30мл

Скорость 62-65мл/ч

В пятницу - контроль и, возможно, редукция ПЭП

2. Нутриэн форт 400мл в сутки.

3. По составу рациона даны рекомендации

27.12.2023 Осмотр отоларинголога (Тимофеева О.К.)

Заключение: Течение пансинусита, тенденция к улучшению

Рекомендации: Продолжить ринофлуимуцил по 1 дозе 3 раза в день, сложные капли с диоксицином по 3 кап 3-4 раза в день - еще 7 дней

Решение о проведении антимикробной терапии после получения результатов посева

28.12.2023 Осмотр дерматовенеролога (Сапрыкина К.А.)

Заключение: Дерматоскопическая картина может соответствовать вульгарным бородавкам или лихеноидной лекарственной реакции.

Рекомендации: 1. Колломак раствор на элементы на тыле кистей, по 1 капле, 1 раз в день в течение 7 дней. При появлении признаков сильного раздражения препарат отменить, использовать тГСК (Адвантан, Комфодерм).

2. При появлении кровотоочивости использовать раствор кожного антисептика (бриллиантовый зеленый, Фукорцин) 2 -3 раза в день, 5 дней.

3. Повторный осмотр через 14 дней.

Заключение: таким образом, по данным проведенного контрольного обследования у ребенка сохраняется гематологическая MRD-негативная ремиссия, однако имеет место отрицательная динамика по данным ПЭТ-КТ- появления очагов патологической метаболической активности в короткой головке двуглавой мышце правого бедра, в области крепления подзатылочных мышц справа к затылочной кости, в медиальном мышечке правой бедренной кости и проксимальном метафизе правой малоберцовой кости. Учитывая множественность очагов, а также экстремедулярное поражение мышц в анамнезе, рефрактерное течение заболевания, можно говорить о прогрессии экстремедулярного поражения, несмотря на персистенцию CAR-T лимфоцитов.

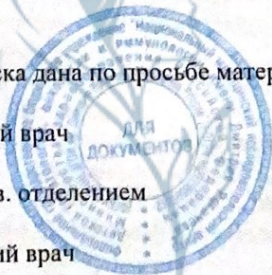
Соматически тяжесть состояния обусловлена течением РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта.

Выписка дана по просьбе матери.

Главный врач

Зам. зав. отделением

Лечащий врач



Handwritten signatures in blue ink.

Литвинов Д.В.

Благов С.Л.

Дунайкина М.А.