

ФГБУ НМИЦ имени Н.Н. БЛОХИНА
НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ

115478, Москва, Каширское шоссе 24

НИИ клинической онкологии

тел :324-44-16

НИИ детской онкологии и гематологии

тел :324-55-03

Хирургическое отделение №2



Выписка из истории болезни № 2019/1378-5

Ф.И.О.: Осипов Захар Кириллович

Возраст: 29.08.2013г. (7 лет)

Анализы на ВИЧ, HBS Ag, HCV Ab, RW: Отрицательные; Дата определения: 25.09.2020;

Группа крови от 17.12.2020: Антиген К: отрицательный; Группа крови АВ0: 0 - I; Непрямая проба Кумбса: отрицательный; Обнаружена двойная популяция по антигену С, фенотип СсЕе.; Резус-D-принадлежность: Rh + (положит.); Фенотип: двойная популяция

Адрес проживания: республика Татарстан, г. Зеленодольск, ул. Гоголя, д. 57а, кв. 9

Первая госпитализация в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: 03.09.2020 – 24.09.2020 гг.

Госпитализация №2 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: 25.09.2020 – 09.10.2020 гг.

Госпитализация №3 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: 12.10.2020 – 22.10.2020 гг.

Госпитализация №4 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: 23.10.2020 – 02.11.2020 гг.

Госпитализация №5 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: 03.11.2020 – 17.11.2020 гг.

Госпитализация №6 в НМИЦ онкологии в отделение ДТКМ: 19.11.2020 – 15.12.2020

Госпитализация №7 в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: 17.12.2020 – 28.12.2020

Основной клинический диагноз:

Недифференцированная нейробластома забрюшинного пространства, стадия 4 по INSS (поражение л/у надключичных слева, парааортальных, подвздошных, прямокишечных, костей скелета). Стадия М по INRGSS. Амплификация гена MUC5A; делеция 1p негативная, делеция 11q23 негативная. Группа высокого риска. Биопсия образования забрюшинного пространства от 28.05.2020. ПХТ по протоколу NB 2004 для группы высокого риска с 20.06.20г. Аферез ПСМК от 23.09.20г. Лапаротомия, удаление забрюшинной опухоли справа, резекция правого мочеточника с пластикой, дренирование брюшной полости от 15.10.20г. Частичный ответ. Ауто-ТГСК от 26.11.20г.

Код по МКБ: C48.0

Сопутствующий: Носитель порт системы от 08.07.2020г. ХБП. «Немая почка» справа. ОПН. Гемодиализ (15.06.20, 17.06.20). Дисфункция синусового узла. Цистоуретроскопия, наружное стентирование правого мочеточника. Наружное стентирование левого надпочечника. Наружное дренирование мочевого пузыря от 18.06.20г. Удаление стентов 02.07.20г. Удаление стента мочеточника 22.12.20г.

Анамнез жизни: ребёнок от 2-й беременности, 1 родов, протекала без патологии, роды на 40 нед. 1-я беременность - медикаментозный аборт на 4-й неделе. Масса при рождении 3360 г, закричал сразу, 7/9 баллов по Апгар. К груди приложен в род зале. Психомоторное развитие по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен.

Наследственный анамнез: со стороны матери у бабушки - рак печени, у бабушки - рак матки, хронический пиелонефрит. Со стороны отца: у бабушки - рак простаты.

Анамнез заболевания: С октября 2019г. ребёнка начали беспокоить боли в поясничной области, повышение температуры до фебрильных цифр. По месту жительства проведен электрофорез на правый т/б сустав, а/б терапия с положительным эффектом.

В апреле повторный подъем температуры до фебрильных значений (39С), нарастание симптомов интоксикации, снижение веса на 2 кг. Обратились к врачу по месту жительства, направлены в ДРКБ респ. Татарстан, где проведено дообследование:

РКТ органов брюшной полости с КУ от 25.05.20г: по данным РКТ конгломераты парааортальных, подвздошных и прямокишечных лимфоузлов с кальцинатами и зоной распада (лимфогранулематоз?)

РКТ ОГК с КУ от 27.05.20г: в лёгких, печени и селезёнке достоверно очаговые изменения не выявлены. Увеличенный надключичный узел слева. Конгломераты парааортальных лимфоузлов с зонами распада в забрюшинном пространстве. Аберрантный сосуд вдоль передней поверхности шеи (вероятно венозный).

РКТ головного мозга с КУ от 02.06.20г: РКТ-данные за очаги патологической плотности, патологического накопления контраста в веществе головного мозга на момент исследования не получены.

Биопсия образования забрюшинного пространства от 28.05.20: под общим эндотрахеальным наркозом, после

обработки операционного поля выполнена мини-лапаротомия в правой подвздошной области. В брюшной полости выпота нет, видимые петли кишечника, париетальная брюшина с нормальной розовой серозой. При ревизии выявлено новообразование, расположенное забрюшинно. Образование неправильной формы, близко к хрящевидной плотности. Взято 4 фрагмента размером 0,4-0,7 см, на разрезе в виде «рыбьего мяса». Гемостаз электрокоагуляцией. Ушивание раны послойно. Материал отправлен на гистологическое исследование.

По данным гистологического исследования от 02.06.2020 - рабдомиосаркома.

ИГХ №2623 от 04.06.2020 - опухолевые клетки позитивны на синаптофизин, NSE, негативны на десмин, ЦКР- PAN, ОЛА, миогенин. CD68, индекс Ki67 до 40% - низкодифференцированная нейрогенная опухоль, Grade IV.

Миелограмма от 28.05.20 из 2-х точек: пунктаты костного мозга резко гипоклеточные, мегакарициты не обнаружены.

Миелограмма от 28.05.20 из 3-х точек: Пунктаты костного мозга резко гипоклеточны, полиморфны. Мегакарициты единичные в препарате. При осмотре встречаются остеобласты, остеокласты.

27.05.20г. онкомаркеры: Ферритин – 869,9, АФП – 24,08, бетаХГЧ – менее 0,1, ЛДГ 399, NSE 180

Пересмотр гистологических препаратов в ФГБУ НМИЦ ДОИГ им. Н.Н. Блохина от 17.06.20: нейробластома, крупноклеточный вариант.

Остеосцинтиграфия от 09.06.20: скнтиграфические признаки множественного очагового поражения костей.

Реносцинтиграфия от 09.06.2020: Почки расположено симметрично. Формы и размеры левой почки не изменены, контуры нечеткие. Правая почка уменьшена в объеме, неправильной формы, значительно снижено накопление РФП ее паренхимой. На ангиограммах снижен объем кровотока правой почки. На рентгенограммах: слева незначительное удлинение времени выведения РФП, справа - афункциональный тип кривой.

С начала июня 2020 у ребенка нарастал интоксикационный синдром в виде тошноты, рвоты, олигурии, отеков.

УЗИ почек от 10.06.2020: Левая почка 102x52 мм, форма обычная, паренхима 16/13,5/14 мм. Эхогенность паренхимы умеренно повышена. Дифференциация КМС хорошая. ЧЛС: объем лоханки 5 куб. см, диаметр чашечек до 8,0 мм. Контуры четкие, ровные.

Правая почка 99x48 мм, форма обычная, паренхима 15,0/10,0/12,0 мм. Эхогенность умеренно повышена. Дифференциация КМС хорошая. ЧЛС: пиелокаликоэктазия, объем лоханки 6,4 куб. см, диаметр чашечек 11-18 мм, контуры четкие, ровные. Мочеточник дилатирован в верхней трети 8,7 мм, в средней трети 6,6 мм.

Расположение почек обычное. Осмотрен при объеме мочевого пузыря 12 мл. В нижнем этаже брюшной полости визуализируется анэхогенная свободная жидкость около 20,0 мл.

УЗДГ почек от 16.06.2020: данных за стенозы артерий нет. Повышение индексов резистентности по основным стволам ПА со снижением гемодинамических показателей по основным стволам ПА с обеих сторон.

По назначению нефролога проводилась инфузионная терапия, титрование гипертонического раствора с незначительным улучшением.

15.06.2020, 17.06.2020 - проведены сеансы гемодиализа.

С вечера 17.06.2020 олигурия, нарастание периферических отеков.

18.06.2020 Консилиум в составе зав. отделения нефрологии Поладовой Л.В., зав. отделения урологии Тахаутдинова Ш.К., врача-реаниматолога Дамоева И.В., зав. отделением Осиповой И.В.: решено провести стентирование мочеточников трансуретрально.

18.06.20: наружное стентирование правого, левого мочеточника, дренирование мочевого пузыря. После стентирования 4000 мл мочи за 12 часов.

Ребенок заочно консультирован в НИИ ДОИГ: Учитывая тяжесть состояния ребенка, по жизненным показаниям, рекомендовано начать по месту жительства специальное лечение по протоколу NB-2004, для группы высокого риска.

С 20.06.2020 начата ПХТ согласно протоколу NB 2004 для группы высокого риска.

Блок N5 (1) проведен с 20.06.20 по 24.06.2020:

Винкристин СД= 0,9 мг, дни 1

Цисплатин СД=120 мг, дни 1-4

Этопозид СД= 320 мг, дни 1-4

На фоне стандартной сопроводительной терапии.

В посткурсовом периоде: эметогенный эффект 2-3 степени, гематологическая токсичность до 3 степени. Блок терапии проведен под ежедневным лабораторным мониторингом и контролем диуреза. Биохимические показатели и КЩС на протяжении инфузии были стабильными.

Блок N6 (2) с 10.07.20 по 17.07.2020 на +22 сутки от начала предыдущего курса:

Доза ифосфамида редуцирована на 2/3 (учитывая ОПН в анамнезе и потенциальную уронепротоксичность цитостатика)

Винкристин СД= 2,2 мг, дни 1-8

Дакарбазин СД=750 мг, дни 1-5

Ифосфамид СД= 3750 мг, дни 1-5

Доксорубин СД= 44 мг, дни 6-7

На фоне стандартной сопроводительной терапии.

Переносимость терапии – эметогенный эффект 2-3 степени, гематологическая токсичность до 2 степени. Блок терапии проведён под ежедневным лабораторным мониторингом и контролем диуреза. Биохимические показатели и КЩС на протяжении инфузии были стабильными.

Установка ЦВК –Port 08.07.2020

В динамике отмечалось улучшение самочувствия, купирование симптомов интоксикации, восстановление самостоятельного диуреза, нормализация лабораторных показателей. 02.07.2020 - удалены стенты из мочеточников.

Блок N5 (3) с 14.08.2020 по 18.08.2020:

Винкристин СД=0,9 мг, дни 1

Цисплатин СД=120 мг, дни 1-4

Этопозид СД=320 мг, дни 1-4

На фоне стандартной сопроводительной терапии. Переносимость терапии – эметогенный эффект 1-2 степени, гематологическая токсичность до 4 степени. Трансфузии эр. массы от 26.08.2020, 29.08.2020, тромбоконцентрата от 25.08.2020, 27.08.2020, 30.08.2020 - перенес удовлетворительно.

24.08.2020 на фоне лейкопении 900/мкл, трёхкратный подъём Т до 39 гр., артериальная гипотензия (прокальцитонин от 25.08.2020 – 74,32 мг/дл, С-РБ 22 мг/дл.)

С 24.08.2020 - меропенем, эцидин, вориконазол, Г-КСФ, инфузионная терапия. Бак. Посев крови на стерильность от 25.08.2020 – роста нет. Состояние стабилизировалось в течение 3х дней. При выходе из миелосупрессии – брадиаритмия.

ЭКГ от 27.08.2020: Миграция водителя ритма по предсердиям с единичными синусовыми комплексами, брадиаритмия (75-90 /мин, со снижением ЧСС до 43 в мин). Нормальное положение ЭОС, ЭКГ- признаки дисфункции синусового узла.

Холтер - ЭКГ от 31.08.2020 : за время мониторинга регистрировалась миграция водителя ритма по предсердиям от синусового ритма до предсердного ритма с выраженной нерегулярностью. Во время физической активности- синусовая тахикардия, усреднённая ЧСС составила 67 уд/мин – брадиаритмия.

В последующем состоянии ребёнка стабилизировалось, сердечный ритм восстановился. Последняя стимуляция Г-КСФ от 31.08.2020.

Ребёнок направлен в НИИ ДОнГ для продолжения программного лечения и определения дальнейшей тактики ведения.

03.09.2020 пациент госпитализирован в хирургическое отделение № 2 опухолей торако-абдоминальной локализации « НИИ ДОнГ ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России.

Проведенные исследования:

- **04.09.2020 УЗИ брюшной полости** на свободную жидкость: Нефробласта подвздошной области справа, состояние после ПХТ по м/жительства, оценить динамику не представляется возможным, так как в выписке не указаны размеры первичной опухоли по УЗИ или РКТ, диски с записью не представлены. Незначительные диффузные изменения паренхимы почек, незначительная пиелозктазия справа. Эпизод ОПН в середине июля 2020 (до начала ПХТ) после проведения остеосцинтиграфии) 2 сеанса гемодиализа.
- **Костномозговая пункция из 4-х точек от 22.09.2020:** по данным цитологического исследования опухолевых клеток не найдено.
- **Референс гистологического материала с м/ж от 17.06.20г. №15281/20:** Макроскопическое описание: Готовые препараты стекла 5131-34/20-2 ст., блоки. Микроскопическое описание: Фрагменты злокачественной опухоли из клеток с полиморфными гиперхромными ядрами. Очаги некроза.
- **Для определения гистогенеза опухоли - ИГХ-исследование.**
- **NSE от 04.09.2020 - 13.4 нг/мл**

Проведенное лечение:

Пациент обсужден совместно с зав. отд. 2х/о, д.м.н., Казанцевым А.П., зав.отд. трансплантации костного мозга, к.м.н., Сидоровой Н.В., учитывая сроки от предыдущего курса ПХТ, соматический статус пациента, планируется проведение афереза ПСКК для ВДХТ с последующей Ауто-ТГСК. Учитывая анамнез заболевания (ОПН, ХБП), ифосфамид заменен на циклофосфамид.

Пациент обсужден совместно с врачом-кардиологом, учитывая данные дообследования (ЭХО-КГ, ЭКГ, уровень тропонина) в настоящий момент противопоказаний к проведению ПХТ с включением доксорубина нет.

С 04.09.20г. начат очередной курс ПХТ по протоколу NB 2004 блок N6 (4):

Винкристин 1,5 мг/м², РД=1,2мг, СД=2,4 мг, дни 1,8

Дакарбазин 200 мг/м², РД= 156 мг СД=780 мг, дни 1-5

Циклофосфамид 375 мг/м², РД=293 мг, СД=1465 мг, дни 1-5

Доксорубин 30 мг/м², РД=23 мг, СД= 46 мг, дни 6-7

На фоне стандартной сопроводительной терапии. Перенес удовлетворительно. В посткурсовом периоде отмечалось развитие аплазии кроветворения. Мукозит 1 ст., проводилась терапия флуконазолом 10 мг/кг, с положительным эффектом. Однократно проводилась заместительная трансфузия гемокомпонентов (эр.взвесь).

С 18.09.20г. начата мобилизация ПСК, стимуляция Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг.

22.09.20г. выполнена и постановка бедренного катетера для проведения процедуры ПСКК

23.09.20г. проведен аферез ПСКК, собрано необходимое количество клеточного компонента. TNC-9.91*10⁹ (5.2*10⁸) CD34 – 135.8*10⁶ (7.1*10⁶ на кг).

Бедренный катетер удален, осложнений нет.

Контрольное обследование:

- **Сцинтиграфии с МИБГ от 26.09.20г.:** На сцинтиграммах всего тела определяется неравномерно-повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП) в проекции забрюшинного пространства (без явных очагов). Дополнительно определяются очаги патологической гиперфиксации индикатора в костях таза, проксимальном отделе правой бедренной кости, проксимальном отделе правой большеберцовой кости. В других отделах - без явных патологических изменений. 28.09.2020 Компьютерная томография органов грудной клетки (детство)
- **25.09.2020 Компьютерная томография органов брюшной полости 3-х или 4-х фазная с внутривенным контрастированием (детство).** Пресакрально справа определяется образование неоднородной структуры с включениями кальцинатной плотности размерами 4,0x2,2x2,0 см. Печень, поджелудочная железа, селезенка, почки - без очаговых изменений. Надпочечники не увеличены, убедительных признаков объемных образований не выявлено. Забрюшинно визуализируется несколько л/узлов с включениями кальцинатной плотности размерами до 0,7 см. Легочный рисунок обогащен. Очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не выявлено. Внутригрудные л/узлы не увеличены. Газ,жидкость в плевральных полостях не определяются. Все видимые отделы костей деструктивно изменены. РКТ картина нейрогенной опухоли. Положительная динамика на фоне ПХТ по сравнению с исс. от 25.05.2020г.
- **28.09.2020 Компьютерная томография органов грудной клетки (детство):** Легочный рисунок значительно обогащен и деформирован. На этом фоне очаговые и инфильтративные изменения в легких не определяются. Внутригрудные л/узлы не увеличены. Газ,жидкость в плевральных полостях не выявлены. Визуализируются плевропульмональные и плевродиафрагмальные спайки, подчеркнутость междолевой плевры. Деструктивные изменения всех видимых отделов костей.

С 25.09.20г. начат очередной курс ПХТ по протоколу NB 2004 блок N5 (5):

Винкристин 1,5 мг/м², РД= СД=1,2мг, дни 1

Этопозид 100 мг/м², РД= 78 мг СД=312 мг, дни 1-4

Цисплатин 40 мг/м², РД=31 мг, СД=124 мг, дни 1-4

На фоне стандартной сопроводительной терапии. Перенес удовлетворительно. В посткурсовом периоде отмечалось развитие аплазии кроветворения, в связи с чем проводилась стимуляция Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг.

NSE от 13.10.2020 - 16.41 нг/мл

Лапаротомия, удаление забрюшинной опухоли справа, резекция правого мочеточника с пластикой, дренирование брюшной полости от 15.10.20г.

(Срединная лапаротомия. В проекции бифуркации магистральных сосудов и правых общих подвздошных сосудов (артерии и вены) определяется опухоль желтого цвета овальной формы размером до 4см в длину. Опухоль интимно спаяна с передней стенкой общей подвздошной вены и латеральной стенкой общей

подвздошной артерии. По верхнему краю опухоли проходит правый мочеточник. Пальпаторно в средней трети его определяется опухоль (на этом уровне блок). На первом этапе выделен мочеточник на всем протяжении, в верхней трети отмечено его расширение. Затем выделены НПВ и аорта выше бифуркации. Острым путем мобилизован верхний полюс опухоли, с техническими сложностями опухоль отделена от НПВ и общей подвздошной вены. Отмечено, что стенка вены резко истончена. По передней стенке вены отмечены множественные мелкие дефекты, которые ушиты прошиванием нитью 5.0, незначительно сужение просвета НПВ. Опухоль удалена моноблочно. Вторым этапом выполнена резекция мочеточника на уровне средней трети на протяжении 2см. Из проксимального отдела отмечено поступление мочи. В мочеточник установлен стент (в лоханку и в мочевой пузырь), затем сшиты проксимальный и дистальный концы мочеточника 4 узловыми швами. Установлен дренаж справа в малый таз. Гемостаз сухо. Рана ушита через все слои. Внутривенный шов. Спирт. Асептическая повязка.)

Гистологическое заключение от 27.10.20г. № 27996 / 2: Макроскопическое описание: 1. Фрагмент мочеточника до 0,5 см. 2. Опухолевый узел 2,5x2x2 см, ткань дольчатая, серая, мягкая. Микроскопическое описание: 1. В адвентициальной оболочке мочеточника узел 0,3 см нейробластомы с признаками лечебного патоморфоза 2 степени (пригодно к идентификации 7-10% опухолевых нейробластом разной степени дифференцировки). 2. Нейробластома с признаками лечебного патоморфоза 3 степени (пригодно к идентификации 3-5% опухолевых нейробластом разной степени дифференцировки, остальное - некроз, ксантомные клетки и фиброзная ткань).

Проведенное обследование:

- **26.10.2020** Магнитно-резонансная томография одной анатомической области у детей с внутривенным контрастированием: Патологические объемные образования, участки ишемии и кровоизлияния в веществе и оболочках головного мозга не выявлены. При внутривенном контрастировании участки патологического накопления контрастного препарата не выявляются. Структуры головного мозга развиты правильно. Желудочки мозга не расширены, симметричны, форма их не изменена. Перивентрикулярный отёк не определяется. Признаки нарушения ликворотока не выявлены. Гиральный рисунок без особенностей. Субарахноидальные пространства больших полушарий и мозжечка не расширены. Оболочки головного мозга не утолщены. Периваскулярные пространства Вирхова-Робина расширены. Патологические изменения сосудов головного мозга не выявляются. Дополнительные образования в областях выхода черепно-мозговых нервов не определяются. Придаточные пазухи носа воздушны. Определяется увеличение небные и глоточная миндалины не увеличены. Шейные лимфатические узлы с обеих сторон до 1,5x0,6 см (во фронтальной проекции). Заключение: Патологические объемные образования, участки ишемии и кровоизлияния в головном мозге не выявлены.
- **16.10.2020** Ультразвуковое исследование: В реанимации. Свободной жидкости в брюшной полости и в малом тазу не выявлено. В правой подвздошной области и вокруг правой почки клетчатка (и часть брыжейки?) диффузно отечные, неоднородные с признаками пропитывания. НПВ на всем протяжении деформирована неравномерно сужена до 3мм, просвет картируется, мягкие ткани вокруг нее диффузно отечные. Правая общая подвздошная вена не картируется, на фоне отека окружающих мягких тканей просвет не визуализируется (сдавлена?) и частично экранирована гетерогенным содержимым кишечника. Тромботические массы в просвете НПВ, подвздошных вен не определяются. Наружные подвздошные вены не изменены. Правая почка размерами 86 x 39 x 38 мм, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена, просвет лоханки до 4 мм, при щк кровотока в почке сохранен. Установленный стент на протяжении не визуализируется. Левая почка без особенностей. Мочевой пузырь пустой, в просвете катетер Фолея. Эхокартина послеоперационных изменений мягких тканей.
- **02.11.2020** Ультразвуковое исследование (детство): Увеличенные л/у забрюшинного пространства не выявлены. Свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу не выявлено. Печень квр- 12,4 см, левая доля – 4,6 см - не увеличена, средней эхогенности, однородная, сосудистый рисунок не усилен, контуры ровные. Желчный пузырь – просвет без патологических включений, стенка тонкая. НПВ проходима, признаков тромбоза не выявлено, в дистальных отделах экранирована. Бедренные вены проходимы, спектр кровотока не изменён. Поджелудочная железа 1,1x0,9x1,0 см - эхогенность не нарушена. Селезенка 8,2x3,7 см - не увеличена средней эхогенности, однородная. Почки в типичном, месте правильной формы, дифференцировка сохранена. ЧЛС и мочеточники не расширены. Правая почка 9,6x3,3 см. Левая почка 9,4x4,3 см. В правой почке в верхнюю группу чашечек установлен стент,

дистальный конец определяется в мочевом пузыре. Мочевой пузырь выполнен слабо, стенки тонкие, просвет анэхогенный. Прямая кишка опорожнена. Заключение: Данных за рецидив не выявлено.

С 23.10.20г. начат очередной курс ПХТ по протоколу NB 2004 блок N6 (6) с заменой ифосфамида на циклофосфамид:

Винкристин 1,5 мг/м², РД=1,2мг, СД=2,4 мг, дни 1,8

Дакарбазин 200 мг/м², РД= 156 мг СД=780 мг, дни 1-5

Циклофосфамид 375 мг/м², РД=292 мг, СД=1460 мг, дни 1-5

Доксорубин 30 мг/м², РД=23 мг, СД= 46 мг, дни 6-7

На фоне стандартной сопроводительной терапии. На фоне проведения блока ПХТ у пациента отмечался фебрилитет, в связи с чем проводилась а/б, п/г терапии (цефтазидим, амикацин, флуконазол) с положительной динамикой. Однако на +8 сутки от начала блока отмечается повторная волна лихорадки в связи с чем пациент обсужден совместно с клин. фармакологом, Епифановой Н.Ю., а/б терапия эскалирована - добавлен ванкомицин, с 01.11.20г. цефтазидим заменен на меронем. Посевы гемокультуры на стерильность отрицательны.

В связи с развитием аплазии кроветворения проводилась стимуляция Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг. На фоне проводимой комплексной терапии состояние пациента с положительной динамикой.

Проведенное обследование:

- **09.11.2020** Компьютерная томография органов брюшной полости 3-х или 4-х фазная с внутривенным контрастированием (детство): Состояние после операции: "лапаротомии, удаления забрюшинной опухоли справа, резекции правого мочеточника с пластикой, дренирование брюшной полости" от 15.10.20г. ПХТ. Пресакарально справа сохраняется дополнительное образование неоднородной структуры с кальцинатами, размерами 2,2x1,9, высота прежняя. Парааортально, паракавально, вдоль подвздошных сосудов сохраняются множественные включения с кальцинатами. Печень, почки, селезенка, поджелудочная железа без особенностей. В области надпочечников дополнительных объемных образований не выявлено. В костях на исследованном уровне (в позвонках, в костях таза, в проксимальных частях бедренных костей) отмечаются множественные деструктивные изменения по типу эрозивной деструкции, как и ранее. На отдельных срезах попавших в исследование легочный рисунок обогащен и деформирован. На этом фоне очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. РКТ картина нейрогенной опухоли. По сравнению с исследованием от 25.09.2020г. без динамики.
- **19.11.2020** Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием (детство): ЦВК в просвете правого предсердия. Легочный рисунок обогащен и деформирован. На этом фоне очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Газы и жидкости в плевральных полостях нет. Внутригрудные л/узлы не увеличены. Все видимые отделы костей деструктивно изменены. КТ-признаков прогрессирования не выявлено.
- **03.11.2020** Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей: На сцинтиграммах всего тела определяются низкоинтенсивные очаги патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в области: нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника, костей таза, правой лопатки, бедренных костей, проксимального отдела правой большеберцовой кости. В других отделах - без патологических изменений. Результаты сцинтиграфии с ¹²³I-MIBG свидетельствуют о наличии активной специфической ткани нейрогенной природы в указанных отделах скелета. По сравнению с предыдущим исследованием от 25.09.2020: в указанных костных структурах определяется некоторое усиление аккумуляции РФП. ОФЭКТ/КТ не выполнялась по техническим причинам. Прямая кишка опорожнена. Данных за рецидив не выявлено.
- **Костномозговая пункция из 4-х точек от 16.11.2020:** по данным цитологического исследования опухолевых клеток не найдено.

По данным проведенного обследования (МИБГ сцинтиграфия от 25.09.20г.) отмечается низкоинтенсивное накопление РФП по осевому скелету, однако от 03.11.20г. отмечается некоторое усиление аккумуляции РФП по осевому скелету. Данная ситуация обсуждена совместно с зав.отд. х/о №2, д.м.н. Казанцевым А.П., с.н.с., к.м.н. Рубанской М.В., врачом - радиологом Гойчаровым М.О. (заочно), лечащим врачом Сулеймановой А.М., убедительных данных за появление новых очагов по данным проведенного обследования (МИБГ сцинтиграфия, МСКТ ОГК/ОБП) на текущий момент нет. Принято решение о проведении следующим этапом МИБГ-терапии. Пациенту установлен частичный ответ на проведенную терапию.

В связи с техническими сложностями (отсутствие поставки РФП на территорию РФ), а так же принимая во внимание тайминг терапии, принято решение о проведении следующим этапом ВДХТ с последующей ауто-ТГСК.

Предтрансплантационное обследование:

- 11.11.2020 Консультация врачом-кардиологом Дадашевым А.С.: ЭКГ + ортопроба 10.11.2020: без патологии. Эхо-КГ 10.11.2020: без патологии. I49.5 Дисфункция синусового узла, рекомендовано проведение ТГСК в плановом порядке, контроль ЭКГ + ортопроба – в динамике.
- 16.11.2020 УЗИ мочевого пузыря: Почки в типичном, месте правильной формы, дифференцировка сохранена. ЧЛС и мочеточники не расширены. Правая почка 8,0x2,8 см. Левая почка 8,5x3,9 см. Мочевой пузырь выполнен слабо, стенки тонкие, просвет анэхогенный, в просвете взвесь. Прямая кишка опорожнена.
- 09.11.2020 Сцинтиграфия статическая почек: Относительный почечный кровоток перераспределен: в левую почку поступает 60%, в правую - 40%. ЛЕВАЯ ПОЧКА В паренхиме – артериальный кровоток не изменен, венозный отток замедлен, концентрационная функция снижена незначительно, выведение из паренхимы незначительно замедлено. В ЧЛС – функциональная пиелозктазия, отток из чашечек и лоханки – незначительно замедлен. Отток по мочеточнику – замедлен в средней трети. ПРАВАЯ ПОЧКА (уменьшена в размере, уровень накопления РФП почкой снижен) В паренхиме – артериально-венозный кровоток замедлен, концентрационная функция умеренно снижена, выведение из паренхимы значительно замедлено, РН признаки застоя в паренхиме. В ЧЛС – относительная функциональная пиелозктазия, отток из ЧЛС аритмичный, до умеренной степени замедлен. Отток по мочеточнику – замедлен в средней трети. МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ. Уровень концентрирования РФП в мочевом пузыре за 20 минут исследования незначительно снижен (GB20). При досмотре – В левой почке – нарастающие уростазы в ЧЛС, функциональная каликопиелозктазия, отток из ЧЛС до умеренной степени замедлен. В правой почке – признаки застоя в паренхиме, нарастающие уростазы в ЧЛС, функциональная каликопиелозктазия, отток из ЧЛС до умеренной степени замедлен. Высокий уровень остаточной мочи в мочевом пузыре. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Уровень почечного очищения крови от РФП умеренно снижен (компенсация функции мочевыделительной системы)
- УЗИ мягких тканей от 06.11.2020: Определяется стент в верхней чашечке правой почки и в мочевом пузыре длиной до 5,0 см. Чашки и лоханка не расширены. В мочевом пузыре взвесь не выявлена
- Микробиологический посев мочи от 09.11.2020 – роста нет
- Микробиологический посев крови от 30.10.2020, 31.10.2020 – роста нет
- Микробиологический посев мазка с языка от 30.10.2020 – рост *Rothia mucilaginosa* $1 \cdot 10^2$ /л, рост *Actinomyces oris* $1 \cdot 10^1$ /л
- 16.11.2020 Общий (клинический) анализ крови развернутый Эритроциты $4,13 \cdot 10^{12}$ /л, Тромбоциты $295 \cdot 10^9$ /л Норма: $155 \cdot 10^9$ /л - $366 \cdot 10^9$ /л, Нейтрофилы абс. $2,13 \cdot 10^9$ /л Гемоглобин (HGB) 11,5 г/дл, Лейкоциты $3,91 \cdot 10^9$ /л Норма: $3,70 \cdot 10^9$ /л - $10,10 \cdot 10^9$ /л
- 16.11.2020 Анализ крови биохимический общетерапевтический Креатинин: 30; Лактатдегидрогеназа (ЛДГ): 404; Лактатдегидрогеназа (ЛДГ): 404; Мочевина: 2.7; Билирубин общий: 4.8; Общий белок: 63.8; Аспартатаминотрансфера (АсАТ): 30.9; Алаанинаминотрансфераза (АлАТ): 21.8 Альбумин: 43; Щелочная фосфатаза (ЩФ): 188

По согласованию с зав. отделением ДТКМ Сидоровой Н.В. ребенок госпитализирован в отделение ДТКМ с целью проведения ВДПХТ с последующей Ауто - ТГСК.

Проведен консилиум в составе: зам. директора по научной и образовательной работе НИИ ДОГ, к.м.н. Киргизова К.И., зав. отделением детской трансплантации костного мозга Сидоровой Н.В., врача-трансфузиолога отделения ДТКМ Степанян Н.Г., врачей детских онкологов Шевцов Д.В., Елфимова А.Ю., Костарева И.О.

Консилиум принял решение:

1. Согласно стандарту терапии основного заболевания в соответствии с перечнем заболеваний, при которых показано проведение ТГСК, учитывая группу высокого риска по онкологическому заболеванию, пациенту показано проведение ВДПХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

2. Учитывая стабильный соматический статус, согласно протоколу решено начать кондиционирование в составе: Треосульфат 42 г/м² + Мелфалан 140 мг/м². Дата планируемой ТГСК 26.11.2020 г.

С 20.11.2020. по 25.11.2020. проведен этап кондиционирования по схеме Треосульфат/мелфалан:

Треосульфат 14 г/м²/сутки РД=11 г; СД=33 г с -6 по -4 дни

Мелфалан 140 мг/м²/сутки РД=СД=100 мг -1 день

Аутологичная трансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток выполнена 26.11.2020.; № 9025 (1) 70 мл и 9025 (2) 64 мл. CD34+ 7,1 x 10⁶/мл/кг; TNC 5,2 x 10⁹/мл/кг

Восстановление гемопоэза по лейкоцитарному росту на +12 сутки (08.12.20), по мегакариоцитарному росту на +18 сутки (14.12.20).

Профилактика VOD – урсофальк (с -6 дня по +19 сутки), гепарин 100 ЕД/кг с -6 дня по +15 сутки.

Профилактика герпетической инфекции – валтрекс с +1 дня

Терапия деконтаминации – вориконазол, альфа-нормикс, бисептол.

Трансфузионная зависимость: эритроцитарная взвесь №2 (25.11.20, 03.12.20), тромбоконцентрат № (02.12.20, 04.12.20, 07.12.20).

Стимуляция гемопоэза: Г-КСФ (02.12.20 - 08.12.20) ВВИГ 01.12.20 – 2,5 г в/в за 5 часов, ВВИГ 08.12.20 – 5,0 г в/в за 7 часов

Осложнения:

- Орофарингеальный мукозит 2 степени, одонтогенное абсцедирование десны с -3 суток (23.11.20) по настоящее время (остаточные явления): по передней поверхности верхней десны над 3 зубом слева отмечается инфильтрация с бугорком в центре, белесоватые налеты на буккальных поверхностях слизистых ротовой полости, язык, десны, гиперемия ротоглотки. Выполнены посевы со слизистой ротовой полости: рост нормальной микрофлоры. Проводилась местная терапия антисептическими средствами. С учетом болевого синдрома при глотании проводилась анальгетическая терапия трамадолом в дозе 4 мг/кг/сут (с 02.12.20 по 04.12.20).

- Фебрильная нейтропения с +5 суток (01.12.20) по +11 сутки (08.12.20), подъемы температуры тела до фебрильных значений без озноба и нарушения гемодинамики. Проводилась антимикробная терапия в составе: меропенем 60 мг/кг/сут (с 01.12.20 по 07.12.20), метронидазол 21 мг/кг/сут (с 24.11.20 по 07.12.20), ванкомицин 40 мг/кг/сут (с 02.12.20 по 08.12.20), амикацин 15 мг/кг/сут (с 02.12.20 по 07.12.20). Взятые посевы крови на стерильность: рост м/о не обнаружен. На фоне антимикробной терапии и восстановления гемопоэза фебрильная нейтропения купирована.

- Треосульфат-ассоциированная токсидермия 2 ст с -2 суток (04.11.20) по +19 сутки (14.12.20): Выраженная гиперпигментация кожи в подмышечных и паховых складках, на коже передней поверхности тела и спины, зуд. Получал местную терапию: бепантен, ГКС содержащие мази, антигистаминную терапию.

- Нейтропенический энтероколит 1-2 ст. 01.12.2020. (+5 день) по 08.12.2020 (+12 день) отмечено появление большого количества слизи в стуле, с последующим его разжижением. Живот безболезненный при глубокой пальпации. Купирован на фоне комплексной антибактериальной терапии (Меропенем, Метронидазол, Амикацин), а так же с применением многокомпонентной и симптоматической терапии.

Заключение: 19.11.2020 ребенок был госпитализирован в детское отделение трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, с целью проведения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Кондиционирование проведено по схеме Трео/Мел в полном объеме, на фоне стандартной сопроводительной терапии. 26.11.2020 успешно проведена реинфузия ПСК. Восстановление гемопоэза по лейкоцитарному росту на +12 сутки (08.12.20), по мегакариоцитарному росту на +18 сутки (14.12.20). Из осложнений посттрансплантационного периода у ребенка отмечалось течение нейтропенического энтероколита, орофарингеального мукозита-2 степени, треосульфат-ассоциированной токсидермии 2 ст. На фоне проведенной терапии все осложнения купированы.

На +19 сутки от реинфузии ПСК, состояние пациента тяжелое по основному заболеванию, а также в связи с объемом проведенного лечения, клинически стабильное. Длительно афебрилен, признаки инфекции отсутствуют. Учитывая ранние сроки от реинфузии ПСК, рекомендовано продолжить антимикробную профилактику.

В связи с окончанием этапа терапии, в стабильном состоянии ребенок выписывается из отделения. По согласованию с зав. отд. 2х/о, д.м.н., Казанцевым А.П., ребенок направлен к детскому онкологу в условиях поликлинического отделения НИИ ДООГ (каб. №9) с целью решения вопроса о тактике дальнейшей терапии.

17.12.2020 пациент госпитализирован в х/д №2 для планового удаления стента в мочеточнике.

25.12.2020 Исследование популяции Т-лимфоцитов: CD19+: 0.01; CD19+: 0.33; CD19+CD5+: 0.16; CD3+: 1.42; CD3+: 83.60; CD3+HLA-DR+: 0.40; CD3+HLA-DR+: 28.20; CD3-CD16+: 0.20; CD3-CD16+: 12.00; CD3-CD56+:

0.15; CD3-CD56+: 9.10; CD4+ CD25+: 1.20; CD4+CD3+: 0.19; CD4+CD3+: 13.40; CD8+CD3+: 0.87; CD8+CD3+: 61.40; Лимфоциты абс.: 1.70; Общий процент лимфоцитов: 39.4

25.12.2020 Компьютерная томография органов брюшной полости 3-х или 4-х фазная с внутривенным контрастированием: Пресакарально справа на уровне S1-3 определяется узловое образование в виде тяжа, размерами 3,5x1,6x2,1 см, на уровне S 2 пролабирующее в крестцовое отверстие. Структура его неоднородна за счет наличия кальцинатов. Накопление КВ неравномерное - преимущественно умеренное с наличием локуса активного накопления КВ в передних отделах. Проследить правый мочеточник в тазовом отделе не удалось, в абдоминальном и особенно в прилоханочном отделе расширен до 0,6см и 2,0см соответственно. В остальном - без динамики. Заключение: РКТ картина нейрогенной опухоли. По сравнению с исследованием от 25.09.2020г. без динамики.

28.12.2020 Нейрон-специфическая енолаза: 23.15 нг/мл

22.12.2020 проведено оперативное вмешательство в объеме: Удаление стента правого мочеточника.

Послеоперационный период протекал гладко. Мочевой катетер удалён на 3-и сутки, без особенностей, мочится самостоятельно, мочеиспускание безболезненное. Моча светло-жёлтая.

Пациент выписывается для продолжения терапии по месту жительства на +33 сутки от Ауто-ТГСК.

Состояние при выписке: Состояние средней степени тяжести по основному заболеванию, стабильное. Сознание ясное, на осмотр реагирует адекватно. Кожные покровы бледные, чистые, физиологической окраски. П/о рубец состоятельный, без признаков воспаления. Видимые слизистые влажные, розовые. Периферические л/узлы не увеличены. Сон и аппетит не нарушены. В легких дыхание пуэрильное, проводится по всем полям. Хрипы не выслушиваются. ЧДД - 22 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС - 85 в мин. Живот не вздут, болезненный. Перитонеальные симптомы - отрицательные. Стул и мочеиспускание в норме.

Заключение: Обсуждение совместно с зав. отд. х/о №2, д.м.н. Казанцевым А.П. Пациенту окончено проведение программного лечения по протоколу NB - 2004. На фоне проводимой терапии достигнут частичный ответ. Следующим этапом рекомендовано проведение метронормной терапии по месту жительства по схеме:

Циклофосфан 25 мг/м² ежедневно (в течении 12 мес.).

Темодал 50 мг/м² 1-5 день (каждый 14 день). В течении одного года.

Через 3 мес. от АУТО-ТГСК рекомендовано проведение контрольного обследования с целью определения показаний к проведению иммунотерапии.

В контакте с инфекционными больными не был.

По тяжести состояния ребенку необходим постоянный уход матери.

Матери ребенка выдан листок нетрудоспособности. Явка к врачу по месту жительства 30.12.20г.

Курс лечения завершен, лечение проведено по ОМС.

Рекомендации:

1. Соблюдение лечебно-охранительного режима, диеты. Режим по возрасту.
2. Наблюдение педиатра, детского онколога по месту жительства.
3. Контроль биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, ЛДГ, глюкоза, калий, натрий, СРБ) - 1 раз в неделю.
4. Контроль анализа крови для оценки эндокринологического профиля (АТ-ТПО, Т3, Т4, ТТГ, инсулинозависимый фактор роста, кортизол, СТГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиол и АМГ) - 1 раз в 6 месяцев
5. Начать метронормную терапию по восстановлению показателей гемограммы по схеме: Циклофосфан 25 мг/м² ежедневно (в течении 12 мес.), Темодал 50 мг/м² 1-5 день (каждый 14 день). В течении одного года.
6. Контроль ОАК + лейкоцитарная формула 1 раз в неделю и при интеркуррентных заболеваниях.
7. Контроль крови на сывороточный IgG - 1 раз в месяц. При снижении уровня IgG менее 5г/л заместительная терапия 10% ВВИГ в дозе 0,5 г/кг. в/в кап за 5 часов, зарубежного производства, ввиду их доказанной вирусной безопасности, включая парвовирус В19, который смертельно опасен для

- больных с вторичным иммунодефицитом. Применение Габриглобина, а также иммуноглобулина для внутримышечного введения противопоказано из-за его неэффективности у больного после ТГСК, применение «Пентаглобина» допустимо только при жизненно угрожающих септических состояниях.
8. Контроль общеклинического анализа мочи 1 раз в месяц и при интеркуррентных заболеваниях
 9. Проведение иммунофенотипирования лимфоцитов (краткая В-панель) периферической крови на 60, 90 и 120 сутки от ауто-ТГСК. Результаты должны быть консультированы врачом отделения ДТКМ. Коррекция терапии по результатам исследований.
 10. При снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л, уровня тромбоцитов ниже 20 тыс. в мкл показана заместительная гемокомпонентная терапия ТОЛЬКО облученными компонентами крови из расчета: эр. взвесь 10-15 мл /кг, тромбоконцентрат 40 мл на 10 кг массы тела пациента (клеточность тромбоконцентрата не менее $3,6 \times 10^9/л$)
 11. Продолжить проводимую терапию (минимум до +60 дня):
 - Противомикробная профилактика:
 - Антибактериальная профилактика: Амоксициллин/клавуланат по 500 мг x 2р/сутки или азитромицин 7,5 мг/кг/сутки 3 р/неделю вт-чт-сб (дни вне приема бисептола).
 - Профилактика пневмоцистной пневмонии: Ко-тримоксазол+триметоприм сусп 480 мг (1 таб) x 1 р/сутки пн-ср-пт
 - Противовирусная профилактика: Валацикловир 125 мг x 2 р/сутки
 - Сопроводительная терапия:
 - Обработка слизистых р-ми антисептиков - ежедневно
 - Обработка кожи: увлажняющие и питательные крема – ежедневно
 12. Пожизненно противопоказано применение иммуномодуляторов, иммуностимуляторов, длительные солнечные инсоляции. 11. Контроль НСЕ 1 раз в месяц по показаниям.
 13. При снижении в ПК уровня лейкоцитов менее 1,0 тыс/мкл или гранулоцитов менее 0,5 тыс/мкл более 5 дней – необходима стимуляция лейкопоза препаратами Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг подкожно.
 14. В случае наличия изменений, подозрительных на прогрессию/рецидив основного заболевания, необходимо связаться с консультативным отделением НИИ ДООи ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» через Федеральную телемедицинскую информационную систему ФГБК «ВЦМК «Защита» Минздрава России.
 15. Проведение контрольного обследования через 3 мес. в условиях НКО НИИ ДООиГ с последующей консультацией зав. х/о №2, д.м.н. Казанцевым А.П., для решения вопроса о проведении иммунотерапии:
 - Проведение УЗИ брюшной полости и органов малого таза (ориентировочно 15-16.02.21г)
 - Проведение МЙБГ- сцинтиграфии (ориентировочно 18-19.02.21г)
 - КТ ОГК и ОБП с в/в к/у (ориентировочно 15-16.02.21г)
 - ЭКГ, ЭХО-КГ
 - ОАК, БХ, гемостаз, госпитальный скрининг, НСЕ

Лечащий врач
 Зав. хирургическим отделением № 2, д.м.н.
 Главный врач НИИ ДООиГ

Сулейманова А.М.
 Казанцев А.П.
 Муфтахова Г.М.



(Handwritten signature)
 ДИРЕКТОР
 НИИ детской онкологии
 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
(Handwritten signature)