

ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ
Морозовская Детская Городская Клиническая Больница



119049, Москва, 4й-Добрынинский пер., д. 1
Тел. (+7 495) 959-88-01 доб. 5809
E-mail: tkm@morozdskb.ru

Отделение трансплантации костного мозга и
гемопэтических стволовых клеток

Концентрация такролимуса от 25.08.22: 11,9 нг/мл.
ОАМ: вариант нормы

Проведенное лечение:

Инфузионная терапия

Иммуносупрессивная терапия - микофенолата мофетил, програф, метипред, ведолизумаб, буденофальк, джакви

Антибактериальная терапия – азитромицин, тациллин, амикацин, ципрофлоксацин, линезолид, зиннат, альфа-нормикс, меронем, метронидазол

Противогрибковая терапия - вифенд

Противовирусная терапия - валацикловир

Сопроводительная терапия - урсодезоксихолевая к-та, микроэлементы, омепразол, антиэметики, гидроксизин, нифедипин, фолиевая кислота

Противовоспалительная терапия - салофальк

Профилактика пневмоцистной пневмонии - ко-тримоксазол

Трансфузии тромбоконцентрата, эрвзвеси

ВВИГ

Стимуляция лейкопоза - ГКСФ, тромбопоза – Энплейт.

Трансплантация фекальной микробиоты

Нутритивная поддержка – смесь Пептамен Джуниор, парентеральное питание

Терапия надпочечниковой недостаточности – кортеф

На фоне терапии состояние с положительной динамикой, клиника РТПХ купирована.

30.09.22 утром появились жалобы на острую боль в спине.

В ОАК: лейкоциты - $27 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты - $3,52 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин - 113 г/л, тромбоциты - $10 \times 10^9/\text{л}$, бласты (абс.) - $11,61 \times 10^9/\text{л}$.

Миелограмма от 30.09.2022 – бластоз 95,2%. Данные морфо-цитохимического исследования свидетельствуют в пользу острого лимфобластного лейкоза с вакуолизацией (ОЛЛ L1-L2 вариант по ФАБ классификации).

Имунофенотипирование костного мозга от 30.09.22: исследуемая область бластов 95% с иммунофенотипом $\text{суtCD79a+CD19+ CD10+ CD20-CD34+HLA-DR+ CD38+CD58- CD45+}$.

Констатирован рецидив заболевания.

Незамедлительно начата инфузия $3000 \text{ мл}/\text{м}^2$, дексаметазон с постепенным увеличением дозы до $6 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, профилактика синдрома острого лизиса опухоли - аллопуринол.

На фоне этой терапии отмечается прогрессия заболевания.

В ОАК от 4.10.2022: Лейкоциты $130 \times 10^9/\text{л}$. Со «сдерживающей» целью проведена химиотерапия по программе COG XV Total (в/в введено циклофосфамид $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ и этопозид $300 \text{ мг}/\text{м}^2$).

5.10.20222 проведено заседание врачебной комиссии № 111. Ребенку присвоен паллиативный статус. Выписывается из отделения.

Состояние при выписке: состояние тяжелое. Периодически подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Сознание ясное. Негативно реагирует на осмотр, раздражителен. Кожные покровы бледные, петехиальная сыпь по всему телу. Видимые слизистые влажные, бледные. Тургор мягких тканей удовлетворительный. Язык влажный. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, громкие, ритмичные. Гемодинамика стабильная. Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Стул регулярный. Мочевыделение свободное, безболезненное, с тенденцией к задержке.

Матери ребенка выдана справка об освобождении от работы № _____, с 20.08.2022 по 11.10.2022.

обсуждена коллегиально с заведующей отделения Хачатрян Л.А. и зам. глав. Врача Мяковой Н.В., принято решение следующим этапом терапии провести курс иммунотерапии анти CD22 моноклональным антителом - инотузумабом озогамацином (Везролла).

С 10.09.21 - курсе иммунотерапии инотузумабом-озогамацином, проведена терапия в рамках 1-х суток - 0,8 мг/м², в рамках 8-ых (17.09.21) - 0,5 мг/м².

От введения препарата в рамках 15-ых суток 24.09.21 решено было воздержаться ввиду течения вероятного септического процесса, введение Инотузумаба 0,5 мг/м² проведено 27.09.21.

По результатам контрольной КМП после курса терапии инотузумаба зарегистрирована 2-я клинико-гематологическая (MRD-негативная) ремиссия от 04.10.21.

Единственной куративной опцией является проведение ТГСК, учитывая отсутствие совместимого родственного донора, проводился поиск неродственного донора.

Дальнейшая тактика терапии обсуждена совместно с координатором протокола "ОЛЛ-РЕЦ-МБ-2016" Дьяконовой Ю.Ю., профессором Мяковой Н.В., принято решение о проведении специфической терапии 6-меркаптопурином.

06.10.21 - люмбальная пункция интратекальным введением триплета (метотрексат 12 мг, цитозар 30 мг, дексаметазон 2 мг).

С 06.10.21 начата специфическая терапия 6-меркаптопурином в дозе 50% от 50 мг/м².

Далее продолжена консолидирующая терапия.

8.12.2021 госпитализирован в отделение ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ ДЗМ. Проведено обследование, подтверждена ремиссия заболевания. Проведена ВК от 17.12.2021. Ребенку показано проведение аллогенной ТГСК.

В качестве донора выбран гаплоидентичный отец ребенка.

Кондиционирование с 21.12.2021 по 27.12.2021 - флударабин 150 мг/м², тресульфат 42 г/м², этопозид 60 мг/кг, ритуксимаб 375 мг/м².

28.12.2021 выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). Перелито пациенту 6,7 x 10⁶/кг по CD34+. Профилактика РТПХ: такролимус, микрофеноловая кислота с +1 дня, циклофосфан на дни +3,+4.

Приживление трансплантата на день +21.

Статус заболевания на день +30: Миелограмма - ремиссия. Химеризм - CD3+ - 10,48 %, CD19+ 12,34 %, CD34+ - 15,26 %, общий химеризм - 0,65 %. MRD - 0%

С дня +55 развитие геморрагического колита, заподозрена кишечная РТПХ 4 ст. При обследовании выявлен клостридиальный токсин. Проводилась терапия тациллин, амикацин, ванкомицин, каспофунгин, метронидазол. На фоне терапии положительная динамика в виде сокращения частоты стула и купирования гемоколита. С дня +61 клостридиальный токсин отрицательный. Вирусологический мониторинг - вирусы кишечной группы не обнаружены. Бакпосев стула - роста нет. Однако сохранился жидкий стул. Ситуация была расценена как течение

кишечной РТПХ, проводилась терапия: метилпреднизолон, такролимус, ведолизумаб. Вследствие течения РТПХ и проводимой терапии стал трансфузионно-зависимым: проводились трансфузии облученной эрвзвеси и тромбоконцентрата; требовал стимуляции гранулоцитопоза препаратами Г-КСФ. На фоне терапии положительной динамики не отмечалось. В стуле определялись клостридии А и В (несмотря на ванкомицин и метронидазол).

Клиническая ситуация была расценена как течение рефрактерной клостридиальной инфекции. 27.05.2022 (день +150 после ТГСК) выполнена трансплантация фекальной микробиоты. В день +7 после ТФМ стул приобрел кашицеобразный характер. Анализ кала на клостридиальный токсин был отрицательный.

С дня +163 течение кожной РТПХ (overlap-синдром). Терапия: обработка топическими стероидами, метипред, руксолитиниб, микрофенолата мофетил, такролимус. На фоне терапии медленная положительная динамика. С дня +224 появление диареи. Клостридиальные токсины были отрицательные. При вирусологическом исследовании стула методом ПЦР - вирусы не обнаружены. В терапию были добавлены буденофальк, салофальк. В день +230 выполнена диагностическая колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия с поэтажной биопсией. Заключение морфологического исследования: Хронический (неатрофический) поверхностный слабовыраженный неактивный гастрит. Реактивные изменения в слизистой оболочке толстой кишки. Признаков воспалительных изменений не выявлено.

Настоящая госпитализация для продолжения лечения.

Состояние при поступлении: общее состояние ребенка тяжелое, стабильное. Жалобы на жидкий стул. Сознание ясное. На осмотр реагирует негативно. Аппетит удовлетворительный. Кожные покровы бледные. Тургор мягких тканей удовлетворительный. Периферические лимфоузлы мелкие, безболезненные. Тоны сердца ясные, ритмичные. Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не увеличены. Стул - диарея. Мочиспускание свободное, безболезненное.

Обследование:

Общий анализ крови от 20.08.22: лейкоциты - 1,4 x 10⁹/л, эритроциты - 2,84 x 10¹²/л; гемоглобин - 98 г/л, тромбоциты - 8 x 10⁹/л.

Биохимический анализ крови от 20.08.22: альбумин - 36,6 г/л, мочевины - 3,02 ммоль/л, креатинин - 28,7 мкмоль/л, билирубин общий - 26,6 мкмоль/л, АЛТ - 28,4 Ед/л, АСТ - 14,7 Ед/л, ЛДГ - 210 Ед/л, ГГТ - 31 Ед/л.

ПЦР (кровь) от 22.08.22: ЭБВ, ЦМВ, ВПГ 6 типа не обнаружены

Рекомендации:

1. Госпитализация в отделение паллиативной помощи МДГКБ ДЗМ.
2. Контроль ОАК и биохимического анализа крови 1 раз в 3 дня.
3. Продолжить антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, противовирусную и противогрибковую профилактику.
4. При фебрилитете: метамизол натрия (анальгин) 0,4 мл в/в струйно + НПВС (нимесулид, парацетамол).
5. Анальгетическая терапия - в случае появления болевого синдрома первой линией терапии служат НПВС. Можно применять ибупрофен в дозе 10 мг/кг x 4 р/д или парацетамол в дозе 15 мг/кг x 4 р/д (дозы для перорального приема).
6. При неэффективности – назначение трамадола в сочетании с НПВС (максимальная суточная доза трамадола 8 мг/кг).
7. При неэффективности НПВС и трамадола назначение морфина гидрохлорида в стартовой дозе 0,1 мг/кг x 4 р/сут (строго каждые 6 часов) подкожно, при необходимости повышение дозы до 0,1 мг/кг x 6 р/сут (строго каждые 4 часа) подкожно. Доза при прорывных болях 10-20% от суточной дозы, вводится по требованию.
8. Необходимая доза морфина гидрохлорида пересчитывается ежедневно путем суммации базовой дозы и дозы, введенной на прорывные боли.
9. При подборе необходимой дозы парентерального морфина гидрохлорида возможен переход на трансдермальную систему с фентанилом или морфина сульфат пролонгированного действия в таблетках или капсулах.
10. Переход на морфина сульфат пролонгированного действия в таблетках или капсулах: суточная доза морфина гидрохлорида, вводимая п/к, умножается на 3, полученная суточная доза дается за 2 приема. Таблетки нельзя ломать! Капсулы морфина сульфата можно открывать и смешивать с не горячим питьем/едой.
11. Переход на трансдермальную систему с фентанилом: 2-х ступенчатый перерасчет.
12. Необходимо перевести дозу подкожно вводимого морфина гидрохлорида на дозу перорального морфина сульфата (умножить суточную дозу на 3). Так, если пациент получает 40 мг морфина гидрохлорида в сутки подкожно, то суточная доза перорального морфина сульфата составит $40 \times 3 = 120$ мг р.о.
13. Полученная доза перорального морфина сульфата делится на 3, что составит необходимую дозу (размер) пластыря. Доза округляется в большую сторону до имеющейся в наличии трансдермальной системы. Трансдермальная система наклеивается на 72 часа, пластырь резать нельзя. В первые 18 часов после наклеивания 1-й трансдермальной системы продолжается плановое обезболивание морфина гидрохлоридом короткого действия подкожно.
14. Дозы анальгетиков могут прогрессивно увеличиваться, зависят от потребностей ребенка и ограничены только жизнеугрожающими побочными эффектами препаратов!
15. Применение тримеперидина в случае хронического обезболивания у детей противопоказано в связи с нейротоксичностью его метаболитов!
16. В случае возникновения тошноты/рвоты на фоне назначения трамадола показан плановый прием антагонистов серотониновых 5-НТ3-рецепторов (ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 часов р.о.)
17. При начале терапии морфина гидрохлоридом показано плановое назначение слабительных препаратов (пикосульфат натрия, лактулоза или другие в возрастных дозировках)
18. Постановка мочевого катетера длительного стояния при развитии острой задержки мочи.
19. Использование кислородного концентратора по показаниям
20. Трансфузии эрвзеси при Нв ниже 80 г/л, тромбоконтрат – при нарастании геморрагического синдрома и при уровне тромбоцитов 20×10^9 /л и ниже.
21. Химиотерапия по программе COG XV Total по согласованию с врачом-детским онкологом. Условия проведения химиотерапии: лейкоциты выше 5×10^9 /л, гемоглобин выше 80 г/л, отсутствие признаков инфекционного процесса
22. Рассмотреть вопрос о продолжении поддерживающей терапии:
 - Флуконазол 150 мг x 1 р/д внутрь
 - Ко-тримоксазол 480 мг x 1 р/д 3 р/нед внутрь
 - Ацикловир 250 мг 3 р/д внутрь
 - Цефтриаксон 2000 мг x 1 р/д в/в
 - Амикацин 400 мг x 1 р/д в/в
 - Урсодезоксихолевая кислота 250 мг внутрь на ночь

Врач

Б. М. Курманов

Зав. отделением, к.м.н.

Г. О. Бронин

