



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

№

Москва
ВЫПИСНОЙ ЭПИКРИЗ
ИЗ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ № 2024/5697

Ф.И.О.: ЧИЖИЧЕНКО АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ

Дата рождения: 2014 (возраст 9 лет)

Адрес регистрации: Российская Федерация, Приморский край, г. Находка,
проживания: Российская Федерация, Приморский край, г. Находка

Находится на лечении в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России:

- в отделении Стационар кратковременного лечения с 12.10.2023 по 29.03.2024
- в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 с 29.03.2024 по 02.07.2024
- в отделении реанимации и интенсивной терапии с 02.07.2024 по 12.08.2024.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:

ОСНОВНОЙ: Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (гомозиготная мутация в гене IL2RG, с.555 C>G). (D81.1).

Первичное неприживление трансплантата после 2х алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора (матери) - июнь, август 2021г.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови от 9/10 совместимого неродственного донора 24.10.2021. (Z94.8).

Осложнения:

Тяжелый вторичный В-клеточный иммунодефицит после третьей алло-ТГСК и ИСТ. D84.8

Гипогаммаглобулинемия. D80.7

Выраженная хроническая РТПХ с поражением кожи, слизистых глаз и ротовой полости, легких, печени, кишечника. D89.8

Тяжелый иммунный полисерозит (гидроторакс, массивный гидроперикард). I32

Гипофункция трансплантата.

Двустороннее поражение легких смешанного генеза (РТПХ, COVID19, RSV). J12.1

Гастроэнтероколит смешанного генеза (РТПХ, Stenotrophomonas maltophilia, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans). K52. Перистомальный дерматит.

Гепатит неуточненного генеза (РТПХ, инфекционный, токсический, вторичный гемохроматоз). (K71.0)

Тяжелая хроническая белково-энергетическая недостаточность. (E44)

ПОН: дыхательная, печеночная, почечная.

Тяжелая гипокоагуляция. Выраженный геморрагический синдром.

Вторичное помутнение роговицы. (H17) Мадароз. (H02)

OU - хориоретинальные рубцы (перенесенный ЦМВ-ретинит) (H31.0)

Токсическая лекарственная нейромиопатия. (G92)

Симптоматическая эпилепсия. (G40.2)

Дефицит витамина Д. E55

Манипуляции:

Однопросветный PICC-line - 17.10.2023.

Пункция и дренирование перикарда - 02.07.2024.

Оперативное вмешательство:

Лапаротомия, ревизия брюшной полости, ушивание дефекта толстой кишки, висцеролиз, илеостомия
03.07.2024.

Группа крови реципиента после ТГСК:

Группа крови, резус принадлежность, фенотип системы Резус (Rh: G, c, E, e), Келл 1 (Kell1). Антитела антиэритроцитарные аллоиммунные (скрининг); (непрямая проба Кумбса (НПК), аутоантитела/аллоантитела к эритроцитам, тепловые агглютинины (13-10-2023)

Группа крови: Группа А (II)

Резус принадлежность: отрицательный

Определение фенотипа системы Резус: С(-)с(+) $E(-)e(+)$

Определение группы крови по системе Kell: отрицательный

Определение иммунных антиэритроцитарных антител в крови (непрямая проба Кумбса, тепловые агглютинины): Отрицательный

Анамнез жизни:

Ребенок от 3 беременности, 3 оперативных родов на сроке 39 нед. Течение беременности: на фоне периодического повышения артериального давления. Вес при рождении 2420 г. Рост 51 см. Закричал сразу. К груди приложен сразу. БЦЖ-М, гепатит В - проведены в роддоме. Естественное вскармливание до 6 лет. Профилактические прививки: по индивидуальному плану; после ТГСК Превенар (V1-V3).

Аллергоанамнез:

со слов мамы, не отягощен.

Семейный анамнез:

- по онкологическим заболеваниям не отягощен.
- по иммунологическим заболеваниям: ПИД у брата (2010 г.р.), умер.

Анамнез заболевания:

С раннего возраста рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции. В 2017г. - гепатолиенальный синдром, анемия гипохромная средней степени тяжести.

Впервые диагноз: ПИД, неуточненный заподозрен в 2017г.

На основании проведенного обследования в ФГБУ РДКБ МЗ России был установлен диагноз: ТКИН (мутация IL2RG в гомозиготном состоянии, нуклеотидная замена с.555 СG). О

Первоначально от проведения алло-ТГСК мама пациента отказалась.

В течение последних лет находился в клинике Хадасса (Израиль) по самостоятельному обращению матери и поддержки благотворительных фондов. Цель госпитализации - проведение ТКМ. После повторных алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора (матери) - июнь, август 2021г. приживления трансплантата не зафиксировано.

24.10.2021г. проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови от 9/10 совместимого неродственного донора.

Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием:

1. Острой РТПХ, с переходом в хроническую с поражением кожи, слизистых глаз, кишечника, тяжелого иммунного полисерозита (гидроторакс, гидроперикард, асцит) - проводились неоднократные курсы пульс-терапии ГКС 5 мг/кг/с в/в, терапия руксолитинибом, сиролимусом, с парциальным эффектом.
2. Множественных инфекционных осложнений (аденовиремия, ЦМВ-виремия, двусторонний ЦМВ-ретинит, бактериальные инфекции) - проводилась противовирусная терапия ганцикловиром в/в и ИВВ, эскалация а/б терапии.
3. Симптоматической эпилепсии: дебют заболевания в 2021 году - проводилась противосудорожная терапия леветирацетамом, последний приступ - в мае 2023 года.

При нахождении в амбулаторных условиях по месту жительства на фоне редукции ИСТ отмечалась отрицательная динамика со стороны РТПХ и иммунного полисерозита.

Проведена ТМК с врачами-гематологами НМИЦ ДГОИ им Дм.Рогачева, рекомендована госпитализация в НМИЦ ДГОИ им. Дм.Рогачева для проведения обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Первичная госпитализация в НМИЦ ДГОИ им. Дм.Рогачева с 12.10.2023 по настоящее время непрерывная.

Динамика состояния в отделении СКЛ с 12.10.2023 по 16.11.2023:

Тяжесть состояния при поступлении обусловлена множественными посттрансплантационными осложнениями:

1. выраженная хроническая РТПХ:

- кожная форма по типу сухости и множественной интенсивной пигментированной сыпи

- поражение слизистых:

а) глаза по типу хронического кератоконъюнктивита и множественных язв роговицы, 18.10.2023 осмотрен офтальмологом: OS - хронический кератоконъюнктивит (хроническая РТПХ 3ст.), язвы роговицы, вторичное помутнение роговицы, мадароз, OU - хориоретинальные рубцы (перенесенный ЦМВ-ретинит) - рекомендована терапия в оба глаза - корнерегель, в левый глаз - дексаметазон;

б) ротовая полость по типу множественных лейкоплакий

- суставы (коленные) по типу контрактур - диф диагноз с контрактурами после ОРИТ?

- легкие (?)

- кишечная форма в стадии медикаментозной ремиссии

2. выраженный полисерозит (иммунный) - гидроторакс, гидроперикард, асцит:

- по данным МСКТ грудной клетки от 13.10.2023 двусторонний осумкованный гидроторакс с наличием свободного воздуха, толщиной до 22 мм справа и до 8 мм слева; гидроперикард толщиной до 23 мм.

- по данным ЭХО-КГ от 14.10.2023 признаки большого количества жидкости в полости перикарда без признаков тампонады: на базальном уровне по нижней стенке левого желудочка 6 мм, по латеральной до 11 мм, по свободной стенке правого желудочка до 8 мм; на среднем уровне по латеральной стенке левого желудочка и выходному тракту правого желудочка до 15 мм.

- УЗИ органов брюшной полости от 17.10.2023: УЗ признаки небольшого количества свободной жидкости в брюшной полости

- УЗИ плевральных полостей от 20.10.2023: в правой плевральной полости умеренное количество свободной жидкости объемом до 11 мл, в левой плевральной полости небольшое количество свободной жидкости

Проводилась коррекция ИСТ и диуретической терапии:

- с 13.10.2023 инициирована терапия ГКС (преднизолон per os) 1 мг/кг/с

- доза джакави эскалирована до 10 мг/м²/с

- продолжена терапия сиролимусом

- эскалирована доза верошпирона

На фоне проводимой коррекции достигнут парциальный положительный эффект в виде:

- тенденции к уменьшению интенсивности пигментированной сыпи (площадь поражения прежняя)

- уменьшения степени выраженности лейкоплакий на слизистой ротовой полости

- положительной динамики со стороны кератоконъюнктивита - уменьшение светобоязни и инъектированности конъюнктивы

- уменьшения степени выраженности полисерозита

- уменьшения лабораторных признаков иммунного воспаления: Интерлейкин-6: 116,8-66,85 (норма 1,5-7) пг/мл.

3. По данным ИФТ ПК от 17.10.2023 - тяжелый В-клеточный иммунодефицит, высокий уровень цитотоксических лимфоцитов:

Лимфоциты: 8,43 (2,00-2,70) 10⁶/мл CD3 (Т-лимфоциты): 7,757 (1,40-2,00) 10⁶/мл CD3/4 (Т-хелперы): 1,753 (0,70-1,10) 10⁶/мл CD3/8 (Т-цитотокс.): 4,313 (0,60-0,90) 10⁶/мл CD19 (В-лимфоциты): 0,017 (0,30-0,50) 10⁶/мл CD16+56+ (NK-клетки): 0,632 10⁶/мл CD3/CD16+56 (NKT): 3,019 10⁶/мл - на фоне течения выраженной хронической РТПХ и проводимой комбинированной ИСТ нуждался в продолжении антимикробной профилактики (бисептол, валвир, позаконазол, сумамед), заместительной терапии ВВИГ.

4. На фоне терапии ГКС аппетит восстановился, появилась тенденция к улучшению нутритивного статуса.

5. Симптоматическая эпилепсия без клинических проявлений, по данным ЭЭГ бодрствования от 08.11.2023: в структуре замедления регистрируются частые эпилептиформные комплексы различной

морфологии ("спайк-волна", "полиспайк-волна", "острая-медленная волна"), генерализации эпилептиформной активности, паттернов эпилептических приступов в записи не выявлено.

6. Носитель колостомы - перистомальный дерматит умеренно выраженный.

7. По данным МСКТ грудной клетки от 09.11.2023 участки консолидации в S6 справа, вероятнее всего воспалительного генеза, субсегментарный участок фиброза с тракционными бронхоэктазами в верхней доле справа - проводилась заместительная терапия ВВИГ, системная антимикробная терапия (сульцеф, микамин), с эффектом.

10.11.2023 - диагностическая бронхофиброскопия, при комплексном исследовании БАЛ значимых патогенов не выявлено.

Динамика состояния в отделении СКЛ с 17.11.2023 по 18.12.2023:

1. Сохранялась положительная динамика со стороны кожной формы РТПХ и видимых слизистых в виде снижения интенсивности пигментированной сыпи, уменьшения степени выраженности лейкоплакий на слизистой ротовой полости, уменьшения светобоязни и инъектированности конъюнктивы, увеличения амплитуды движений в коленных суставах, редукции полисерозита (гидроторакса, гидроперикарда и асцита), исчезновения одышки, аускультативная картина в легких множественных крепитирующих хрипов сохранялась.

В связи с тенденцией к положительной динамике со стороны РТПХ проведена коррекция ИС-терапии:
- инициирована редукция дозы ГКС,
- с 21.11.2023 - курс ЭКФ с интервалом 2 р/нед.

2. На фоне редукции дозы ГКС появилась клиника гастроэнтероколита - проводился дифф диагноз между активацией кишечной формы РТПХ и инфекционным генезом энтероколита.

Проводилась терапия:

- заместительная терапия ВВИГ 10г
- а/б терапия: сульцеф, метрогил в/в, альфа-нормикс
- противогрибковая терапия: микамин в/в
- эскалация дозы калия форте per os до 6 табл/с
- эскалация дозы ГКС до 0.6 мг/кг/с и перевод на в/в

На фоне терапии достигнут парциальный положительный эффект.

3. ИФТ ПК от 04.12.2023 - сохранялся тяжелый В-клеточный иммунодефицит, высокий уровень цитотоксических лимфоцитов:

Лимфоциты (LYM): $6.1 (2.00-2.70) 10^6/мл$ CD3+ Lym (T-cells): $5.91 (1.40-2.00) 10^6/мл$ CD3+CD4+ Lym: $1.21 (0.70-1.10) 10^6/мл$ CD3+CD8+ Lym: $4.07 (0.60-0.90) 10^6/мл$ CD19+ Lym (B-cells): $0.01 (0.30-0.50) 10^6/мл$ CD3-CD16+CD56+ Lym (NK-cells): $0.17 (0.096-1.33) 10^6/мл$ CD3+CD16+CD56+ Lym (T-NK-cells): $1.64 10^6/мл$.

4. Активация ЦМВ-виремии:

- (21-11-2023) CMV: 208 копий/мл
- (27-11-2023) CMV: 581 копий/мл - с 28.11.2023 смена противовирусной терапии на ганцикловир 10 мг/кг/с, с эффектом
- (12-12-2023) CMV: 19 копий/мл

5. Гепатит легкой степени лабораторной активности, с выраженным холестаазом (токсический, иммунный?, вторичный гемохроматоз) без тенденции к усугублению, от 14.12.2023: АлАТ 101 (0-37) Ед/л, АсАТ 86 (0-44) Ед/л, ГГТ 455 (0-31) Ед/л, ЩФ 382 (0-300) Ед/л - проводилась комбинированная гепатопротекторная терапия (урсофальк, гептрал), терапия спазмолитиками (тримедат).

6. Симптоматическая эпилепсия без клинических проявлений - в связи с сохранением эпилептиформной активности по данным ЭЭГ и недостаточной концентрацией препарата в сыворотке крови после консультации невролога проведена эскалация дозы противосудорожной терапии (кепра).

7. Со стороны очагового поражения легких: на фоне проводимой антимикробной терапии достигнута положительная динамика в виде исчезновения признаков ДН, нивелирования участка инфильтрации в S6 правого легкого по данным МСКТ грудной клетки от 23.11.2023; двусторонний гидроторакс и гидроперикард сохранялись, субсегментарный участок фиброза с тракционными бронхоэктазами в верхней доле справа без динамики.

Динамика состояния в отделении СКЛ с 19.12.2023 по 27.12.2023:

1. Функция трансплантата удовлетворительная.
2. На фоне проводимой комбинированной ИСТ отмечалась разнонаправленная динамика со стороны хронической РТПХ:
 - выраженная положительная динамика со стороны кожной формы РТПХ и слизистых ротовой полости
 - КТ-признаки улучшения пневматизации обоих легких, аускультативная картина сухих хрипов в нижних отделах легких сохранялась, признаков ДН не отмечалось
 - сохранялась клиника тяжелого энтероколита (водянистая диарея до 650 мл/с), возможно, смешанного генеза (кишечная форма РТПХ, NOROVIRUS) - нуждался в проведении ИТ с коррекцией электролитных нарушенийВ связи с подозрением на преимущественно иммунный генез гастроэнтероколита с 19.12.2023 проведена коррекция ИСТ:
 - инициирована терапия моноклональными антителами с селективным воздействием на слизистую кишечника: Энтививо 160 мг в/в с интервалом 1 р/2 нед №2, далее - 1 р/мес
 - инициирована терапия топическими стероидами: Буденофальк (капс. 3 мг) 3 мг x 3 р/с per os.
3. Лабораторные показатели гепатита легкой степени активности с выраженным холестаазом сохранялись, от 25.12.2023: АлАТ 93.1 (0-37) Ед/л, АсАТ 84.8 (0-44) Ед/л, ГГТ 708 (0-31) Ед/л, ЩФ 420 (0-300) Ед/л - проводился диф диагноз между печеночной формой РТПХ, токсическим гепатитом и вторичным гемохроматозом.
4. В связи с разрешением ЦМВ-виремии с 20.12.2023 возобновлена противовирусная терапия валвиром per os.

Динамика состояния в отделении СКЛ с 28.12.2023 по 29.03.2024:

1. Функция трансплантата с тенденцией к снижению функции эритроидного ростка и нарастанию ретикулоцитоза: Гемоглобин: 102-92 г/л, Средний объем эритроцита: 108 фл, Ретикулоциты: 5-13%, Ретикулоциты: $0.3652 (0.03-0.09) 10^{12}/л$.
Прямая проба Кумбса от 12.01.2024: Единичные агглютинаты в структуре геля - не исключалось подострое течение аутоиммунной гемолитической анемии.
 2. На фоне проводимой ИСТ сохранялась дальнейшая положительная динамика со стороны выраженной хронической РТПХ:
 - кожная форма: снижение интенсивности пигментированной сыпи
 - поражение ротовой полости по типу множественных лейкоплакий в динамике менее выраженное
 - после добавления буденофалька и Энтививо появилась тенденция к снижению лабораторных показателей гепатита, от 15.01.2024: АлАТ 87 (0-37) Ед/л, АсАТ 54 (0-44) Ед/л, Билирубин прямой: 5.8 (0-5) мкмоль/л, ГГТ 395 (0-31) Ед/л; тенденция к нормализации консистенции стула и редукции объема
 - воспалительная активность в анализах крови и потребность в коррекции гипокалиемии снизилась: С-реактивный белок (СРБ): 25.6 (0-5) мг/л, интерлейкин-6: 37.38 (0-7) пг/мл
 3. В начале января 2024 - эпизод ОРВИ, усугубление аускультативной картины в легких, повторная отрицательная динамика со стороны иммунного полисерозита.
Терапия:
 - к диуретической терапии добавлен фуросемид
 - заместительная терапия ВВИГ 1г/кгДостигнута положительная динамика, а/б терапия продолжена в прежнем объеме (сульцеф).
- 16.01.2024 - диагностическая бронхоскопия:
 - макроскопическая картина: двусторонний бронхит I степени интенсивности
 - из выделенных патогенов при комплексном исследовании БАЛ: **COVID-19, RSV**Терапия:
 - с 18.01.2024 по 29.01.2024 - противовирусная терапия: ремдесивир №10
 - с 19.01.2024 - заместительная терапия иммуноглобулинами, специфичными к RS-вирусу: паливизумаб (синагис) 15 мг/кг в/м - первые 3 введения с интервалом 1 р/2 нед; далее - 1 р/мес.По данным контрольной МСКТ ОГК от 13.03.2024 достигнута положительная динамика.

4. Реактивация ЦМВ-вирусии, от 16.01.2024 до 529 копий/мл - с 18.01.2024 по 12.02.2024 проводилась противовирусная терапия ганцикловиром в/в, с эффектом.

5. Со стороны выраженной хронической РТПХ.

В связи с отсутствием полного контроля над течением иммунных осложнений и повторным появлением высокой воспалительной активности в анализах крови - проведена коррекция ИСТ:

- с 18.01.2024 - инициирован курс терапии тоцилизумаб 8 мг/кг с интервалом 1 р/2 нед, итого № 3 введения, 15.03.2024 - последнее введение

- с 18.01.2024 в связи с течением иммунного бронхолита - инициирована ФАМ триада: ингаляционная терапия с пульмикортом по 0.25 мкг х2 р/с, азитромицин ежедневно, этаклуст 4 мг/с

- продолжена ИСТ ГКС (солу-медрол) 0.6 мг/кг/с, джакави 10 мг/м2/с, энтивиро 10 мг/кг с интервалом 1 р/мес

- с 27.01.2024 - сиролимус отменен

На фоне коррекции ИСТ:

- сохранялась дальнейшая тенденция к уменьшению выраженности пигментированной сыпи

- со стороны хронического кератоконъюнктивита и слизистых ротовой полости без значимой динамики

- периодические эпизоды усугубления энтероколита смешанного генеза (РТПХ + инфекционный: Ного, АдV) связывали с погрешностями в диете и усугублением инфекционного процесса

ФГДС и колоноскопия от 25.01.2024:

- макроскопическая картина: Кандидозный эзофагит III степени. Распространенный неатрофический гастрит. Диффузный колит. Сигмостома. Язва сигмовидной кишки (в дистальном отделе, в области формирования сигмостомы ткани рыхлые, отечные, контактно ранимые, язвенный дефект, занимающий 1/2 окружности кишки, глубиной 2-3 мм, покрыт налетом фибрина.

- гистологическое заключение биоптата желудка и слизистой кмшечника: минимально выраженный хронический неактивный гастрит. Хронический умеренно выраженный неактивный колит.

В связи с течением кандидозного эзофагита доза микамина эскалирована до 4 мг/кг/с.

6. Стоматит, фарингит, эзофагит смешанного генеза (HSV I, II типа; Candida albicans) несмотря на эскалацию дозы микамина:

- по данным ФГДС от 30.01.2024 - многочисленные эрозии и язвы пищевода

- в мазке со слизистой ротовой полости, в биоптатах желудка и смывах с пищевода: HSV I, II типа и Candida albicans

Терапия:

- с 31.01.2024 по 25.03.2024 - амбизом 3 мг/кг

- с 08.02.2024 - ганцикловир заменен на валвир per os,

- с 13.02.2024 - валвир заменен на ацикловир в/в 1000 мг/м2/с,

- с 13.02.2024 - смена а/б терапии на цефепим + ципрофлоксацин.

По данным ФГДС от 05.03.2024 достигнута положительная динамика в виде эпителизации язвенных дефектов пищевода:

- с 21.03.2024 ацикловир в/в заменен на валвир per os,

- с 26.03.2024 возобновлена противогрибковая терапия микамином 4 мг/кг/с.

7. С середины февраля 2024г. - усугубление диарейного синдрома, появление эпизодов гемоколита.

Из выделенных патогенов из кала: положительный PCR-Norovirus, Klebsiella pneumoniae 10*4 КОЕ/мл ESBL (S - меронем, S- завицефта).

Проводилась терапия:

- повторные курсы ВВИГ: Привиджен по 10г

- заместительные трансфузии эритромаасы (13.02.2024, 18.02.2024, 28.02.2024, 17.03.2024)

- заместительные трансфузии тромбоконцентрата - с 29.02.2024 ежедневно

- гемостатическая терапия: транексам, СЗП

- в связи с нарастанием воспалительной активности (СРБ) в анализах крови - эскалирована а/б терапия На фоне проводимой терапии достигнут парциальный положительный эффект.

8. В связи с невозможностью исключить подострое течение аутоиммунной гемолитической анемии: анемия, ретикулоцитоз 34 промилле, прямая проба Кумбса: единичные агглютинаты в структуре геля; а также в качестве терапии хронической РТПХ:

- с 22.02.2024 по 14.03.2024 проведен курс ИСТ: ритуксимаб 375 мг/м² с интервалом 1 р/нед, итого №4 введения.

9. На фоне усугубления инфекционных осложнений:

- с 28.02.2024 появилась повторная отрицательная динамика со стороны иммунного полисерозита (гидроторакс, гидроперикард) - эскалация диуретической терапии,
- усугубление эмоциональных нарушений - инициирована терапия золофт

10. При попытке дезэскалировать а/б терапию - с 28.03.2024 отрицательная динамика в состоянии: нарастание ДН (SpO₂ 80%), усугубление диарейного синдрома, отрицательная динамика со стороны гемоколита, появление интенсивного абдоминального болевого синдрома, выраженных электролитных (гипокалиемия, гипонатриемия) и метаболических (ацидоз) нарушений, тяжелой гипопроотеинемии; усугубление гипофункции эритроидного и тромбоцитарного ростка трансплантата, появление выраженного кожного геморрагического синдрома, увеличение потребности в заместительных трансфузиях тромбоконцентрата и эритроцитарной массы.

- УЗИ ОБП и МСКТ ОГП с к/у от 29.03.2024 - выраженные воспалительные изменения кишечника, гипоплазия селезенки, кальцинаты печени, неоднородная структура паренхимы печени
- Рентгенография брюшной полости (29-03-2024): свободного газа под куполом диафрагмы нет

Учитывая комплекс иммунных и инфекционных осложнений (сепсис), появление тяжелых электролитных нарушений с 29.03.2024 дальнейшее лечение пациента продолжено в отделении ТГСК2.

Динамика состояния в отделении ТГСК2 с 29.03.2024 по 26.04.2024:

1. Со стороны двустороннего поражения легких смешанного генеза (РТПХ, COVID-19, RSV):

При поступлении: выраженная одышка, кашель, снижение сатурации до 80%, потребность в дотации кислорода через носовые канюли со скоростью потока 2-3 л/мин.

Терапия:

- заместительная терапия ВВИГ по 5г/нед
- 11.04.2024 - терапия иммуноглобулинами, специфичными к RS-вирусу: синегис 15 мг/кг в/м
- **09.04.2024 - терапия моноклональными антителами к COVID-19: Evusheld 300 мг в/в кап**
- стимуляция диуреза - верошприрон 37.5 мг + фуросемид по 7 мг x2 р/с

По данным МСКТ ОГК от 20.04.2024 - нивелирование большинства перибронхиальных очагов в обоих легких, сохраняется группа перибронхиальных очагов в S3 справа, цилиндрические бронхоэктазы в S1-S3 правого легкого, в просветах бронхов на уровне S3 - патологическое содержимое, осумкованная жидкость в правой плевральной полости толщиной до 20 мм, слева до 7 мм (без динамики), в полости перикарда свободная жидкость толщиной до 24 мм (ранее 17 мм).

2. Со стороны гастроэнтероколита смешанного генеза (РТПХ, Stenotrophomonas maltophilia, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans):

При поступлении в отделение ТГСК2: обильная водянистая диарея, диапетезные кишечные кровотечения, выраженный перистомальный дерматит и воспалительные изменения кожи в местах стекания кала из колостомы (левая подвздошная область и левое бедро); эпизодов фебрилитета не отмечалось.

Терапия:

- для поддержания более высокого уровня тромбоцитов нуждался в ежедневных трансфузиях тромбоконцентрата
 - заместительной терапии эритроцитарной массой
 - проведении анальгетической терапии трамадолом 5 мг/кг/с в/в
 - проведении ПЭП с целью профилактики усугубления нутритивного дефицита
 - коррекции тяжелых электролитных нарушений (гипокалиемии, гипонатриемии) и гипоальбуминемии
 - с учетом выделенных патогенов из кала с 08.04.2024 инициирована а/б терапия: завицефта, тигацил, левофлоксацин; продолжена терапия селеницином
- На фоне проводимой терапии появился постепенный положительный эффект.

3. В связи с течением хронической РТПХ продолжена ИСТ:

- РКС: солу-медрол 0.6 мг/кг/с
- Буденофальк (капс. 3 мг), 6 мг/с per os
- Джакави 10-7.5 мг/м²/с
- ингаляционная терапия с пульмикортом по 0.25 мкг x2 р/с

- 26.04.2024 выполнено очередное введение Энтивио 10 мг/кг в/в

4. На фоне течения инфекционных осложнений отмечалась:

- тяжелая трехростковая гипофункция трансплантата - 06.04.2024 и 08.04.2024 нуждался в стимуляции лейкопоэза Г-ГКС (Зарсио по 10 мг/кг/с в/в), для поддержания более высокого уровня тромбоцитов при кишечных кровотечениях - в ежедневных трансфузиях тромбоконцентрата; эритроцитной массы № 2; в связи с нарастанием ретикулоцитоза до 10% и положительной пробой Кумбса (1+) не исключалось подострое течение аутоиммунной гемолитической анемии

- отрицательная динамика со стороны гидроперикарда - проводилась комбинированная диуретическая терапия: верошпирон 37.5 мг/с, фуросемид 1 мг/кг/с

- в связи с усугублением эмоциональных нарушений инициирована терапия рисполептом, с эффектом

5. Со стороны симптоматической эпилепсии без отрицательной динамики, клинических проявлений не отмечалось - согласно рекомендациям невролога продолжена противосудорожная терапия: фэйкомпа 2 мг/с, кеппра по 100 мг x 2 р/с per os.

На фоне проводимой терапии достигнута:

- постепенная положительная динамика со стороны энтероколита в виде исчезновения эпизодов кишечного кровотечения, редукции диарейного синдрома, исчезновения потребности в коррекции гипонатриемии; потребность в коррекции гипокалиемии и гипопропротеинемии сохранялась; в связи с восстановлением аппетита с 26.04.2024 ПЭП отменено

- уменьшению степени выраженности перистомального дерматита

- улучшения со стороны двустороннего поражения легких смешанного генеза (РТПХ, RS, COVID-19-инфекция) в виде исчезновения кашля, потребности в дотации кислорода. Одышка с участием вспомогательной мускулатуры сохранялась, вероятно, в связи с нарастанием гидроперикарда

- уменьшения эмоциональных нарушений

Динамика состояния в отделении ТГСК2 с 27.04.2024 по 20.05.2024:

1. Хроническая РТПХ: кожа, слизистые глаз, ротовой полости, легкие, печень, кишечник - на фоне комбинированной ИСТ (ГКС 0.6 мг/кг=10 мг/с, Джакави, Буденофальк 6 мг/с, Энтивио с интервалом 1 р/мес - в стадии медикаментозной стабилизации.

2. Поражение легких смешанного генеза (РТПХ, RSV, COVID19) - на фоне комбинированной терапии катаральных явлений не отмечалось, аускультативная картина исчезновения хрипов в легких, уменьшения одышки, восстановления сатурации до 99%.

- 15.05.24 выполнено очередное введение Синагис 200 мг в/м

- с учетом риска инвазивного микоза продолжена противогрибковая терапия микамином

3. Тяжелый В-клеточный иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия - нуждался в регулярной заместительной терапии ВВИГ (Привиджен) по 5г.

4. Гастроэнтероколит смешанного генеза (РТПХ, Stenotrophomonas maltophilia, Klebsiella pneumoniae, Candida albicans) - на фоне комбинированной а/б терапии с учетом выделенных патогенов из кала (завицефта, тигацил, левофлоксацин) и заместительной терапии ВВИГ достигнута выраженная положительная динамика в виде редукции объема и улучшения консистенции стула, отсутствия эпизодов кишечного кровотечения, тенденции к разрешению перистомального и перианального дерматита и самостоятельному закрытию колостомы, исчезновения воспалительной активности в анализах крови (СРВ).

5. Эмоциональные нарушения менее выраженные на фоне комбинации: рисполепт + дулоксента с 06.05.2024.

6. Симптоматическая эпилепсия - на фоне противосудорожной терапии (кепра, фэйкомпа) клинических эпи-эпизодов не отмечалось.

7. Иммунный полисерозит: массивный гидроперикард, риск тампонады, гидроторакс осумкованный справа без динамики:

КТ ОГК от 20.04.24: жидкость в полости перикарда толщиной до 24 мм (от 13.03.2024 - 17 мм)

Терапия:

- эскалация диуретической терапии (верошпирон 62.5 мг/с + фуросемид 1.75 мг/кг)

- с 13.05.24 по 15.05.24 - пульс-терапия ГКС 10/кг (№3)

По данным Эхо КГ (17-05-2024) без значимой динамики: Сердце окружено большим количеством жидкости. В положении лежа на спине больше сепарация на среднем уровне левого желудочка: по нижней стенке 19 мм, по латеральной стенке левого желудочка до 21 мм, максимальная дистанция от верхушки 25 мм. Камеры не коллабируют. УЗИ-признаков тампонады нет. Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена. Клапаны не изменены.

17.05.2024 пациент консультирован кардиологом А.А.Лапцевич, кардиохирургом НЦЗД, к.мн В.В.Минаевым: в связи с массивным перикардальным выпотом, риском развития тампонады сердца, отсутствием положительной динамики от пульс-терапии ГКС и эскалации диуретической терапии - рассматривался вопрос о проведении пункции/дренирования полости перикарда. Пункция перикарда не проведена в связи с усугублением соматического статуса пациента.

Динамика состояния в отделении ТГСК2 с 19.05.2024 02.07.2024 после проведенного пульс-терапии ГКС:

1. Функция трансплантата с быстрой тенденцией к усугублению функции тромбоцитарного роста и появлением трансфузионной зависимости от тромбоконцентрата.

2. Иммунный полисерозит: гидроторакс осумкованный справа - без динамики, массивный гидроперикард - с некоторой положительной динамикой: ЭХО от 03.06.2024 - в положении лежа на спине больше сепарация на среднем уровне левого желудочка: по нижней стенке 12 мм, по латеральной стенке левого желудочка до 15 мм. За правым желудочком сепарация 13 мм. Максимальная дистанция от верхушки 15-17 мм; кардиоферменты нормализовались.

С учетом выраженной гипокоагуляции и положительной динамикой со стороны гидроперикарда от пункции перикарда принято решение воздержаться.

Продолжена комбинированная диуретическая терапия: верошпирон 62.5 мг/с, фуросемид 1.5 мг/кг/с.

3. КТ ОГК, ОБП от 25.05.2024:

- ОГК: появление мелких перибронхиальных очагов в верхней доле левого легкого в динамике от 18.05.2024, в остальном - без динамики; бронхоэктазы в верхней доле справа без динамики, осумкованный двусторонний гидроторакс, гидроперикард; кальцинаты в проекции коронарных артерий и брахиоцефальной вены слева.

- ОБП: выраженные воспалительные изменения ЖКТ и кожи вокруг колостомы; гипоплазия и кальциноз селезенки, диффузные изменения костей, кальцинаты печени, многочисленные гиперваскулярные очаги в печени - регенераторные узлы? гемангиомы? - рекомендовано МРТ.

4. Хроническая РТПХ:

- кожа, слизистые глаз, ротовая полость - в стадии стабилизации

- подозрение на реактивацию кишечной (водянистая диарея, с 25.05.2024 - реактивация эпизодов кишечного кровотечения) и печеночной формы РТПХ (нарастание гипербилирубинемии: ОБ/ПБ от 27.04.2024 - 26.3/12.4 мкмоль/л, от 19.05.24 - 76.4/41.3 мкм/л, от 03.06.2024 - до 238/139 мкмоль/л)

- появление выраженной гипокоагуляции - с 29.05.2024 инициирована терапия протромплексом, СЗП, криопреципитатом

Проводился диф. диагноз с отрицательной динамикой со стороны инфекционного статуса.

ИСТ:

- с 22.05.2024 - эскалация дозы Джакави до 10 мг/м²=7.5 мг/с

- с 27.05.2024 - возобновлена терапия Сиrolimusом 0.2 мг/с ежедневно

- продолжена терапия: ГКС 0.6/кг, Буденофальк 6 мг/с, 24.05.2024 - Энтивиио 10 мг/кг/с

Для исключения лекарственной токсичности:

- с 24.05.2024 по 01.06.2024 - пауза в терапии тигацилом

- с 31.05.2024 - микамин заменен на эраксис

- доза дулоксенты редуцирована до 1 табл/с

- инициирована гепатопротекторная терапия: гептрал в/в, урсофальк

Несмотря на редукцию гепатотоксичных препаратов эффекта не достигнуто.

5. На фоне деэскалации а/б терапии, регулярных трансфузий СЗП, криопреципитата и тромбоконцентрата появилась отрицательная динамика со стороны ДН, иммунного полисерозита и гастроэнтероколита смешанного генеза:

- потребность в дотации кислорода через носовые канюли
- усиление потребности в коррекции электролитных нарушений и гипопроteinемии
- потребность в коррекции метаболического ацидоза 4% содой в/в микроструйно

Терапия:

- с учетом выделенных патогенов возобновлена а/б терапия: с 02.06.2024 - тигацил, с 07.06.2024 - амикацин; продолжена терапия завицефтой (*Klebsiella pneumoniae* Carbar) и левофлоксацином (*Stenotrophomonas maltophilia*)
- с учетом риска инвазивного микоза с 11.06.2024 эраксис заменен на амбизом 3 мг/кг/с в/в

В связи с прогрессией ДН (отек легких? РДС?) и появлением с 28.06.2024 непрерывного кишечного кровотечения из колостомы с 02.07.2024 для дальнейшего лечения пациент переведен в ОРИТ.

Динамика состояния и терапия в отделении ОРИТ с 02.07.2024 по 12.08.2024:

1. В связи с усугублением ДН - **02.07.2024 переведен на ИВЛ** в жестких параметрах за счет высокого пикового давления, при комплексном исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа:

- **Candida albicans: 10*3 КОЕ/мл**

- *Platelia Aspergillus* (галактоманновый Ag): ОТР~0.26

CMV: отрицательный, ННВ-6: 2320 копий/мл, EBV: отрицательный, PCR-Adenovirus: отрицательный

- **PCR-RSV: положительный**

2. Массивный гидроперикард: по данным рентгенограммы органов грудной клетки - значительное расширение размеров сердца, УЗИ - значительное количество жидкости в полости перикарда.

02.07.2024 выполнена пункция и дренирование перикарда катетером Certofx 14G на глубину 10 см

- при аспирации одномоментно получено 152 мл серозной жидкости

- при комплексном исследовании жидкости перикарда патогены abs

3. Выраженная диарея, массивное кровотечение из колостомы сохранились.

Продолжена терапия:

1. Антибактериальная: Завицефта, Метрогил, Кубицин, Тигацил, Колистин

2. Противогрибковая: Эраксис

3. Противовирусная: Ацикловир 250 мг/м² в/в x2 p/c

4. ИСТ - пульс-терапия ГК: Солу-Медрол 5 мг/кг/с в/в, с 02.07.2024 по 04.07.2024, с быстрой редукцией дозы, с 12.07.2024 - 0.66 мг/кг/с: 5 мг в/в x2 p/c

5. Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия

- частичное парентеральное питание

- коррекция электролитных нарушений, гипопроteinемии и показателей гомеостаза

- диуретическая: Фуросемид 1% в/в микроструйно до 10 мг/кг/с

- симпатомиметическая: Норадrenalин 0.2% 0,2 мкг/кг/мин в/в микроструйно

- противосудорожная: Кеппра 30 мг/кг/с в/в; Файкомпа (табл. 2 мг), 2 мг x 1 p/c per os

- антисекреторная: Омепразол 20 мг в/в x2 p/c

- гемостатическая: Транексам планово, Октаплекс - по показаниям

- трансфузионная: Эр. масса A(II) Rh-, Тр. масса облученная A(II) Rh- x2 p/c, Криопреципитат A(II) Rh-

- седация/обезболивание: Пропофол 1% 4 мг/кг/час в/в, Промедол 2% 0.1 мг/кг/ч в/в, Мидазолам 0.5% 0,2 мг/кг/час в/в микроструйно

- заместительная терапия вит К: Викасол 0,7 мл в/в x2 p/нед

03.07.2024 выполнена колоноскопия: эндоскоп введен через колостомическое отверстие на передней брюшной стенке, при отмывании сгустков в большом количестве выявлена несостоятельность колостомы с выраженной кровоточивостью; в связи с чем принято решение перейти к хирургическому лечению.

03.07.2024 - оперативное вмешательство: Лапаротомия, ревизия брюшной полости, ушивание дефекта толстой кишки, висцеролиз, илеостомия.

Ход операции: иссечение мягких тканей в области отверстия сигмостомы, в ходе операции отмечалось выраженное диффузное кровотечение из мягких тканей, расслоение и разрывы кожи при незначительной тракции за края послеоперационной раны; гемостаз биполярной коагуляцией с техническими трудностями. В левом латеральном канале выраженный спаечный процесс, висцеролиз, визуализированы культя сигмовидной кишки, активно кровоточащие при контакте, с нарушенным кровоснабжением серозно-мышечного футляра. В связи с профузным кровотечением, выраженностью спаечного процесса, изменениями мягких тканей - формирование сигмостомы признано технически невозможным, культя ушита двурядным швом, рана брюшной стенки тампонируется с использованием гемостатической губки, гемостаз достигнут, углы раны сведены кожными узловыми швами.

Доступ по Волковичу-Дьяконову. Из спаечного процесса выделен купол слепой кишки, илеоцекальный угол, при разделении спаек поступление серозного экссудата до 500 мл, эвакуирован. Выведена двуствольная илеостомия, ушит дефект толстой кишки, сформированный при висцеролизе. Сведены углы раны отдельными узловыми швами. Гемостаз тампонированием полости раны достигнут. Кровопотеря 600 мл.

07.07.2024 на фоне самопроизвольного увеличения кожного дефекта брюшной стенки в области закрытия сигмостомы слева и двуствольной илеостомы справа в раннем послеоперационном периоде - в дне раны билатерально, в области дефектов мягких тканей - появились перфорации толстой кишки.

Из выделенных патогенов при микробиологическом исследовании (посев) раневого отделяемого (18-07-2024): *Candida albicans*: 10*2 КОЕ/мл, *Enterococcus faecium*: 10*2 КОЕ/мл

Учитывая тяжелый соматический статус пациента: нутритивный дефицит, выраженную гипокоагуляцию, полиорганную недостаточность на фоне множественных иммунных и инфекционных осложнений в позднем посттрансплантационном периоде после повторной аллогенной ТГСК; особенности оперативного вмешательства (выраженное диффузное кровотечение из мягких тканей, расслоение и разрывы кожи даже при незначительной тракции за края послеоперационной раны, технические трудности гемостаза биполярной коагуляцией); высокий риск возникновения жизнеугрожающих кровотечений с интраоперационным летальным исходом - 10.07.2024 консилиумом врачей в составе заместителя главного врача, д.м.н. Н.В.Мяковой, заведующего отделом хирургии, д.м.н. Д.Г.Ахаладзе, зав. отделения ТГСК2 Д.Н.Балашова, ио зав. ОРИТ С.А.Задириева, лечащего врача И.П.Шипицыной - проведение хирургического лечения в объеме релапаротомии, ревизии послеоперационных ран, ушивания дефектов/резекции толстой кишки признано невозможным; рекомендовано продолжить консервативное лечение послеоперационных осложнений.

Динамика состояния в ОРИТ:

1. Сохранялась гипофункция эритроидного и тромбоцитарного ростка трансплантата, с учетом рецидивирующих кровотечений из п/о раны - для поддержания высокого уровня тромбоцитов нуждался в ежедневных трансфузиях тромбоконцентрата 2 р/с, частых трансфузиях эритроцитной массы; функция лейкоцитарного ростка оставалась удовлетворительной.

2. Исследование иммунореактивности лимфоцитов периферической крови от 11.07.2024 - тенденция к усугублению, появление **тяжелого комбинированного иммунодефицита:**
CD3 (Т-лимфоциты): 0.343 (1.40-2.00) 10⁶/мл, CD3/4 (Т-хелперы): 0.089 (0.70-1.10) 10⁶/мл, CD3/8 (Т-цитотокс.): 0.198 (0.60-0.90) 10⁶/мл, CD19 (В-лимфоциты): 0.0 (0.30-0.50) 10⁶/мл.

3. Иммунный полисерозит: гидроторакс осумкованный справа, массивный гидроперикард - несмотря на проведенный курс пульс-терапии ГКС - сохранялась перикардическая потребность в аспирации жидкости из перикарда, при микробиологическом исследовании жидкости - патогены не выявлены.

4. Поражение легких смешанного генеза (РТПХ, RSV, *Candida albicans*, CMV) - нуждался в проведении ИВЛ в относительно жестких параметрах за счет высокого пикового давления (параметры ИВЛ прежние), аускультативно в легких жесткое дыхание, проводится по всем полям, с ослаблением по нижне-боковым и задним отделам, хрипы единичные, проводного характера, сатурация стабильная.

- продолжена терапия RS-вирусной инфекции специфичными иммуноглобулинами: Синагис по 250 мг в/м, с интервалом 1 р/мес, 07.08.2024 - последнее введение
- регулярная заместительная терапия ВВИГ 1 р/нед: Привиджен по 5-10 г в/в,
- с учетом риска инвазивного микоза, согласно чувствительности (*Candida* из БАЛ, чувствительная только к амфотерицину) - с 05.07.2024 проведена смена противогрибковой терапии на Амбизом 3 мг/кг/с, с 10.07.2024 - в ежедневном режиме

– в связи с обнаружением CMV в БАЛ (1296 копий/мл), риском ЦМВ-пневмонии – с 08.08.2024 возобновлена противовирусная терапия ганцикловиром 5 мг/кг/с в/в.

Рентгенография грудной клетки (1 проекция) (передвижн.) от 05.08.2024: сохраняется усиление легочного рисунка в нижних отделах обеих легких за счет сосудистого компонента, без заметной динамики от 30.07.2024г.

5. Энтероколит смешанного генеза (РТПХ, Candida albicans, Enterococcus faecium) – несмотря на комбинированную антимикробную терапию с учетом выделенных патогенов из кала и заместительную терапию ВВИГ появилась тенденция к усугублению диарейного синдрома (обильная водянистая диарея), в связи с чем проведена коррекция ИСТ:

- 08.07.2024, 15.07.2024, 22.07.2024 проведен курс терапии Инфликсимабом 10 мг/кг/с. без эффекта
- с 31.07.2024 возобновлен курс терапии моноклональными антителами, с селективным воздействием на слизистую кишечника с интервалом 1 р/неделю: Энтививо 10 мг/кг в/в, 06.08.2024 – последнее введение
- с 23.07.2024 инициирована клеточная терапия Мезенхимальными стволовыми клетками от альтернативного неродственного донора в дозе 30×10^6 /кг с интервалом 1 р/неделю, итого №3 введения
- с учетом риска усугубления инфекционных осложнений от повторных курсов пульс-терапии ГКС принято решение воздержаться, продолжена терапия ГКС в дозе 0.6 мг/кг/с: Солу-Медрол 5 мг в/в х2 р/с

На фоне коррекции ИСТ появилась тенденция к редукции диарейного синдрома, водянистый характер диареи сохранялся.

6. Динамика со стороны кожного дефекта брюшной стенки в области закрытия сигмостомы слева и двустольной илеостомы справа и перфораций толстой кишки на фоне ежедневной смены повязок с антисептиками - в дне раны билатерально дефекты тонкой кишки, с положительной динамикой за счет появления рубцовой ткани в области дна раны, с отрицательной динамикой за счет формирования дополнительных наружных кишечных свищей; дефекты кожи и мышц передней брюшной стенки слева 20x35 см, справа 20x15 см.

Учитывая тяжелый соматический статус пациента и состояние кожи - хирургически закрыть дефекты передней брюшной стенки не представлялось возможным.

Из выделенных патогенов при микробиологическом исследовании мазка из раны от 04.08.2024:

Staphylococcus epidermidis 10^3 КОЕ/мл
Staphylococcus haemolyticus 10^3 КОЕ/мл
Candida albicans 10^4 КОЕ/м
Enterococcus faecium 10^4 КОЕ/мл

- Ванкомицин S
- Имипенем R
- Линезолид S
- Тейкопланин S

7. На фоне ежедневных трансфузий СЗП 1 р/с показатели гемостаза улучшились, от 11.08.2024: Протромбин по Квику: 62 [%]; МНО: 1.4; ПВ: 16.7 [сек]; АЧТВ: 36.6 (25.1-36.5) сек; QFA Фибриноген: 4.05 (2-3.93) г/л

8. Постепенная тенденция к усугублению лабораторных показателей гепатита неуточненного генеза (РТПХ? токсический, инфекционный, гематохроматоз?) сохранялась - с 08.08.2024 возобновлена гепатопротекторная терапия: Самеликс 400 мг/с в/в, в б/х анализе крови от 11.08.2024: Билирубин общий: 510.3 мкмоль/л, Билирубин прямой 388.8 мкмоль/л, АЛАТ 183 Ед/л, АсАТ 217 Ед/л.

9. Появилась тенденция к усугублению показателей азотемии, от 11.08.2024: Мочевина (в крови): 8.2 (2,5-6) ммоль/л, Креатинин (в крови): 47.3 (0-65) мкмоль/л, Цистатин С: 1.01 (0.62-1.11) мг/л.

Нуждается в продолжении интенсивной терапии в условиях ОРИТ.

Лечащий врач



Шипицына И.П.