



ФГБУ «НМИЦ
Минздрава России»
ГЛАВНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКС КТ
Санкт-Петербург

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова"
Минздрава России

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д.2, тел. 660-37-06 (контакт-центр), тел. 660-37-03 (платные услуги)

Отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №1 (КПК)

ВЫПИСНОЙ ЭПИКРИЗ

ФИО пациента: Оноприенко Ольга Сергеевна

Дата рождения: 25.01.1987, возраст пациента: 36 лет

Адрес пациента: Россия, 350900, обл. Краснодарский, г. Краснодар

№ истории болезни: 3150/С2023 планово

Даты поступления и выписки: 01.02.2023 — 21.02.2023

Отделения, на которых проходил лечение в данную госпитализацию: ОнкоГем№1

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:

Основной: С91.0 Острый В - лимфобластный лейкоз, NOS 10.10.2018 г.

I клинико - гематологическая ремиссия 28.11.2018 г. Персистенция MRD (FCM) 2018 - 2019 г.

I ранний рецидив 26.11.2021 г., кариотип 46, XX, der(9)t(1;19)(q23;p13)[8]/46XX[12], PCR E2A-PBX1 t(1;19)

II клинико - гематологическая ремиссия, MRD - негативная (FCM, PCR E2A-PBX1 t(1;19) 01/22, 02/22, 03/22

Аллогенная гаплоидентичная родственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток 31.03.2022

Сохранение CR MRD (FC, PCR) - negative 04/22, 07/22, 09/22, 11/22, 02/23

Осложнения:

Нозокомиальная полисегментарная двусторонняя пневмония, вероятный (EORTS/MSG) инвазивный микоз легких

24.12.2021, частичный ответ 17.01.2022, 10.02.2022. Полный ответ 11.03.2022, 26.04.2022

Лекарственно (ванкомицин) - индуцированный ангионевротический отек 3 ст. СТСАЕ 5.0 13.04.2022

Severe grade cGVHD (NIH criteria) 02/2023:

хрРТПХ кожи (score 1), стабилизация

хрРТПХ рта (score 2), стабилизация 01.02.23, частичный ответ (score 1) 21.02.23

хрРТПХ глаз (score 2), стабилизация 01.02.23, частичный ответ (score 1) 21.02.23

хрРТПХ гениталий (score 2), стабилизация (score 2) 21.02.23

хрРТПХ легких (score 2), 01.02.23, прогрессия (score 3) 10.02.23

Сопутствующие заболевания:

- Подвывих первого шейного позвонка 10.2018 г. (I ст.)

- Ателестезы С3, С4 позвонков I ст. с 10.2018 г.

- Хронический эндометриоз, неоднократное эндоскопическое удаление эндометриоидных узлов с 2014 г.

- Недостаточность кардии I ст. 21.09.2021 г.

- Катаральный дистальный эзофагит I ст. 21.09.2021 г.

- Эритематозная гастропатия I ст. 21.09.2021 г.

- Дуоденогастральный рефлюкс 21.09.2021 г. I ст.

- Генитальный эндометриоз 3 ст. с 2011 г. (точная дата начала неизвестна), состояние после лапароскопии (№5) от 2011 - 2018 г.

- Состояние после ЭКО (№5) от 2016 г.

- Клаустрофобия с детства

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Считает себя больной с 07.2018 г., когда впервые отметила появление болевого синдрома в правом тазобедренном суставе, исходно лечение у невролога, ортопеда по месту жительства - без эффекта.

На амбулаторно этапе обследована:

- МРТ шейного отдела позвоночника 19.08.2018 г.: дегенеративно - дистрофические изменения позвоночника

- МРТ пояснично - крестцового отдела позвоночника 21.07.2018 г.: дегенеративно - дистрофические изменения позвоночника, остеохондроз L1-L2;

- МРТ тазобедренных костей и костей таза 13.09.2018 г.: признаки структурных изменений с кистовидной перестройкой в области головок и больших вертелов обеих бедренных костей с 2 сторон;

- МСКТ ОГК 31.08.2018 г. - двухсторонний малый гидроторакс, гидроперикард.

- HLA-B-27 отрицательны, р-ANCA+, с-ANCA++++

На основании результатов обследований не исключался диагноз "Недифференцированного серонегативного спондилоартрита", по поводу чего стационарное лечение в НИИ ревматологии им. В. А.Насоновой 03.10.2018 - 11.10.2018 г.

Результаты обследования:

- Клинический анализ крови 10.10.2018 г. - НВ 100 г/л, лейкоциты - $10,6 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты - $74 \cdot 10^9/\text{л}$. **Бласты 20%**
- Миелограмма 10.10.2018 г. - острый лейкоз, бласты - 89,4% (РОИЦ им. Блохина) рекомендовано лечение и терапия по месту жительства.
- Цитохимическое исследование 10.10.2018 г.: МРО, липиды, неспецифическая эстераза - отрицательны; гликоген в гранулярной форме в 17% бластов
- Проточная цитометрия клеток костного мозга 10.10.2018 г.: "в исследованной пробе костного мозга иммунофенотип острого лимфобластного лейкоза из В-линейных предшественников, пре-пр-В иммуноподвариант"

Дальнейшее лечение в условиях гематологического отделения ГБУЗ "Клинический онкологический диспансер №1 г. Краснодар"

- Молекулярно-генетическое исследование BCR-ABL p210 - не обнаружен от 18.10.2018 г.
- Общий анализ ликвора 08.11.2018 г.: цитоз 7/3, при микроскопии бластных клеток не выявлено

Терапия I линии: ALL-2009 с 10.2018 г. [в предоставленной медицинской документации отсутствует информация о дозах цитостатиков и сроках терапии], окончание терапии - 05.05.2021 г. (суммарно проведено 2 фазы индукции, 5 курсов консолидации, 24 курса поддерживающей терапии по данному протоколу).

Эффективность терапии: достижение клинко-гематологической ремиссии 28.11.2018 г., оценка MRD выполнялась вне сроков протокола, в разных лабораториях.

- Миелограмма 28.11.2018 г. (после первой фазы индукции): костный мозг гиперклеточный, полиморфный по составу, присутствуют все 3 ростка кроветворения, нейтрофильный ряд сохранен - 65,8%, усилена пролиферация гранулоцитов, снижена специфическая зернистость в цитоплазме клеток, МГКЦ ряд раздражен - 0,6%, бурная отшнуровка тромбоцитов, которые лежат свободно по всем мазкам. Эритроидный ряд - 21,6%

- Миелограмма 14.05.2019 г.: костный мозг нормоклеточный, нейтрофильный ряд сохранен - 59%, эритроидный ряд - 0,2%. **Бласты - 2,4%. MRD - 0,29% от ЯСК%**

- Миелограмма 09.07.2019 г.: костный мозг клеточный, полиморфный по составу, нейтрофильный ряд - 53,6%, эритроидный ряд - 27,6%. **Бласты - 1,8%**

- Миелограмма 10.01.2020 г.: костный мозг клеточный, полиморфный по составу, нейтрофильный ряд - 58,6%, эритроидный ряд - 27,6%. **Бласты - 1,8%**

- Миелограмма 04.2021 г.: костный мозг клеточный, полиморфный по составу, нейтрофильный ряд - 47,4%, эритроидный ряд - 27,6%. Лимфоцитоз - 16,2%, моноциты - 7,4%. **Бласты не обнаружены**

В 08.2020 г. была консультирована в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой: "учитывая отсутствие данных о наличии неблагоприятных молекулярно-генетических факторов в дебюте заболевания, достижение морфологической ремиссии в декретированные сроки, отрицательный результат детекции минимальной остаточной болезни методом ИФТ, отсутствие HLA-идентичного донора, аллогенная ТКМ в настоящее время не показана"

- Проточная цитофлуориметрия клеток костного мозга 18.05.2021 г. (КОБ №1 МЗ КК) - после окончания терапии - в результате исследования выявлено наличие клеток с исходным иммунофенотипом не менее 0,17% от ЯСК

- Проточная цитофлуориметрия клеток костного мозга 01.10.2021 г. (КОБ №1 МЗ КК) - в результате исследования выявлено наличие клеток с исходным иммунофенотипом Cd45dimCD19+CD22+CD34-CD10+ в количестве не менее 0,16% от ЯСК

- Миелограмма 22.11.2021 г. (НМИЦ гематологии) бласты 3,6%, нормоклеточный костный мозг, клетки в препарате расположены неравномерно, соотношение ростков кроветворения не нарушено. Гранулоцитарный росток сохранен, без нарушения созревания. Эозинофилы - 6%. Эритроидный росток сужен. Тромбоциты в небольших скоплениях по мазку. Макрофаги единичные в препарате.

- Проточная цитофлуориметрия клеток костного мозга 22.11.2021 г. (НМИЦ Гематологии, г. Москва) - популяция бластов с иммунофенотипом В- ОЛЛ 11,89% от ЯСК (Cd19highCD10jighCD34-Cd38+CD20-Cd45dimCD24+CD58highCd22dim)

- Миелограмма 26.11.2021 г. (НМИЦ гематологии): бласты 20,0%, клеточный костный мозг, гранулоцитарный росток сужен - 47,8% с нормальным созреванием нейтрофилов. Эритроидный ряд сужен - 11,4%. Макрофаги в редких полях зрения.

- Проточная цитофлуориметрия клеток костного мозга 26.11.2021 г. (НМИЦ Гематологии, г. Москва) - CD45+TdT+CD58+CD81+CD38+CD13+CD10+CD19+CyCD22+CD79a⁺, заключение: В-II ALL.
- Стандартное кариотипирование клеток костного мозга (НМИЦ Гематологии, г. Москва) 26.11.2021 г.: 46, XX, der(9)t(1;19)(q23;p13)[8]/46XX[12]

Пациентка 34 лет с ранним рецидивом В - ОЛЛ была госпитализирована в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ №1 для обследования и решения вопроса о варианте специфической терапии. Из особенностей анамнеза - несмотря на персистенцию MRD (FCM) в ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова в выполнении аллотГСК пациентке было отказано.

Основные результаты инициального обследования 07.12.2021 г.:

- В клиническом анализе крови - без клинически значимых отклонений;
- В биохимическом анализе крови - умеренное увеличение ЛДГ до 320 ЕД/л, СРБ до 17 мг / л, в остальном - без клинически значимых отклонений;
- Коагулограмма - без клинически значимых отклонений;
- Миелограмма 08.12.2021 г. - бласты 60%
- Кариотипирование клеток костного мозга + FISH 08.12.2021 г.: при FISH - исследовании - клональных aberrаций не выявлено;

Биоматериал Костный мозг

- *nuc ish(BCR,ABLx2)[200](норма)*
- *nuc ish(BCL6x2)[200](норма)*
- *nuc ish(p53,MPOx2)[200](норма)*
- *nuc ish(BCL2x2)[200](норма)*
- *nuc ish(ETV6,RUNX1x2)[200](норма)*
- *nuc ish(KMT2A,MLL1x2)[200](норма)*
- *nuc ish(KMT2A,AFF1x2)[200](норма)*
- Проточная цитометрия клеток костного мозга - не выполнялась (ранее выполнена в НМИЦ Гематологии, г. Москва)
- Молекулярно - генетическое исследование 08.12.2021 г.: выявлен транскрипт химерного гена **E2A-PBX1 t(1;19)**, прогностическая роль в настоящее время лимитирована ранним рецидивом ОЛЛ, данный маркер будет использован последующем с целью мониторинга MRD.
- МРТ головного мозга - без патологии,
- Общий анализ ликвора + FCM [+ ИТ DXM 4 мг + MTX 15 мг + AraC 40 мг]: цитоз 2*10⁶, по данным проточной цитометрии ликвора: данных за нейролейкемию не получено
- МСКТ органов шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза: данных за пролиферативный синдром не получено.
- ЭХОКГ 08.12.2021 г.: без значимых структурных изменений

Пациентка обсуждена на консилиуме с участием зав. отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ №1 Осипова Ю. С., зам. главного врача по онкологии, к.м.н. Лисянской А. С., в.н.с. НИЛ онкогематологии, к.м.н. Ломава Е. Г.: представление о пациентке остается прежним. Учитывая высокую пролиферативную опухоль, стремительное нарастание бластоза, вероятность достижения ремиссии на фоне терапии конъюгированными моноклональными анти-CD19-антителами представляется сомнительной. В данных условиях принято решение о проведении **противорецидивного курса в режиме FLAG-Ida + венетоклакс** с последующим определением дальнейшей тактики ведения в зависимости от достигнутого ответа. Назначение в режиме терапии венетоклакса оправдано вероятным Ph-like ALL, учитывая ранний рецидив, возможность воздействия на эпигенетические пути лейкозогенеза, ожидаемую высокую экспрессию BCL-2 на лимфообластах. Учитывая комбинированную терапию с BCL-2 ингибиторами во избежание дополнительной миелотоксичности доза цитарабина будет редуцирована до 1500 мг / м.кв. (согласно протокола "Phase Ib/II Study: FLAG-IDA Plus Venetoclax in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory AML").

Эффективность терапии 11.01.2022:
Достигнута II ремиссия заболевания, MRD - негативная (FCM, молекулярная ремиссия - E2A-PBX1 t(1;19) negative)

Гематологическая токсичность:
= Закономерное развитие нейтропении 3 ст., тромбоцитопении 3 ст. от 16.12.2021 г., нейтропении, тромбоцитопении 4 ст. от 20.12.2021 г. Разрешение цитопении: разрешение тромбоцитопении до 2 ст. от 07.01.2022, 1 ст. от 10.01.2022; разрешение нейтропении до 3 ст. от 07.01.2022, 2 ст. от 09.01.2022, полное разрешение 14.01.2022

Негематологическая токсичность:
= "Поздняя" подкожная двусторонняя полисегментарная пневмония / вероятный (EORTS/MSG) инвазивный микоз легких (ГМ БАЛ I - 4.47), явления ДН I ст., в связи с чем с 26.12.2021 г. после выполнения ФБС - наблюдение в условиях ОАР-10. 26.12.2021 г. выполнена смена антимикробной терапии - FOS+POL B + TGC, продолжена терапия возможной "прорывной" ИГИ - вориконазол 600 мг / сутки + микафунгин. На фоне данной терапии в течение 28-29.12.2021 состояние относительно стабильное, рецидив лихорадки 29.12.2021 г. в вечернее время, PCT - 0,910 нг/мл,

при контроле МСКТ - отрицательная динамика в виде формирования массивных зон консолидации в нижних отделах легочной ткани с обеих сторон. От выполнения ФБС, учитывая предстоящие выходные дни, неинформативность исследования, а также риски геморрагических осложнений и ухудшения респираторного статуса, было решено воздержаться. С 29.12.2021 внесены коррективы в проводимую антимикробную терапию; отмена PMX, TGC, FOS, с учетом микробиологического пейзажа отделения к терапии добавлен CAZ/AVI, AZT, LIN, TMP/SMX с целью перекрытия максимально возможного спектра возбудителей (VRE; *Stenotrophomonas maltophilia*, *XDR Enterobacterialis*, *NGNB*). Учитывая очевидное прогрессирование инфекционного процесса на фоне TGC - содержащих режимов даже с позиции терапии *Stenotrophomonas maltophilia* от назначения фторхинолонов решено воздержаться, учитывая очевидную клиническую неэффективность TGC и синергизма назначенной комбинации АБ в отношении данного возбудителя (*Current and Potential Treatment Options for Infections Stenotrophomonas maltophilia*, August 18, 2020). Также, учитывая результаты ГМ в БАЛ, эскалирована антимикотическая терапия до LCAmB + позаконазол 800 мг / сутки.

По данным контрольной МСКТ ОГК от 02.01.2022 - закономерная МСКТ - динамика течения пневмонии, уменьшения выраженности перифокальных изменений по типу "матового стекла" в нижних отделах, тенденция к формированию и уплотнению консолидаций в легочной ткани; снижение СРБ в динамике (350=>42 мг/л к 06.01.2022), отсутствие прогрессирования ДН (периферическая сатурация на воздухе 88=>95%), отсутствие лихорадки. При неоднократных бактериологических и микологических исследованиях мокроты этиологический агент по - прежнему не верифицирован, в связи с чем до очередного МСКТ - контроля 09.01.2022 принято решение о продолжении антимикробной терапии в прежнем объеме.

При МСКТ - контроле 09.01.2022 - дальнейшая положительная рентгенологическая динамика: уменьшение плотности и минимально протяженности ранее выявленных множественных, дискретно расположенных, двухсторонних, полисегментарных очагов и зон инфильтрации, что клинически соответствует регрессу ДН, отсутствием потребности в инсуффляции кислорода. 10.01.2022 пациентка коллегиально обсуждена с участием зав. отделом клинической фармакологии, к.м.н. Загородниковой К. А.: учитывая длительность текущей антимикробной терапии (-12 суток), положительную клиническую, лабораторную, рентгенологическую динамику, отсутствие при неоднократном бактериологическом исследовании роста микроорганизмов из БАЛ, наличие в настоящее время активной бактериальной инфекции НДП сомнительно (рентгенологически полный регресс изменений в случае бактериальной пневмонии ожидается не ранее, чем через 3 недели), в связи с чем с учетом тенденции к нормализации уровня СРБ представляется возможной отмена антибактериальной терапии, (отмена 10.01.2022), продолжена антимикотическая терапия в объеме AmB + POSA.

К 17.01.2022 - респираторная симптоматика (кашель) практически полностью регрессировала. Не лихорадит, уровень CRP с дальнейшим снижением - 10,0>>5,0 мг/л. При контрольной МСКТ ОГК 17.01.2022 - дальнейшая положительная динамика - уменьшение плотности и объема ранее выявленных множественных, расположенных, двухсторонних, полисегментарных очагов и зон инфильтрации, на этом фоне "свежие" инфильтративные изменения достоверно не определяются. Учитывая длительность терапии AmB (20 суток), стойкую апирексию, снижение СРБ представляется возможным прекращение терапии полиенами с 17/01/2022, дальнейшая терапия ИГИ продолжена в варианте монотерапии POSA.

От 18-19.01.2022 - увеличение уровня креатинина на фоне попытки прекращения инфузионной терапии до 114>>144 мкмоль/л (тубулярное поражение на фоне предшествующей терапии AmB - последний отменен с 17.01.2022), чему сопутствуют электролитные нарушения в варианте гипокалиемии 3 ст. (K+ 2,8->>2,4 ммоль/л) без клинических проявлений. Степень ОПП определена как I [RIFLE] / II [AKIN], возобновлена инфузионная терапия в объеме 1000 мл / сутки, проведена беседа о необходимости адекватной пероральной гидратации (до 2000-3000 мл / сутки). На фоне посиндромной терапии достигнуто разрешение ранее верифицированного ОПП: Crea 144>>110>>64 мкмоль/л к 24.01.2022, электролитные нарушения скорректированы, учитывая регресс диспепсического синдрома с 24.01.2022 прекращена инфузионная терапия, переведена на пероральный прием препаратов калия. Сохраняется бессимптомное увеличение липазы до 816 ЕД/л (возможно в т.ч. замедленная элиминация на фоне ранее имевшейся ОПП), уровень амилазы со снижением.

Учитывая длительное сохранение диспепсического синдрома обследована для исключения органической причины тошноты / рвоты:

- Данных в пользу органического поражения верхних отделов ЖКТ как причины тошноты / рвоты не получено (УЗИ ОБП 09.01.2022 - без патологии, ФГДС 09.01.2022 - эритематозная гастропатия). - Увеличение амилазы до 300 ЕД/л отсутствием абдоминального болевого синдрома и УЗИ находок (09.01.2022, 13.01.2022) критерияльно не позволяет высказаться в пользу текущего острого панкреатита, наиболее вероятно - лекарственно - индуцированная ферментемия.

- 14.01.2022 выполнена МРТ головного мозга для исключения центрального генеза тошноты / рвоты (исключение в т.ч. диссеминированной ИГИ) - без патологии, объемных образований в ЦНС не определяется.

К 25.01.2022 достигнуто полное разрешение астенического синдрома, диспепсического синдрома, восстановился эффективный клеточный состав периферической крови, показаний к заместительным гемотрансфузиям нет. Инфекционные осложнения купированы / контролируются.

В качестве следующего этапа терапии - до момента выполнения аллоТГСК планируется проведение терапии сMсAB CD19/CD3 в качестве "bridge" - терапии до аллоТГСК. При принятии решения о выполнении аллоТГСК потенциальным донором может выступать сестра, по предварительным данным - гаплоидентична (7/10).

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ 09.02.2022 – 11.03.2022

Верифицировано сохранение CR MRD (FC, PCR) – negative.

SBT: определена гаплосовместимость по генам системы HLA-A, B, DRB1 с сиблингом (сестра), степень совместимости 4/6. Найден 1 потенциально совместимый неродственный донор в российском регистре. С учетом важности тайминга перехода на этап ТКМ донором выбора является доступный сиблинг.

Инструментально:

- ЭКГ 09.02.22: синусовый ритм с ЧСС 89 уд/мин;
- УЗИ органов малого 10.02.22 для оценки базального слоя эндометрия: эндометрий 1 мм;
- КТ ОГК 10.02.2022: отмечается дальнейшая тенденция к уменьшению плотности и объема ранее выявленных интестинальных изменений, на этом фоне "свежие" инфильтративные изменения достоверно не определяются, что свидетельствует о сохранении частичного ответа инвазивного микоза легких.
- КТ ОГК 11.03.2022: тотальный регресс ранее визуализируемых изменений, что соответствует полному ответу относительно инвазивного микоза легких.

Терапия

В рамках «bridge» - терапии к ТКМ специфическая терапия продолжена в объеме ViTE CD19/CD3 блинатумомаб 28 мкг/сут ДД1-28 (10.02.22 – 10.03.22).

Осложнения

- гематологическая токсичность: анемия 1ст. >2 ст. 28.02.22 – наст. время; тромбоцитопения 1ст. >2 ст. 25.02.22 – наст. время; нейтропения 1ст. >4 ст. 21.02.22 – наст. время. Выполнена стимуляция гранулопоэза (филграстим 480 мкг) по завершению инфузионной терапии.

- негематологическая токсичность:

- * CRS (гипертермия) 10 - 13.02.22;
- * нейротоксичность 1-2 ст. STCAE 5.0 (мышечная слабость, дизартрия, постуральный/интенционный тремор, эмоциональная лабильность). Быстрое разрешение на фоне ГКС терапии;

Эффективность терапии: сохранение CR MRD (FC, PCR) – negative сматыва.

АЛЛОГЕННАЯ ГАПЛОИДЕНТИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

По результатам стандартного обследования реципиента абсолютных и относительных противопоказаний нет. Донор - сиблинг (Бессонова Елена Сергеевна): CMV-статус - положительный (IgG+).

Полная ABO-совместимость донора и реципиента (B (III) Rh+ / B (III) Rh+).

Режим кондиционирования с редуцированной токсичностью доз (RIC FluBu8) 24 – 30.03.2022

- флударабин 30 мг/м² /сут = 50 мг в/в ДД-7...-2
- бусульфан 4 мг/кг/сут = 260 мг per os ДД-4...-3.

Инфузия донорских периферических гемопоэтических стволовых клеток - 31.03.2022

Клеточный состав трансплантата - 4,82 x10⁶ CD34+/кг

Профилактика РТПХ

- циклофосфамид 50 мг/кг = 3150 мг ДД+3,4
- такролимус 0,03 мг/кг/сутки - 1 мг в/в с Д+5 [редукция дозы ввиду ко – терапии СУРЗА ингибитором]
- микофеноловая кислота 2160 мг/сутки per os с Д+5...+35

Критерии «приживления» трансплантата к Д+15 (15.04.2022)

Эффективность терапии:

На Д+19, +47, +64 (19.04.2022, 17.05.2022, 03.06.2022) – полный донорский химеризм (100%) с сохранением полной MRD – негативной ремиссии В - ОЛЛ.

Осложнения в посттрансплантационном периоде:

== постцитостатическая цитопения: анемия 2-3 ст. 25.03.22 – наст. время, тромбоцитопения 4 ст. → 2 ст. 08.04.2022

– наст. время, нейтропения 4 ст. → 2 ст. 26.03.2022 – наст. время.

== лекарственно (циклофосфамид) – индуцированная гипонатриемия легкой степени (бессимптомная) 04.04 -06.04.2022.

== оральная мукозит 3 ст. STCAE 5.0, VAS 8-9 point 11.04.2022. Проводилась терапия в рамках контроля болевого синдрома наркотическими агентами (фентанил 50 мкг/час), поддержание пролиферативного статуса слизистой обо-

лочки верхних путей ЖКТ (Фолнат кальция 20 мг/сут), профилактика фунгемии ввиду возможной транслокации агента в кровоток (добавление каспифунгина к продолжающейся терапии суспензией позаконазола обусловлено сниженной биодоступностью последнего из-за нарушения пищевого режима). Разрешение мукозита к 17.04.2022, восстановление целостности слизистой оболочки, отсутствие потребности в анальгезии.

== инфекция кровотока (*Klebsiella variicola*) 12.04.2022 без признаков СПОН. Вираз Срб тах до 155 мг/л. РСТ отрицательный. С учетом спектра чувствительности *K. variicola*, а также текущего мукозита (потенциальные «ворота» инфекции) инициирована терапия PPC/TZ + VAN. Первое введение VAN осложнилось развитием ангионевротического отека 3ст. СТАЕ 5.0 с разрешением на фоне введения ГКС по жизненным показаниям. Выполнена модификация терапии: замена VAN на LIN. Разрешение инфекционного процесса с отменой АБ терапии к 16.04.2022.

== диспепсический синдром (тошнота, нарушение пищевого режима) с 11.04.2022. Развитие и персистенция обусловлена несколькими факторами: непосредственное повреждение слизистой оболочки верхних путей ЖКТ вкупе с лекарственно (микоеноловая кислота, фентанил, линезолид) – индуцированной гастроинтерстициальной токсичностью. К 26.04.22 проявления диспепсии минимальные, обусловлены облигатной ИСТ – микоеноловая кислота (отмена с Д+35).

== персистенция субфебрильной температуры тела (тах 37.9С) с момента «приживания» трансплантата в отсутствие признаков бактериальной инфекции. Ввиду совокупности факторов риска выполнена КТ ОГК 26.04.22 – исключена рецидив инвазивного микоза легких. Продолжена вторичная антифунгальная профилактика суспензией позаконазола 600 мг/сут. Представление о генезе гипертермии в рамках иммуноопосредованного механизма (иммунная реакция)/нецелевой концентрации такролимуса. Разрешение на фоне достижения целевой концентрации такролимуса.

== ЦВК – ассоциированная инфекция мягких тканей 28.04.22, разрешение на фоне терапии PPC/TZ к 03.05.22;
== инфекция МВП (*E. coli*) 04.05.22, проводилась терапия FOS до 10.05.22, далее развитие микрогематурии к 12.05.22 (см. ниже).

== геморрагический цистит 2 ст. (ВК) 12.05.22 → 1 ст. 14.05.2022, полное разрешение к 18.05.22, проводилась патогенетическая терапия — ципрофлоксацин 500 мг BID, лефлуномид 100 мг/сут ДД 1-5, 20 мг/сут.

== реактивация CMV – инфекции без признаков CMV – болезни 05.05.22, элиминация вируса к 19.05.22 на фоне терапии ганцикловиром 5 мг/кг BID и последующей терапией валганцикловиром в поддерживающей дозе;

Для подбора адекватной ЗГТ с точки зрения анамнеза эндометриоза, вазомоторной симптоматики климактерического синдрома пациентка консультирована гинекологом. Даны рекомендации: *Дивигель 0,5 или Эстрожель 0,75 ежедневно н/к непрерывно + Утрожестан 200 мг во влагалище в циклическом режиме (14 дней прием — 14 дней перерыв)*. Терапия микрогиноном завершена.

Определена популяция Т – лимфоцитов в периферической крови 07.06.22 для решения вопроса о продолжении вторичной антифунгальной профилактики, стандартной профилактики инфекционных осложнений: превалирующее количество цитотоксических лимфоцитов с недостатком Т – хелперов (неполное восстановление адаптивного иммунитета). *Терапия позаконазолом, ацикловиром, ко – тримоксазолом в профилактической дозе продолжены.*

При поступлении 04.07.2022 (Д+95):

- ECOG = 0. Признаков РТПХ нет;
- клинический анализ крови: гемоглобин 117 г/л, тромбоциты 136 000/мкл, лейкоциты 4800/мкл, ЛЧН 1390/мкл, эозинофилы 480/мкл;
- биохимический анализ крови: без клинически значимых изменений;
- изокоагуляция;
- субпопуляция лимфоцитов в периферической крови: признаки восстановления адаптивного иммунитета;
- ПЦР EBV (+) – не имеет клинической значимости в отсутствии признаков PTLD, CMV (-), HHV-6 (-);
- миелограмма: на фоне 500 проанализированных клеток бласты 0.8%, представлены все ростки кроветворения, умеренный лимфоцитоз, избытка эозинофилов нет;
- FC, PCR EA2::PBX1 – минимальная болезнь не обнаружена;
- полный донорский химеризм;

Ввиду эозинофилии в периферической крови, как маркера активного аллоиммунного процесса, принято решение о продолжении терапии ИСТ. С целью уверенной отмены вторичной антифунгальной профилактики на фоне восстановления адаптивного иммунитета выполнена КТ ОГК 06.07.2022 — свежих очагово — инфильтративных изменений в легких нет, РТПХ — ассоциированных изменений нет. *Терапия позаконазолом завершена.*

При поступлении 05.09.2022 (Д+158):

- ECOG = 0. Признаков РТПХ нет. ИСТ терапия завершена;
- клинический анализ крови: нейтропения 2 ст., признаков цитопении;
- биохимический анализ крови: без клинически значимых изменений;

- **изокоагуляция;**

- ПЦР EBV (-), CMV (-), HHV-6 (-);

- миелограмма: на фоне 500 проанализированных клеток бласты 0.8%, представлены все ростки кроветворения, избытка эозинофилов нет;

- FC, PCR EA2::PBX1 – минимальная болезнь не обнаружена;

- полный донорский химеризм;

В рамках поддержания ремиссионного статуса инициирована терапия ВНЗ-миметиком — **венетоклак 400 мг/сут.**

Переносимость терапии удовлетворительная, без признаков миелотоксичности.

При поступлении 28.11.2022:

ECOG = 1, признаков анемического, геморрагического синдромом, инфекционного осложнения нет.

Выполнена оценка поражения органов в рамках хрТПХ

- **кожа:** на нижних конечностях измененные участки кожи по типу ихтиоза, алопеция (**score 1**);

- **рот:** в области верхнего неба визуализируются поверхностные мукоцеле, паутинообразная белая сеточка на спинке языка, сетчатые и бляшкообразные изменения с эритемой слизистой оболочки щек. Болезненные беловатые папулы с широким основанием на поверхности языка с небольшими эрозивными участками между ними (**score 2**);

- **глаза:** OU - керато-конъюнктивальный кератит III/II степени, нитчатый кератит. OD - парацентральное помутнение роговицы поствоспалительного генеза. Простой миопический астигматизм. OS - Гиперметропия слабой. степени.

Смешанный астигматизм. (**score 2**);

- **ЖКТ:** признаков поражения нет (**score 0**);

- **печень:** признаков поражения нет (**score 0**);

- **легкие:** нет симптомов, ФВД: ОФВ1 > 80% (**score 0**);

- **мышцы, суставы:** признаков поражения нет (**score 0**);

- **гениталии:** атрофический вульвовагинит (**score 2**);

- **иные органы:** Эхо-КГ: без изменений структурно — функционального состояния сердца;

Таким образом, с представлением о мультилокусном иммуноопосредованном поражении средней градации (**moderate grade, NIH criteria**) инициирована системная ИСТ - **руксолитиниб** в стартовой дозе **10 мг 2 раза в сутки**.

Продолжена топическая противовоспалительная терапия согласно рекомендациям офтальмолога, гинеколога.

Лабораторные показатели:

- **клинический анализ крови** без клинически значимых изменений, эозинофилии нет;

- **биохимический анализ крови:** функциональное состояние печени и почек не изменено, срб не повышен;

- **изокоагуляция;**

- **верифицировано сохранение CR MRD (FC, PCR) - негативного статуса В-ОЛЛ;**

- ПЦР — исследование периферической крови: CMV, EBV, HHV-6 не обнаружены;

- ПЦР — исследование соскоба с ротовой полости: детекция EBV, что обуславливает изменения слизистой ротовой полости по типу оральных папул (*Epstein-Barr Virus-associated Oral Papulosis in Graft-versus-host Disease, Georg Stary, 2010*). Инициирована терапия валацикловиром в лечебной дозе 1000 мг 3 р/сут с 30.11.2022. Продолжительность терапии составила 4 недели, эффективность терапии — элиминация вируса по данным ПЦР без улучшения клинической картины.

На амбулаторном этапе наблюдения к 20.01.2023 - развитие **анемии 1 ст., тромбоцитопении 2 ст., нейтропении 4 ст.**

В рамках первоначального представления о гематологической токсичности выполнена отмена терапии

венетоклаксом, инициирована терапия Г-КСФ. Субъективно состояние иммунововлеченных органов без динамики, отмечено снижение толерантности к физической активности ввиду одышки, кашля.

Настоящая госпитализация с целью оценки статуса основного заболевания, контроля аллореактивных осложнений.

При поступлении 01.02.2023 (Д+307):

- **ECOG = 2; Признаков анемического, геморрагического, инфекционного синдромов нет.**

- **клинический анализ крови:** анемия 1 ст., тромбоцитопения 2 ст., нейтропения 2 ст. Генез цитопении расценен в рамках аллореактивного процесса.

- **биохимический анализ крови** без клинически значимых изменений;

- **верифицировано сохранение CR MRD (FC, PCR) - негативного статуса В-ОЛЛ с полным донорским химеризмом;**

- ПЦР (пк) EBV (-), CMV (-), HHV-6 (-);

- ЭКГ: синусовый ритм, с ЧСС 86 уд/мин, QTc 444 мс;

Оценка поражения органов в рамках хрТПХ

- **кожа:** гиперпигментация на коже лица, алопеция, изменений склеротического характера нет (**score 1**);

- **рот:** в области верхнего неба визуализируются поверхностные мукоцеле, паутинообразная белая сеточка на спинке языка, сетчатые и бляшкообразные изменения с эритемой буккальной слизистой. Болезненные беловатые папулы с широким основанием на поверхности языка с небольшими эрозивными участками между ними (**score 2**);

- **глаза:** OU выраженный кератит, мелкодисперсные субэпителиальные включения, поверхность с наличием эпителиальных нитей в незначительном количестве на OD, на OS эпителиальные нити не визуализируются (**score 2**);

- **гениталии:** атрофический вульвовагинит, уретрит (**score 2**);

- **ЖКТ:** признаков поражения нет (score 0);
- **печень:** признаков поражения нет (score 0);
- **иные органы:** Эхо-КГ: ФВ 60%, давление в ЛА не повышено, количество жидкости в полости перикарда не повышено;
- **легкие:** ФВД 01.02.23: ОФВ1 51%, ОФВ1 ЖЕЛ: 47%, что соответствует выраженной бронхообструкции;
- **КТ ОГК 02.02.23:** при выполнении экспираторной пробы "воздушных ловушек" не выявлено, трахея, главные, долевые и сегментарные бронхи проходимы. (score 2);

Согласно критериям НИИ в определении синдрома облитерирующего бронхоолита (BOS) выполняются условия функционального легочного теста, но без структурного КТ - подтверждения, что является основополагающим в тактике терапии данного осложнения, а именно в назначении ГКС у пациентки с анамнезом инвазивного микоза легких. Инициирована терапия **ФАМ режимом, сиролимусом** 2 мг/сут (нагрузочная доза), далее 1 мг/сут [коррекция доза ввиду ко-терапии азитрамицином]. Продолжена терапия **руксолитиниб** 10 мг 2 р/сут под контролем гематологической токсичности.

Спустя 7 дней (к 10.02.23) вышеотраженной терапии наблюдалась отрицательная респираторная динамика (score 2 → score 3), инициирована терапия ГКС (преднизолон) в стартовой дозе 1 мг/кг/сут Д1-Д7, с последующей редукцией по схеме 0.75 мг/кг/сут Д7-Д14, 0.5 мг/кг/сут Д14-Д21, 0.25 мг/кг/сут Д21-Д28, затем 0.25 мг/кг 1 раз в неделю. Сопроводительная терапия модифицирована добавлением вторичной антифунгальной профилактики — позаконазол (суспензия) 200 мг 3р/сут.

ФВД от 20.02.23: ОФВ1 41% (снижение на 24% в сравнении с ФВД от 01.02.23), что отражает статус прогрессии хрРТПХ легких.

С 21.02.23 терапия хрРТПХ легких дополнена **протеасомным ингибитором бортезомибом 1,3 мг/м² (1 мг п/к, доза редуцирована ввиду ко-терапии ингибитором СУР3А)**, основываясь на результатах доклинических/клинических исследований антифибротического действия бортезомиба, ассоциированного с ингибированием FGF-2/TGF-beta-индуцированной пролиферации, дифференцировки фибробластов (*Bortezomib Inhibits Lung Fibrosis and Fibroblast Activation without Proteasome Inhibition, Loka Raghu Kumar Penke, 2021. A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease, Alex F Herrera, 2014*).

Иные доступные варианты терапии, например, ибрутиниб в комбинации с ГКС ассоциированы с высоким риском развития пневмонии, особенно у пациентки с отягощенным анамнезом в отношении инвазивного микоза легких.

Пациентка выписывается из стационара в удовлетворительном состоянии, рекомендации при выписке даны. В выдаче ЛН не нуждается.

Рекомендации при выписке

- Наблюдение гематолога, офтальмолога, гинеколога по месту жительства.
- **Продолжить терапию:**
 - профилактика РСР – инфекции: ко — тримоксазол 480 мг/сут;
 - профилактика герпес - вирусной инфекции: ацикловир 200 мг 3р/сут;
 - гастропротективная терапия: омепразол 40 мг в сутки;
 - терапия констипации: псиллиум 2 капс 3 раза в день;
 - терапия дефицитного состояния: аспаркам 2 табл 3 раза в сутки;
 - вторичная антифунгальная профилактика: суспензия позаконазол 200 мг 3р/сут;
- **терапия хрРТПХ показана по жизненным показаниям!**
 - руксолитиниб 5 мг 2 раза в сутки;
 - сиролимус 2 мг 1 раз в сутки через день;
 - преднизолон 6 табл утром + 2 табл днем до 24.02.23, далее 4 табл утром + 2 табл днем с 25.02.23 по 03.03.23, далее 2 табл утром + 1 табл днем с 04.03.23 по 10.03.23, далее 2 табл утром + 1 табл днем 1 раз в неделю!
 - монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки;
 - азитромицин 1 табл 1 раз в сутки ВТ, ЧТ, СБ;
 - бортезомиб 1 мг п/к, следующее введение - 28.02.23 (Д8), 07.03.23 (Д15), 14.03.23 (Д22). Курс каждые 35 дней. Планируемое количество курсов 3.
 - ингаляции через небулайзер:
 - будесонид 500 мкг + 2 мл NaCl 0,9% 4 раза в сутки,
 - беродуал 1 мл (20 капель) + 2 мл NaCl 0,9% 2 раза в сутки
- **наносить на кожу:**
 - мазь Протопик 0.1% на пораженные участки кожи 2 раза/сут;
 - мазь Тридерм — 2 раза в сутки;
 - при нахождении на улице на открытые участки кожи наносить солнцезащитный крем SPF 50, использовать солнцезащитные очки. На все тело наносить липидвосстанавливающие кремы (Lipikar Syndet AP+).
- **орошение полости рта:**
 - полоскать рот раствором циклоспорина (Сандимун): развести 2 мл циклоспорина в 50 мл NaCl 0,9%.
- **капли для глаз (OU):**
 - рестасис по 1 кап 2 рв д не менее 2 мес

- дексаметазон 1,0 + Систейн-ультра 15,0 по схеме: по 1 кап 4 рв д - 1 нед, 3 рв д - 1 нед, 2 рв д - 1 нед, 1 рв д (у) - 1 нед
- окомистин по 1 кап 3-4 рв д
- систейн-ультра+ (Хилопарин-комод, хиломакс-комод, теалоз, стиллавит, гилан 0,18%) по 1 кап каждые 1,5-2 часа
- баларпан по 1 кап 3-4 рв д
- ПАРИН ПОС (ВИТ А ПОС, корнерегель) 1-2 рв д, в т.ч. перед сном

Терапия атрофического вульвовагинита:

- овестин крем вагинально 2 раза в неделю (пн, чт) — длительно;
- на область вульвы ежедневно мазь или крем с Клобетазолом (Дермовейт, Кловейт) 2 раза в неделю длительно — 2-3 месяца, при чувстве сухости и зуда;
- эмоленты (увлажняющие, размягчающие кремы) — на область вульвы ежедневно — СІСАРLAST бальзам В5 La roshe posey; LIPIKAR BAUME AP+M - La roshe posey; Aven - sicalfate + (сикальфат крем восстанавливающий);
- увлажняющие вагинальные гели - гинокомфорт, актигель МультиГин, монтавит гель - при чувстве сухости.
- **Контроль клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, калий, Срб) 1 раз в неделю;**
- **Контроль ПЦР периферической крови CMV (цитомегаловируса), EBV (вируса Эпштейна - Барр) 1 раз в 2 недели.**
- **Контроль концентрации сиrolимуса в сыворотке крови 1 раз в 2 недели, сдача анализа крови выполняется до приема препарата.**
- **Запрещены:** в/м инъекции, посещение бань, СПА, саун. Ношение маски, солнцезащитных очков в общественных местах. Использовать солнцезащитный крем при выходе на улицу (SPF 50).
- **При снижении уровня гемоглобина менее 70 г/л, тромбоцитов менее 10 000/мкл – переливание эритроцит-тромбоцит-содержащих гемокомпонентов III(B) Rh(+) – группы крови (полная АВО – совместимость донора и реципиента). Обязательно переливание гамма-облученных компонентов крови**
- **Госпитализация в НМИЦ им. В. А. Алмазова 27.03.2023 для оценки статуса основного заболевания, осложнений в посттрансплантационном периоде.**

Лечащий врач: Адмакина А. С.

Заведующий отделением: Осипов Ю. С.

Заместитель главного врача: Новикова А. Н.

