

АНЕМИИ

ANEMIAS

Клональная эволюция апластической анемии (краткий обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения)

Clonal Evolution of Aplastic Anemia: A Brief Literature Review and a Case Report

Е.Р. Шилова¹, Т.В. Глазанова¹, И.И. Кострома¹, М.Н. Зенина^{1,2}, О.Е. Розанова¹, Ж.В. Чубукина¹, Р.Р. Сабитова¹, Н.А. Романенко¹, В.А. Балашова¹, С.В. Грицаев²

ER Shilova¹, TV Glazanova¹, II Kostroma¹, MN Zenina^{1,2}, OE Rozanova¹, ZhV Chubukina¹, RR Sabitova¹, NA Romanenko¹, VA Balashova¹, SV Gritsaev²

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

² II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Апластическая анемия (АА) — неопухоловое заболевание системы крови, имеющее тесную связь с заболеваниями, характеризующимися костномозговой недостаточностью, такими как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) и миелодиспластический синдром (МДС). Клоны ПНГ могут быть выявлены более чем у половины больных АА в дебюте заболевания, и существует вероятность перехода сочетанных вариантов АА/ПНГ в классическую гемолитическую ПНГ. В то же время у пациентов с АА, получавших курсы иммуносупрессивной терапии, имеется риск трансформации болезни в МДС и острый миелоидный лейкоз. Известные к настоящему времени факторы риска и возможные предвестники такой трансформации рассматриваются в кратком обзоре литературы. Кроме того, представлено клиническое наблюдение трансформации АА/ПНГ в МДС на фоне полной ремиссии АА после проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии с успешной гаплоидентичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Aplastic anemia (AA) is a non-neoplastic hematological disease closely associated with bone marrow failure which is typical of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and myelodysplastic syndrome (MDS). The PNH clones can be detected in more than a half of AA patients at onset of the disease, and there is a probability for AA/PNH co-variants to progress to classic hemolytic PNH. At the same time, the AA patients treated by immunosuppressive therapy undergo the risk of disease transformation to MDS and acute myeloid leukemia. Currently known risk factors and possible precursors of such transformation are considered in the brief literature review. In addition to that, the paper provides a case report of AA/PNH transformation to MDS during complete AA remission after immunosuppressive therapy combined with a successful haploidentical transplantation of hematopoietic stem cells.

Ключевые слова: апластическая анемия, миелодиспластический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, иммуносупрессивная терапия, гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Keywords: aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, immunosuppressive therapy, haploidentical transplantation of hematopoietic stem cells.

Получено: 28 января 2022 г.

Принято в печать: 17 мая 2022 г.

Received: January 28, 2022

Accepted: May 17, 2022

Для переписки: Елена Романовна Шилова, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, 191024; тел.: +7(981)129-09-77, +7(812)717-08-90; e-mail: rniht@mail.ru

For correspondence: Elena Romanovna Shilova, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(981)129-09-77, +7(812)717-08-90; e-mail: rniht@mail.ru

Для цитирования: Шилова Е.Р., Глазанова Т.В., Кострома И.И. и др. Клональная эволюция апластической анемии (краткий обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения). Клиническая онкогематология. 2022;15(3):298–306.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-298-306

For citation: Shilova ER, Glazanova TV, Kostroma II, et al. Clonal Evolution of Aplastic Anemia: A Brief Literature Review and a Case Report. Clinical oncohematology. 2022;15(3):298–306. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-298-306

ВВЕДЕНИЕ

Апластическая анемия (АА) — неопухоловое заболевание системы крови, для которого характерны аплазия костного мозга (КМ) и панцитопения, обусловленные нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения с уменьшением количества и функциональными дефектами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Поскольку одним из ведущих механизмов повреждения кроветворения при АА признается иммунная агрессия с экспансией цитотоксических Т-клеточных клонов и гиперпродукцией цитокинов, оказывающих супрессорное действие на клетки-предшественницы гемопоэза [1–5], то пациентам, не подлежащим трансплантации ГСК (ТГСК), проводится иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Такая терапия применяется в лечении большинства больных АА, т. к. проведение трансплантации при тяжелой форме нередко ограничивается возрастом, соматическим статусом больных и возможностями подбора гистосовместимого донора. Нетяжелая форма не является показанием к ТГСК. Наиболее эффективным методом лечения считается комбинированная ИСТ с использованием антитимоцитарного глобулина (АТГ) и циклоспорина А (ЦсА). Комбинированные методы ИСТ позволяют получить ремиссии у 90 % больных АА с долговременной выживаемостью более чем у 80 % [3, 6, 7]. В настоящее время для лечения АА используется также агонист рецептора тромбопоэтина — элтромбопаг, при дополнительном назначении которого повышается эффективность терапии [8–10].

Имеются данные о том, что ИСТ наиболее эффективна в группе больных АА, у которых в дебюте заболевания выявляется небольшого размера патологический клон клеток, характерных для пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), называемый ПНГ-клоном [11–13]. ПНГ — это заболевание, обусловленное приобретенным клональным нарушением на уровне ГСК, в результате которого повышена чувствительность клеточных мембран к активированным компонентам комплемента вследствие снижения или отсутствия на мембране клеток GPI-якорных протеинов, посредством которых фиксируются защитные белки. Такой дефект приводит к комплемент-обусловленному внутрисосудистому гемолизу эритроцитов и связанным с ним осложнениям. ПНГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и ассоциированным с другими патологическими состояниями, сопровождающимися костномозговой недостаточностью, в первую очередь с АА.

Недостатком ИСТ является то, что ее проведение, как правило, не приводит к полному восстановлению кроветворения и в КМ нередко сохраняются очаги гипоплазии, возможны рецидивы заболевания, раз-

вивающиеся у более 30 % больных [6, 14, 15]. По мере увеличения продолжительности жизни больных АА, получавших курсы ИСТ, повышается риск клональных трансформаций и опухолевых заболеваний, что, по данным разных авторов, встречается у 15–32 % пациентов в течение 10 лет наблюдения и более [3, 16–19]. Наиболее частой клональной трансформацией является переход в ПНГ, но возможна также клональная эволюция в миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [18–21].

Тесная патогенетическая связь АА с другими заболеваниями, характеризующимися костномозговой недостаточностью, и в первую очередь с ПНГ, отмечена давно [22–24]. Однако характер такой связи до настоящего времени не вполне ясен. Существуют гипотезы, свидетельствующие об общих патогенетических механизмах, связанных с исходным наличием патологических клонов и особенностями иммунной регуляции кроветворения у данной категории больных.

Использование современного стандарта диагностики ПНГ-клона — проточной цитометрии — позволяет выявить его в дебюте заболевания у более 50 % больных АА [11, 20, 25, 26]. При становлении ремиссии и выходе из состояния аплазии восстановление гемопоэза может происходить преимущественно за счет клеток ПНГ-клона, имеющего приоритеты в выживании среди костномозговых клеток. В таком случае нарастание размеров патологического клона сопровождается трансформацией в классическую гемолитическую форму ПНГ [20, 27]. Описанный сценарий достаточно характерен для течения ассоциированных вариантов АА/ПНГ, а кумулятивная частота гемолитической ПНГ в течение 10 лет в данной группе больных достигает 29 % [11]. К независимым факторам риска такой трансформации могут быть отнесены размер ПНГ-клона более 1 % и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), превышающий верхнюю границу нормы (ВГН) более чем на 0,94 от значения верхнего предела в дебюте АА [28]. В свою очередь, ПНГ без диагностических критериев АА также имеет вероятность лейкозной трансформации в МДС/ОМЛ с частотой до 2–6 % при 10-летнем сроке наблюдения [18].

Иллюстрацией возможности лейкозной трансформации у пациента с АА/ПНГ после периода ремиссии, полученной при проведении комбинированной ИСТ, может служить представленное ниже клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент П. наблюдается в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с июня 2008 г., когда в возрасте 29 лет

поступил с подозрением на АА для обследования и лечения. Из анамнеза известно, что нарастающая слабость, головная боль появились в феврале 2008 г. В дальнейшем присоединился геморрагический синдром (кровоточивость десен, кожные геморрагии, однократно — носовое кровотечение). При обследовании по месту жительства выявлена панцитопения. Учитывая глубокую анемию со снижением гемоглобина до 51 г/л, начата гемотрансфузионная терапия.

При поступлении в гематологическую клинику в июне 2008 г. диагноз тяжелой АА был подтвержден данными обследования.

В клиническом анализе крови: нормохромная анемия (гемоглобин 90 г/л), лейкопения с глубокой нейтропенией (нейтрофилы 2×10^9 /л и $0,4 \times 10^9$ /л соответственно) и выраженная тромбоцитопения (тромбоциты 5×10^9 /л). Число ретикулоцитов с коррекцией по гематокриту составляло 0,2 %.

В миелограмме: миелокарициты (МКЦ) — 15×10^9 /л, нейтрофильный ряд — 4,6 %, лимфоциты — 94,2 %, мегакарициты (МГКЦ) отсутствуют. При гистологическом исследовании препаратов КМ: картина аплазии со значительным преобладанием жировой ткани (около 80 %), с очагами отека.

При оценке относительного содержания и соотношения основных субпопуляций лимфоцитов крови и КМ методом проточной цитометрии выявлена характерная для АА картина: высокое (71,1 %), но в пределах ВГН количество Т-лимфоцитов CD3⁺ в периферической крови и существенное (70,2 %), на 20 % превышающее ВГН, увеличение уровня Т-лимфоцитов в КМ. При этом число В-лимфоцитов CD19⁺ и NK-клеток (CD3-CD16⁺CD56⁺) было в пределах нормы, составляя соответственно 13,3 и 8,9 % в периферической крови и 13,0 и 9,1 % в КМ. Полученные в ходе обследования данные позволили установить диагноз тяжелой АА.

Согласно клиническим рекомендациям, всем больным АА следует выполнять тестирование на ПНГ-клон методом высокочувствительной проточной цитометрии [8, 29]. Возможности проведения такого анализа в соответствии с международными стандартами появились только в 2012 г. Однако в 2008–2011 гг. в ходе повторных исследований методом проточной цитометрии по нестандартизованной методике у пациента выявлялся небольшой ПНГ-клон без клинико-лабораторных признаков гемолиза. При введении в практику работы лаборатории центра в 2012 г. стандартизованной методики диагностики [30] у пациента определено 15 % клеток с ПНГ-фенотипом среди гранулоцитов и 12,2 % среди моноцитов, что позволило скорректировать диагноз: АА тяжелая форма/ПНГ. Среди эритроцитов преобладали клетки III типа с абсолютным дефицитом якорных белков.

Цитогенетические исследования, выполненные в 2009 и 2010 гг., оказались неинформативными из-за отсутствия митозов, что достаточно характерно для больных АА.

Пациент получал комбинированную ИСТ. 5-дневные курсы АТГ в дозе 15 мг/кг проводились дважды (в июне 2008 г. и в январе 2009 г.) в связи с неполным и нестойким эффектом. Одновременно с 2008 г. пациент получал терапию ЦсА в средней суточной дозе 5 мг/кг непрерывно. В связи с побочными

явлениями в виде гиперпластического гингивита периодически прекращал прием препарата на 1–2 нед.

Учитывая наличие анемии и глубокой тромбоцитопении с кожным геморрагическим синдромом, многократно назначались трансфузии фильтрованных эритроцитов (суммарно более 20 доз за время болезни) и тромбоконцентрата (24 дозы). Поскольку на фоне проводимой гемокомпонентной терапии была определена посттрансфузионная перегрузка железом с повышением уровня сывороточного ферритина до 2890 МЕ/мл, дополнительно проводилась хелаторная терапия деферазироксом.

Через 11 мес. от начала ИСТ констатирована частичная ремиссия с независимостью от гемотрансфузий, с повышением уровня нейтрофилов более 1×10^9 /л и тромбоцитов до $50\text{--}60 \times 10^9$ /л, улучшением показателей миелограммы при сохранении очагов аплазии КМ по данным трепанобиопсии. Показатели, соответствующие полной ремиссии, зарегистрированы через 23 мес. от начала терапии.

Оценка динамики содержания основных субпопуляций лимфоцитов показала, что в ходе наблюдения количество и соотношение лимфоидных популяций колебались в зависимости от стадии заболевания, но всегда с сохранением характерного для АА достоверного преобладания Т-лимфоцитов CD3⁺ в КМ.

В ходе наблюдения и при исследованиях, проводимых в период 2012–2016 гг., отмечалось сохранение показателей, соответствующих полной ремиссии: концентрация гемоглобина — в пределах 111–140 г/л, лейкоциты — $4,0\text{--}5,4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $2,3\text{--}3,0 \times 10^9$ /л и тромбоциты — $150\text{--}225 \times 10^9$ /л.

В миелограммах число МКЦ колебалось от 26 до 193×10^9 /л. Гранулоцитарный росток составлял 48,0–54,2 % без нарушения созревания. Отмечалось расширение эритроидного ростка (26,4–43,6 %) за счет полихроматофильных эритробластов. Сохранялось умеренное сужение мегакариоцитарного ростка. При исследовании гистологических препаратов КМ выявлялись очаги гипоплазии. Следует отметить, что при уменьшении дозы ЦсА отмечалось снижение уровня тромбоцитов до 90×10^9 /л, в связи с чем прием препарата был прекращен только в 2015 г. при стабильных показателях гемограммы и нормализации показателей миелограммы.

Среди проведенных за время наблюдения лабораторных исследований можно выделить особенность, выявленную при культуральных исследованиях ГСК (культивирование в полной среде MethoCult H4435 на основе метилцеллюлозы) [31], характеризующих их пролиферативный потенциал. При проведении данного теста в мае 2012 г. в период полной ремиссии, поддерживаемой приемом ЦсА, наблюдалось отсутствие роста колоний клеток в культуре, возможно свидетельствующее о сохраняющемся внутреннем дефекте ГСК пациента. При повторном исследовании в октябре 2014 г. имелся активный рост колоний в культуре — 200 колоний на $1,5 \times 10^5$ клеток (в т. ч. эритроидных — 132, гранулоцитарных — 34, грануломоноцитарных — 10, смешанных — 2 и макрофагальных — 22), что превышает средние показатели у здоровых лиц.

Наряду с явлениями гиперпластического гингивита в ходе терапии имело место осложнение в виде

Таблица 1. Динамика размера ПНГ-клона пациента П.

Дата исследования	ПНГ-клон среди гранулоцитов	ПНГ-клон среди моноцитов	ПНГ-клон среди эритроцитов (II и III типы)
28.05.2012	15,0 %	12,2 %	5,0 %
08.10.2012	24,3 %	13,9 %	7,7 %
09.10.2013	23,3 %	14,9 %	11,6 %
08.04.2014	28,7 %	14,3 %	9,5 %
05.04.2016	29,5 %	7,2 %	7,2 %
13.09.2016	23,9 %	2,5 %	6,1 %
10.12.2019	0 %	0 %	0 %

ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

асептического некроза головок бедренных костей, что послужило причиной хирургического лечения. Данных о наличии антифосфолипидного синдрома при дополнительном обследовании не получено. В 2015 г. пациенту проведено эндопротезирование правого тазобедренного сустава, а в 2016 г. — левого.

С начала наблюдения по апрель 2016 г. отмечалась тенденция к постепенному нарастанию ПНГ-клона (данные исследований в динамике приведены в табл. 1 и на рис. 1) без значимых признаков гемолиза с максимальным уровнем ЛДГ < 1,4 × ВГН. В последующем наблюдалось его снижение, особенно заметное среди моноцитов.

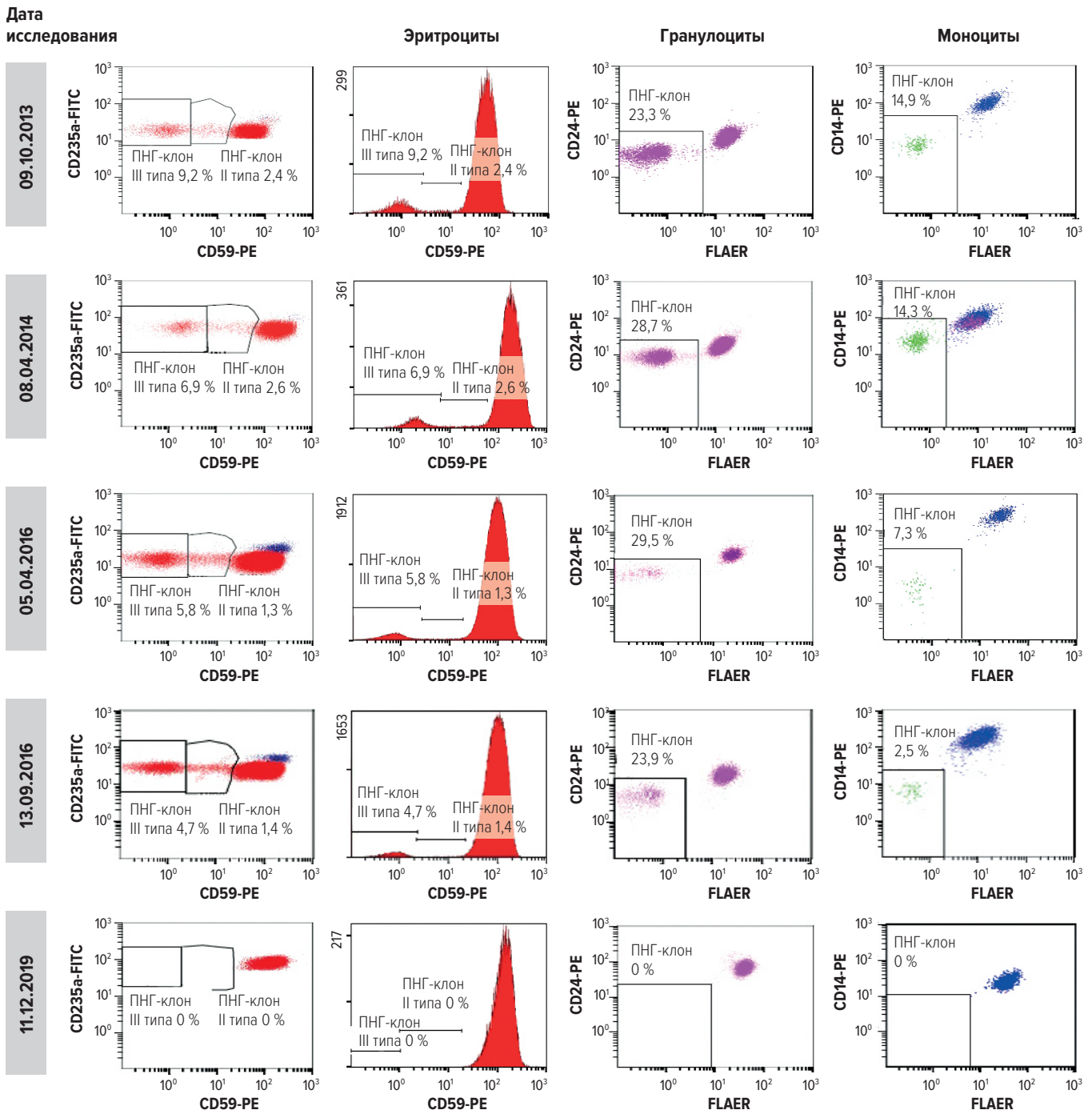


Рис. 1. Динамика ПНГ-клона у пациента П.

ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Fig. 1. The PNH clone dynamics in patient P.

ПНГ — paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

В период 2017–2019 гг. пациент под наблюдением гематолога не находился и медицинского обследования не проходил при сохранении вполне удовлетворительного самочувствия и качества жизни.

Ухудшение самочувствия в виде нарастающей слабости отмечено с ноября 2019 г.

При обращении в ФГБУ РНИИГТ в декабре 2019 г. установлено следующее.

В клиническом анализе крови: гемоглобин — 76 г/л, эритроциты — $2,51 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $5,7 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $0,4 \times 10^9$ /л; в лейкоцитарной формуле: бластные клетки — 2 %, промиелоциты — 2 %, миелоциты — 3 %, метамиелоциты — 3 %, тромбоциты — 130×10^9 /л.

В миелограмме: МКЦ — 131×10^9 /л, нейтрофильный ряд — 73,8 % (миелобласты — 7,4 %, промиелоциты — 13 %, метамиелоциты — 12,8 %, палочкоядерные — 7,6 %, сегментоядерные — 6,4 %), эритроидный ряд — 2,6 % с наличием 0,4 % мегалобластических форм, лимфоциты — 5,2 %, МГКЦ — $0,062 \times 10^9$ /л (> 20 в препаратах) с наличием моно- и диплоидных микроформ.

Характерные диспластические изменения клеток КМ, выявленные у пациента П., приведены на рис. 2.

В трепанобиоптате подвздошной кости миелоидная ткань занимает 60–80 % объема. В гранулоцитарном ряду преобладают незрелые и созревающие формы с атипичными ядрами. Количество МГКЦ (мелких, с измененными ядрами) увеличено. Выявляется ретикулярный фиброз I степени.

По данным стандартного цитогенетического исследования клеток КМ в 95 % метафаз определена моносомия 7. ПНГ-клон не выявлен. По результатам ПЦР-исследования крови обнаружена мутация гена *DNMT3A* в кодоне 882.

При иммунологическом исследовании отмечалось значительное увеличение количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) не только в КМ (до 80 %), но и в периферической крови (91,6 %). Этому сопутствовало резкое снижение уровня В-лимфоцитов ($CD19^+$) и НК-клеток ($CD3^-CD16^+CD56^+$) — соответственно до 4,2 и 3,4 % в периферической крови и до 3,8 и 2,1 % в КМ.

Констатирована эволюция АА в МДС с избытком бластов-1 с моносомией хромосомы 7. Определена высокая группа риска: промежуточный-2 по шкале IPSS и высокий по шкалам WPSS и IPSS-R.

Терапией выбора для пациента со вторичным МДС при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний является трансплантация аллогенных ГСК (аллоТГСК). В связи с этим инициировано HLA-типирование больного и сиблингов, а также поиск HLA-совместимых неродственных доноров. Однако полностью HLA-совместимых доноров ГСК ни среди членов семьи больного, ни в российских регистрах не найдено.

Инициирована терапия гипометилирующим препаратом децитабином в дозе 20 мг/м^2 в течение 5 последовательных дней. После однократного курса терапии отмечалось снижение содержания бластных клеток в КМ с 7,3 до 4,4 % при сохранении дисплазии в трех ростках гемопоэза. Учитывая вторичный характер МДС в совокупности с полученными данными цитогенетического и молекулярно-генетических

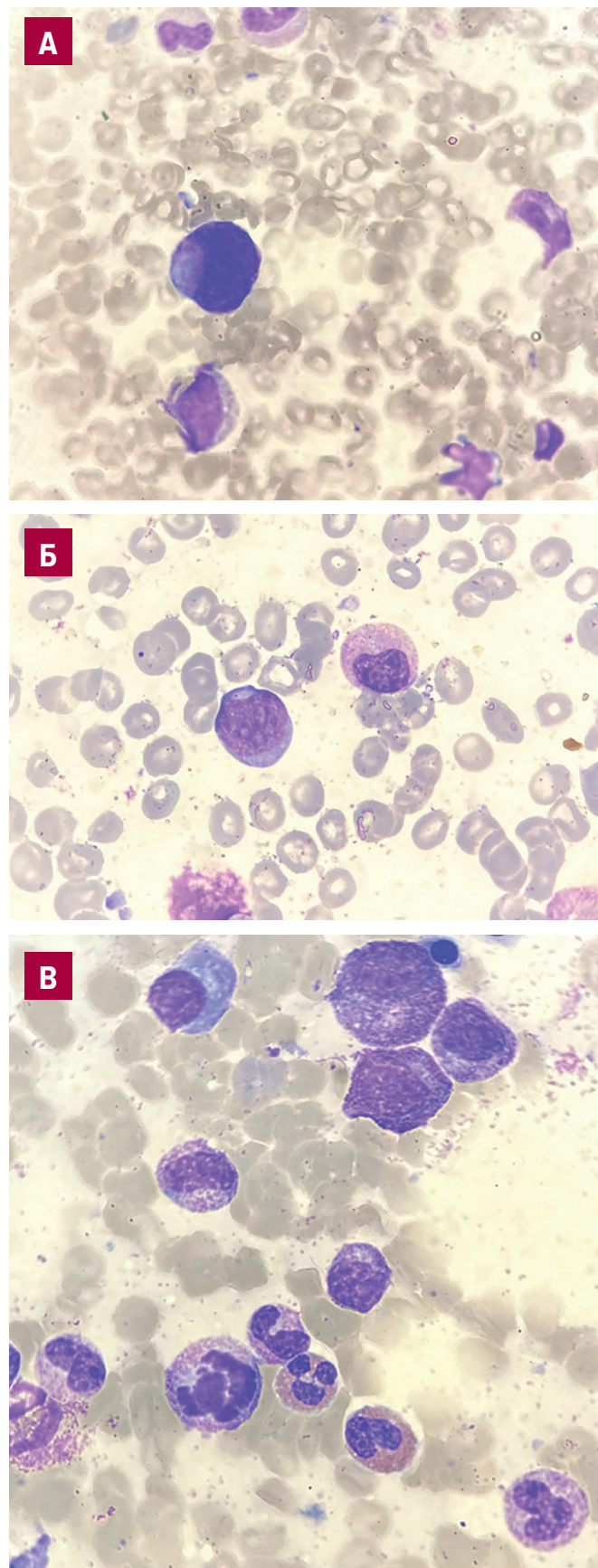


Рис. 2. Диспластические изменения клеток костного мозга у пациента П. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 100$:

А — моноплоидный мегакариоцит; Б — бластная клетка и круглоядерный нейтрофил; В — пельгероидность ядер нейтрофилов, множественные эозинофилы

Fig. 2. Dysplastic changes of bone marrow cells in patient P. Romanovsky-Giemsa stain, $\times 100$:

A — a monoploid megakaryocyte; B — a blast cell and a round-nucleus neutrophil; C — pelgeroid-like neutrophil nuclei, multiple eosinophils

Таблица 2. Динамика показателей клинического анализа крови у пациента П.

Показатель	Дата исследования					
	20.02.2020	03.03.2020 (D0)	10.03.2020 (D+7)	16.03.2020 (D+12)	19.03.2020 (D+15)	23.03.2020 (D+19)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8	0,5	0	0,3	6,0	4,2
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,9	0	0	0	4,6	2,3
Гемоглобин, г/л	121	93	76	88	89	107
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	25	41	9	29	53	77

D — день относительно проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

исследований, было принято решение о проведении гаплоидентичной ТГСК от родной сестры пациента.

После применения немиелоаблативного режима кондиционирования по схеме CMF-RIC (циклофосфамид, флударабин, мелфалан) 03.03.2020 г. была выполнена трансплантация: проведена трансфузия периферических ГСК донора в объеме $7,23 \times 10^6/\text{кг}$ клеток CD34⁺. В качестве режима профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) применялась трехкомпонентная схема: циклофосфамид в D+3 и D+5, ЦсА в D0–D+100 с мониторингом концентрации препарата в крови, а также микофенолат мофетил в D+1–D+30. Ранний посттрансплантационный период осложнился мукозитом ротовой полости III степени, энтеропатией III степени, гипопропротеинемией II степени, гипоальбуминемией III степени, гиперсаливацией и гипонатриемией IV степени.

В табл. 2 представлены данные клинического анализа крови в динамике после гаплогТГСК.

Приживление трансплантата установлено в D+16 (нейтрофилы $> 1 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин > 80 г/л, тромбоциты $> 50 \times 10^9/\text{л}$ без трансфузионной поддержки). По данным морфологического исследования КМ 23.03.2020 г. достигнута ремиссия. По результатам цитогенетического исследования КМ пациента отмечался 100%-й донорский химеризм (кариотип 46,XX) [30]. Мутация гена *DNMT3A* не обнаружена. В период с D+30 по D+100 в амбулаторном режиме продолжена ИСТ ЦсА в дозе 3–7 мг /кг/сут под контролем концентрации препарата в крови и уровня креатинина. Данных об острой РТПХ у пациента не отмечено.

Признаки классической хронической РТПХ (хрРТПХ) в виде высыпаний на кожных покровах лица, груди, живота появились с июня 2020 г. (> 100 дней после гаплогТГСК) при показателях гемограммы в пределах нормальных значений и наличии 3 % бластных клеток в КМ. Констатирована хрРТПХ кожи III–IV степени, которая была купирована назначением глюкокортикостероидов в дозе 1–5 мг/кг.

В декабре 2020 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с развитием двусторонней пневмонии (КТ 1–2). В период выздоровления диагностирован рецидив хрРТПХ с поражением кожи и глаз II степени, печени II степени. Начата терапия руксолитинибом в дозе 15 мг/сут, которая продолжена в сочетании с ЦсА. К настоящему времени (28.01.22) достигнут почти полный ответ в терапии кожной хрРТПХ.

При обследовании в октябре 2021 г. в клиническом анализе крови: гемоглобин — 145 г/л, эритроциты — $4,29 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит — 43,8 %, лейкоциты —

$5,8 \times 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула без особенностей), тромбоциты — $211 \times 10^9/\text{л}$; в миелограмме: МКЦ — $152 \times 10^9/\text{л}$, нейтропоз сохранен (69,2 % клеток нейтрофильного ряда), увеличено содержание клеток пролиферирующего пула (промиелоциты — 5,2 %, миелоциты — 18 %), миелобласты — 1,2 %, эозинофильный ряд — 2,8 %, эритроидный росток сохранен (14,4 %), МГКЦ — $0,62 \times 10^6/\text{л}$ (80 в препаратах деятельные).

Наблюдение за пациентом продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен случай эволюции АА в МДС на фоне полной ремиссии АА после проведения комбинированной ИСТ с успешной гаплогТГСК. При анализе течения заболевания у больного обращает на себя внимание значительный срок от начала ИСТ до получения стойкой полной ремиссии, поскольку имеются данные о том, что при более длительном сроке достижения ремиссии трансформация в МДС и ОМЛ у пациентов с АА наблюдается чаще [32]. Особенностью данного клинического наблюдения является также эволюция в МДС у пациента с АА и наличием ПНГ-клона. Клон ПНГ у больных АА выявляется достаточно часто, и в настоящее время в стандартный план обследования пациентов с АА входит тестирование на его наличие. При этом в ряде исследований показано, что при ассоциированных вариантах АА/ПНГ с небольшим размером патологического клона проведение ИСТ более эффективно, чем при АА с отсутствием ПНГ-клона [11, 12]. Тем не менее у наблюдаемого нами пациента, хотя и была достигнута полная ремиссия заболевания, результат длительное время был нестойким с колебаниями показателей крови, сохранением очагов гипоплазии в КМ и необходимостью поддерживающей терапии ЦсА.

Кроме того, обращали на себя внимание такие особенности, как резкое снижение колониеобразующей способности ГСК в культуре к моменту достижения полной ремиссии и постоянное сохранение повышенного содержания Т-лимфоцитов CD3⁺ в КМ, что нехарактерно для пациентов со стойким положительным эффектом от проведенной ИСТ [2, 14]. В то же время выполненные нами ранее исследования колониеобразующей способности ГСК у больных АА в зависимости от наличия ПНГ-клона показали, что у пациентов с сочетанной патологией снижение пролиферативной активности ГСК выражено в меньшей степени [33]. Возможным объяснением указанных особенностей может быть сохранение дефекта ГСК

или возникновение невыявляемых рутинными методами дополнительных генетических аномалий, в т. ч. мутаций, затрагивающих гены, которые связаны с формированием миелоидных опухолей.

Не исключается и такой фактор, как дефект гемопоэтической ниши, поскольку данный критерий вероятен как один из патогенетических механизмов развития АА и имеются свидетельства вовлечения гемопоэтической ниши в патологический процесс при АА [1, 3, 34–36].

В отношении динамики размера ПНГ-клона у больных АА, получающих ИСТ, наиболее типично либо сохранение его величины, либо нарастание числа клеток патологического клона с течением времени [20, 27]. Однако встречаются описания необычных ситуаций со спонтанным исчезновением ПНГ-клона. Подобные клинические случаи, согласно имеющимся данным, обычно связаны с последующей эволюцией в клональные опухолевые заболевания: МДС, острый лейкоз [37, 38]. В описываемом нами случае тенденция к постепенному нарастанию ПНГ-клона наблюдалась у пациента в период ремиссии (с 15 до 25,5 %) и имелись опасения в отношении трансформации заболевания в классическую гемолитическую ПНГ. Однако последующие события развились по другому сценарию.

Следует отметить, что наблюдалось расхождение в величине ПНГ-клона среди гранулоцитов и моноцитов на фоне сходной динамики обоих показателей. Такие расхождения в ряде случаев отмечались и другими исследователями, хотя чаще наблюдалась ситуация, когда величина моноцитарного ПНГ-клона у пациента выше, чем гранулоцитарного. Существуют и противоположные ситуации с преобладанием ПНГ-клона среди моноцитов [39]. Причины такого феномена до сих пор точно не установлены. В качестве гипотезы обсуждается вклад инфекционных процессов, различной продолжительности жизни этих типов клеток, их избирательной утраты и ряд других.

Исследования последних лет показали, что признаки клонального гемопоэза, не связанного с наличием ПНГ-клона, могут достаточно часто выявляться у больных АА и ПНГ на различных этапах заболевания [40–44]. Однако до настоящего времени крайне мало достоверных предикторов индивидуального риска лейкозной эволюции АА и ПНГ, основанных на соматических мутациях, которые определяются у того или иного пациента. Предрасполагающими к развитию вторичных МДС/ОМЛ факторами считаются длительность АА, более старший возраст, рефрактерное или рецидивирующее течение заболевания, укорочение длины теломера, а также множественные мутации, особенно при их выявлении на ранних этапах заболевания и высокой аллельной нагрузке [18, 40, 42].

Мы не располагаем достоверными данными о наличии возможных мутаций у нашего пациента, поскольку такие исследования на ранних этапах заболевания не проводились и пациент более 2 лет был вне наблюдения гематолога. По всей вероятности, при регулярном обследовании, в т. ч. на ПНГ-клон, признаки эволюции могли быть выявлены на более ранних этапах. Обращает на себя внимание обнаружение мутации гена *DNMT3*, связанной с повышенным риском

развития гематологических неоплазий и с плохим прогнозом при ОМЛ, в предтрансплантационный период. Хотя убедительных данных о причастности данной эпигенетической мутации к лейкозной трансформации при АА нет, полностью исключить определенную ее роль в развитии вторичных МДС/ОМЛ не представляется возможным [42, 44, 45].

На этапе трансформации в МДС при решении вопроса о выборе терапии в первую очередь рассматривалась возможность проведения аллоТГСК. Согласно рекомендациям по выполнению ТГСК у пациентов с МДС в возрасте менее 60–65 лет, трансплантация показана, начиная с группы промежуточного-1 риска по шкале IPSS при наличии неблагоприятных аномалий кариотипа и с группы промежуточного риска по шкале IPSS-R при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний [46]. Что касается терапии МДС/ОМЛ у пациентов, ранее получавших ИСТ по поводу АА, то аллоТГСК остается единственным потенциально излечивающим методом [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование программ ИСТ позволяет получить длительные полные ремиссии у большинства больных АА. Тем не менее считать такие ремиссии выздоровлением в полной мере не представляется возможным, поскольку скрытые нарушения в системе кроветворения, по-видимому, сохраняются у значительной части пациентов и есть риск поздних клональных нарушений, включающих гемолитическую ПНГ, МДС и ОМЛ. Приведенный клинический случай иллюстрирует такой вариант течения АА с наличием ПНГ-клона. Результаты наблюдения за больным с исходно типичным течением АА подтверждают тесную взаимосвязь АА с клональными гематологическими заболеваниями и необходимость длительного наблюдения за пациентами, достигшими ремиссии АА после проведения ИСТ.

Обследование в динамике необходимо в связи с вероятностью нарастания ПНГ-клона с трансформацией в гемолитическую форму заболевания, особенно на этапе восстановления гемопоэза. С другой стороны, имеется определенный риск лейкозной эволюции при длительном течении заболевания, что также диктует необходимость диспансерного наблюдения с проведением контрольных исследований в динамике у пациентов с АА после ИСТ. Дальнейшие исследования и обобщение опыта клинических наблюдений позволят более точно определить факторы прогноза таких трансформаций.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.Р. Шилова, Т.В. Глазанова, С.В. Грицаев.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: Е.Р. Шилова, Т.В. Глазанова, С.В. Грицаев, Н.А. Романенко.

Окончательное одобрение рукописи: Е.Р. Шилова, Т.В. Глазанова, С.В. Грицаев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. М.: Наука; СПб.: Изд-во KN, 1995. 231 с.

[Abdulkadyrov KM, Bessmeltsev SS. Aplasticheskaya anemiya. (Aplastic anemia.) Moscow: Nauka Publ.; Saint Petersburg: KN Publ.; 1995. 231 p. (In Russ)]

2. Розанова О.Е. Иммунологические особенности патогенеза апластической анемии: роль цитокинов: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2006.

[Rozanova OE. Immunologicheskie osobennosti patogeneza aplasticheskoi anemii: rol' tsitokinov. (Immunological features of the pathogenesis of aplastic anemia: the role of cytokines.) [dissertation] Saint Petersburg; 2006. (In Russ)]

3. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов В.А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Новосибирск: Наука, 2008. 236 с. [Kulagin AD, Lisukov IA, Kozlov VA. Aplasticheskaya anemiya: immunopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie. (Aplastic anemia: immunopathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment.) Novosibirsk: Nauka Publ.; 2008. 236 p. (In Russ)]

4. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8):2509–19. doi: 10.1182/blood-2006-03-010777.

5. Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):361–70. doi: 10.1111/cei.12605.

6. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н. и др. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: повторные курсы антитимочитарного глобулина. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59:11–8.

[Mikhailova EA, Fidarova ZT, Ustinova EN, et al. Combined immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: repeated courses of antithymocyte globulin. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59:11–8. (In Russ)]

7. DeLatour P, Tabrizi R, Marcias A, et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Am J Hematol*. 2018;93(5):635–42. doi: 10.1002/ajh.25050.

8. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(2):208–26. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226.

[Mikhailova EA, Fidarova ZT, Troitskaya VV, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(2):208–26. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226. (In Russ)]

9. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1540–50. doi: 10.1056/NEJMoa1613878.

10. Drexler B, Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:2040620721998126. doi: 10.1177/2040620721998126.

11. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. *Br J Haematol* 2014;164(4):546–54. doi: 10.1111/bjh.12661.

12. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2006;107(4):1308–14. doi: 10.1182/blood-2005-06-2485.

13. Zhao X, Zhang L, Jing L et al. The role of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in response to immunosuppressive therapy of patients with severe aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2015;94(7):1105–10. doi: 10.1007/s00277-015-2348-5.

14. Кулагин А.Д. Клинико-гематологические и иммунологические критерии долгосрочного прогноза приобретенной апластической анемии: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015.

[Kulagin AD. Kliniko-gematologicheskie i immunologicheskie kriterii dolgosrochnogo prognoza priobretennoi aplasticheskoi anemii. (Clinical, hematological,

and immunological criteria for long-term prognosis of acquired aplastic anemia.) [dissertation] Saint Petersburg; 2015. (In Russ)]

15. Scheinberg P, Rios OJ, Scheinberg P, et al. Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(6):571–4. doi: 10.1002/ajh.2369.

16. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003;101(4):1236–42. doi: 10.1182/blood-2002-04-1134.

17. Afable MG, Tiu RV, Maciejewski JP. Clonal evolution in aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:90–5. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.90.

18. Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020;136(1):36–49. doi: 10.1182/blood.2019000940.

19. Li Y, Li X, Ge, et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: a single-center experience. *Ann Hematol*. 2011;90(5):529–37. doi: 10.1007/s00277-010-1140-9.

20. Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Динамика ПНГ-клона у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(8):490–4. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-490-494.

[Fidarova ZT, Mikhailova EA, Galtseva IV, et al. The dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in patients with aplastic anemia in process of immune suppressive therapy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(8):490–4. doi: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-490-494. (In Russ)]

21. Boddu PC, Kadia TM. Molecular pathogenesis of acquired aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2019;102(2):103–10. doi: 10.1111/ejh.13182.

22. Young NS, Maciejewski JP, Sloan E, et al. The relationship of aplastic anemia and PNH. *Int J Hematol*. 2002;76(2):168–72. doi: 10.1007/BF03165111.

23. Shresenmeier H, Hertenstein B, Wagner B, et al. A pathogenetic link between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria is suggested by a high frequency of aplastic anaemia patients with a deficiency of phosphatidylinositol glycan anchored proteins. *Exp Hematol*. 1995;23(2):181.

24. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobhaci ML, et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood* 1995;85(5):1354–63.

25. Shilova E, Glazanova T, Chubukina Z, et al. Aplastic anemia associated with PNH-clone – a single centre experience. *Blood*. 2016;128(22):5080. doi: 10.1182/blood.V128.22.5080.5080.

26. Wanachawanawin W, Siripanyaphinyo U, Piyawattanasakul N, Kinoshita T. A cohort study of the nature of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and PIG-A mutations in patients with aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2006;76(6):502–9. doi: 10.1111/j.0902-4441.2005.101-1-EJH2467.

27. Шилова Е.Р., Глазанова Т.В., Чубукина Ж.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(3):319–28. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-319-328.

[Shilova ER, Glazanova TV, Chubukina ZhV, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Patients with Aplastic Anemia: Challenges, Characteristics, and Analysis of Clinical Experience. *Clinical oncohematology*. 2019;12(3):319–28. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-319-328. (In Russ)]

28. Kulagin A, Golubovskaya I, Ivanova M, et al. Incidence and risk factors for hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in aplastic anemia (AA) patients. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(Suppl 1):S42–S43. doi: 10.1038/bmt.2014.43.

29. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Онкогематология*. 2014;9(2):20–8. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28.

[Kulagin AD, Lisukov IA, Ptushkin VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncohematology*. 2014;9(2):20–8. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28. (In Russ)]

30. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuosepe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(4):211–30. doi: 10.1002/cyto.b.20525.

31. Nissen-Druey C, Tichelli A, Meyer-Monard S. Human hematopoietic colonies in health and disease. *Acta Haematol*. 2005;113(1):5–96. doi: 10.1159/000081987.

32. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*. 2002;100(3):786–90. doi: 10.1182/blood.V100.3.786.

33. Балашова В.А., Шилова Е.Р., Семенова Н.Ю., Ругаль В.И. Колониеобразующая способность гемопоэтических стволовых клеток больных апластической анемией в зависимости от наличия ПНГ-клона. *Гематология и трансфузиология*. 2016;1:32.

[Balashova VA, Shilova ER, Semenova NYu, Rugal VI. Colony-forming ability of hematopoietic stem cells in patients with aplastic anemia depending on the presence of a PNH clone. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;1:32. (In Russ)]

34. Пономаренко В.М., Блинова Т.С., Шилова Е.Р. Новые ультраструктурные особенности стромальных клеток костного мозга больных с апластической анемией. *Гематология и трансфузиология*. 1993;1:11–5.

[Ponomarenko VM, Blinova TS, Shilova ER. New ultrastructural characteristics of the bone marrow stromal cells in patients with aplastic anemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1993;1:11–5. (In Russ)]

35. Вартанян Н.Л., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю., Ругаль В.И. Мезенхимальные стромальные клетки при апластической анемии, гемобластозах и негематологических опухолях. Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2014;34(6):17–26.
[Vartanyan NL, Bessmeltsev SS, Semenova NYu, Rugal VI. Mesenchymal stromal cells in aplastic anemia, hematological malignancies and non-hematological tumors. Byulleten Sibirskogo otdeleniya RAMN. 2014;34(6):17–26. (In Russ)]
36. Погодина Н.А., Семенова Н.Ю., Ругаль В.И. и др. Биологические особенности паренхимы и стромы костного мозга при апластической анемии. Вестник гематологии. 2019;15(2):29–36.
[Pogodina NA, Semenova NYu, Rugal VI, et al. Biological features of parenchyma and the bone marrow stroma in aplastic anemia. Vestnik gematologii. 2019;15(2):29–36. (In Russ)]
37. Korkama E-S, Armstrong A-E, Jarva H, Meri S. Spontaneous remission in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – return to health or transition into malignancy? Front Immunol. 2018;9:1749. doi: 10.3389/fimmu.2018.01749.
38. Babushok DV, Stanley N, Xie HM, et al. Clonal replacement underlies spontaneous remission in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2017;176(3):487–90. doi: 10.1111/bjh.13963.
39. Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 3 – data analysis, reporting and case studies. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):49–66. doi: 10.1002/cyto.b.21609.
40. Mortazavi Y, Tooze JA, Gordon-Smith EC, Rutherford TR. N-RAS gene mutation in patients with aplastic anemia and aplastic anemia/ paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during evolution to clonal disease. Blood. 2000;95(2):646–50. doi: 10.1182/BLOOD.V95.2.646.
41. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. N Engl J Med. 2015;373(1):35–47. doi: 10.1056/NEJMoa1414799.
42. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood. 2016;128(3):337–47. doi: 10.1182/blood-2016-01-636381.
43. Negoro E, Nagata Y, Clemente MJ, et al. Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia. Blood. 2017;130(17):1953–7. doi: 10.1182/blood-2017-02-767731.
44. Белоцерковская Е.В., Зайкова Е.К., Петухов А.В. и др. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 и их сочетания с мутациями FLT3, NPM1, RUNX1 у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):13–21. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21.
[Belotserkovskaya EV, Zaikova EK, Petukhov AV, et al. Identification of Mutations in IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 Genes of Genome Epigenetic Regulation and Their Co-Occurrence with FLT3, NPM1, RUNX1 Mutations in Acute Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2021;14(1):13–21. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21. (In Russ)]
45. Makishima H. Clonal hematopoiesis in aplastic anemia. Rinsho Ketsueki. 2018;59(10):1962–8. doi: 10.11406/rinketsu.59.1962.
46. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Алгоритмы обследования и протоколы лечения больных с различными формами миелодиспластических синдромов. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В 2 томах. М.: Практика, 2018. Т. 1. С. 441–78.
[Kokhno AV, Parovichnikova EN, Mikhailova EA, Savchenko VG. Monitoring algorithms and treatment protocols for the patients with various myelodysplastic syndromes. In: Savchenko VG, ed. Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanii sistemy krovi. (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. In 2 volumes. Vol. 1. pp. 441–78. (In Russ)]
47. Golubovskaya IK, Kulagin AD, Rudnitskaya YV, et al. Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia: Efficacy of hematopoietic stem cell transplantation. Cell Ther Transplant. 2018;2(23):36–44. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-2-36-44.