

АНЕМИИ

ANEMIAS

Отдаленные результаты иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией (опыт одного центра)

Long-Term Outcomes of Immunosuppressive Therapy for Aplastic Anemia: A Single-Center Experience

Е.Р. Шилова, Н.А. Романенко, Д.А. Чебыкина, Т.В. Глазанова, М.Н. Зенина, И.Е. Павлова, С.С. Бессмельцев

ER Shilova, NA Romanenko, DA Chebykina, TV Glazanova, MN Zenina, IE Pavlova, SS Bessmeltsev

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

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

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Введение. У пациентов с апластической анемией (АА), не подлежащих трансплантации костного мозга, наиболее эффективна комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Она позволяет получить ремиссии у большинства больных. Однако к недостаткам ИСТ относятся частые рецидивы, неполное восстановление кроветворения и риск клональной эволюции. Кроме того, при АА не всегда проводится лечение по стандартным программам. По различным причинам у части пациентов с АА лечение отсроченное или ИСТ проводится в монорежиме преимущественно циклоспорином А (ЦсА).

Background. Bone marrow transplantation-ineligible aplastic anemia (AA) is most effectively treated with combined immunosuppressive therapy (IST). It yields remissions in most patients. However, it has such disadvantages as frequent relapses, incomplete hematologic recovery, and clonal evolution risk. Besides, AA is not always treated according to standard regimens. For different reasons, some AA patients receive delayed therapy or IST mono-treatment predominantly with cyclosporine A (CsA).

Цель. Оценить отдаленные результаты ИСТ в группе пациентов с АА, наблюдавшихся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА более 5 лет от начала лечения.

Aim. To assess long-term IST outcomes in AA patients followed-up at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology for 5 years after therapy onset.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов с АА, получавших ИСТ более 5 лет (срок постоянного наблюдения 5,5–33 года) с мониторингом основных показателей гемограммы, размера ПНГ-клона. Больные были в возрасте 19–73 года (медиана 29 лет). Женщин было 8, мужчин — 12. Согласно международным критериям, диагноз тяжелой АА (ТАА) исходно поставлен 18 пациентам, нетяжелой АА (НАА) — 12. Комбинированную ИСТ получало 22 пациента (18 — с ТАА, 4 — с НАА), остальным 8 больным проводилась монотерапия АТГ ($n = 1$) и ЦсА ($n = 7$).

Materials & Methods. The study enrolled 30 AA patients who received IST for more than 5 years (continuous follow-up of 5.5–33 years) with monitoring of the main hemogram parameters and PNH clone size. Patients were aged 19–73 years (median 29 years). There were 8 women and 12 men. Based on international criteria, severe AA (SAA) was initially diagnosed in 18 patients, and non-severe AA (NAA) was diagnosed in 12 patients. Combined IST was administered to 22 patients (18 SAA patients and 4 NAA patients), the remaining 8 patients received ATG ($n = 1$) and CsA ($n = 7$).

Результаты. Ответ на проведенную ИСТ получен у 28 (93,3 %) из 30 пациентов, в т. ч. у 16 (53,3 %) достигнута полная ремиссия. Рассмотрены особенности восстановления кроветворения в зависимости от соблюдения стандартных режимов терапии и варианта заболевания, развития поздних осложнений и клональной эволюции, особенности течения беременности и родов в стадии ремиссии у 4 пациенток. Нарастание ПНГ-клона наблюдалось у более половины (10 из 16) больных, исходно имевших клон выше 2,6 %. Клональная эволюция в миелоидную неоплазию в отдаленные сроки (13 лет от начала ИСТ) имела место у 2 (6,7 %) больных с полной ремиссией АА. Осложнение в виде асептического (аваскулярного) остеонекроза отмечалось у 6 (20 %) наблюдавшихся больных.

Results. A response to IST was achieved in 28 (93.3 %) out of 30 patients, 16 (53.3 %) of them showed complete remission. This paper documents the characteristics of hematologic recovery depending on the compliance with standard therapy regimens, as well as on the disease variant, development of late complications and clonal evolution, characteristics of pregnancy and childbirth in 4 female patients in remission. PNH clone increased in more than a half (10 out of 16) patients whose clone was initially > 2.6 %. Long-term clonal evolution to myeloid neoplasia (13 years after IST onset) was registered in 2 (6.7 %) patients with complete AA remission. Aseptic (avascular) osteonecrosis as complication was reported in 6 (20 %) followed-up patients.

Conclusion. The results of the study highlight the importance of and the need for early start and adherence to stan-

Заключение. Полученные результаты подтверждают важность и необходимость раннего начала и соблюдения стандартных режимов комбинированной ИСТ для получения максимального эффекта у больных как ТАА, так и НАА, а также длительного наблюдения за пациентами после завершения ИСТ.

Ключевые слова: апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия, ремиссия, осложнения, клональная эволюция, ПНГ-клон, беременность.

Получено: 7 марта 2023 г.

Принято в печать: 2 июня 2023 г.

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

Для цитирования: Шилова Е.Р., Романенко Н.А., Чебыкина Д.А. и др. Отдаленные результаты иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией (опыт одного центра). Клиническая онкогематология. 2023;16(3):321–30.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-321-330

ward combined IST regimens aimed at optimum therapeutic effect in both SAA and NAA patients, as well as for long-term follow-up of patients after completing IST.

Keywords: aplastic anemia, immunosuppressive therapy, remission, complications, clonal evolution, PNH clone, pregnancy.

Received: March 7, 2023

Accepted: June 2, 2023

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

For citation: Shilova ER, Romanenko NA, Chebykina DA, et al. Long-Term Outcomes of Immunosuppressive Therapy for Aplastic Anemia: A Single-Center Experience. Clinical oncohematology. 2023;16(3):321–30. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-321-330

ВВЕДЕНИЕ

Апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, для которого характерны иммуноопосредованная аплазия костного мозга с панцитопенией, уменьшением количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и их функциональными дефектами. АА относится к группе редких (орфанных) заболеваний. Распространенность АА различается в зависимости от региона. В европейских странах заболеваемость АА составляет около 2 случаев на 1 млн населения в год [1].

Согласно общепринятым стандартам и международным критериям, заболевание классифицируется как тяжелая (ТАА) и нетяжелая апластическая анемия (НАА) с выделением сверхтяжелой при числе нейтрофилов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$. В связи с тем, что у более 50 % больных АА в дебюте заболевания выявляется ПНГ-клон, предусматриваются также сочетанные формы АА/ПНГ. ПНГ-клон может быть в диапазоне от минимального до значительного с гемолитической формой пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) [1, 2].

Поскольку одним из ведущих механизмов повреждения кроветворения при АА признается иммунная агрессия с экспансией цитотоксических Т-клеточных клонов и гиперпродукцией цитокинов, оказывающих супрессивное действие на клетки-предшественницы гемопоэза, то пациентам, не подлежащим трансплантации аллогенных ГСК (аллоТГСК), проводится иммуносупрессивная терапия (ИСТ) [1–4]. Возможность применения аллоТГСК, являющейся терапией выбора при ТАА, ограничена необходимостью соблюдения ряда условий, таких как наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст и удовлетворительный соматический статус больного, короткий гемотрансфузионный анамнез. В связи с этим наиболее доступным эффективным методом лечения АА

является ИСТ с использованием антитимоцитарного глобулина (АТГ) и циклоспорина А (ЦСА), позволяющая получить ремиссии у 80–90 % больных АА при долговременной выживаемости более 80 % [4–6]. Основными факторами, влияющими на эффективность лечения, наряду с тяжестью заболевания, возрастом пациента и сопутствующей патологией считается проведение комбинированной ИСТ или аллоТГСК в ранние сроки на первых этапах лечения АА [1, 4, 7]. Комбинированная ИСТ является оптимальной лечебной опцией не только у больных с ТАА, но и с НАА, поскольку, как показали сравнительные исследования, эффективность монотерапии у данной категории пациентов значительно ниже [8, 9].

Комбинированная ИСТ предусматривает сочетанное применение курсов вводимого внутривенно АТГ и длительного приема внутрь ЦСА. Для широко используемого лошадиного АТГ терапевтическими считаются дозы не ниже 20 мг/кг массы тела больного на введение при 5-дневном курсе терапии. Имеются данные о большей эффективности режима с использованием препарата в дозе 40 мг/кг в течение 4 дней [10]. Применявшиеся ранее более низкие дозы АТГ, рекомендованные преимущественно при НАА и у лиц старшего возраста, хотя и приводили к достижению ремиссии у части больных, не оправдали себя по мере накопления опыта [11, 12]. Терапевтические дозы ЦСА для больных АА колеблются в диапазоне от 3–4 до 7–8 мг/кг в сутки в зависимости от переносимости и концентрации препарата в сыворотке. Длительность приема препарата определяется полученным результатом. Базовая терапия составляет не менее 6 мес., а постепенная отмена ЦСА рекомендована не ранее чем через 6–12 мес. после достижения ремиссии [1, 13]. В последние годы в программы лечения пациентов с ТАА в дополнение к стандартной ИСТ включают препараты агонистов рецепторов тромбopoэтина

(ТПО-РА), что позволяет значительно улучшить гематологический ответ [1, 14–16].

Серьезными проблемами при проведении ИСТ являются неполное восстановление кроветворения с сохранением очагов гипоплазии даже у больных с полной ремиссией, рецидивы заболевания и вероятность клональной эволюции [8, 14, 17]. Среди поздних клональных осложнений АА могут быть гемолитическая ПНГ у пациентов с исходным ПНГ-клоном. Кроме того, возможна клональная эволюция АА в миелоидные новообразования, реже — в солидные опухоли. Так, по данным рандомизированного контролируемого исследования № NCT01163942, кумулятивная заболеваемость миелодиспластическим синдромом (МДС), острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) или появление изолированного цитогенетического нарушения за 15 лет наблюдения у пациентов с ТАА, получавших ИСТ, составила более 8 % [19]. В публикации Е.М. Groarke и соавт., посвященной результатам нескольких клинических исследований, проведенных NIH Clinical Center, сообщается о кумулятивной частоте рецидивов у 39 % ответивших на лечение пациентов с АА и клональной эволюции — у 14 % при длительном периоде наблюдения [20].

В реальной клинической практике, к сожалению, характер терапии у некоторых больных может значительно отличаться от рекомендуемых стандартов как по причине плохой переносимости препаратов, так и в связи с организационными сложностями. Последние включают трудности маршрутизации с отсроченным направлением пациентов в специализированные медицинские центры и временное отсутствие отдельных препаратов. Все это может снизить эффективность проводимой ИСТ.

Цель настоящего исследования — оценить отдаленные результаты ИСТ в группе пациентов с АА, наблюдавшихся в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России более 5 лет от начала лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты ИСТ у 30 больных АА в возрасте 19–73 года (медиана 29 лет), находившихся под постоянным наблюдением после начала лечения не менее 5 лет в период 2012–2022 гг. Длительность наблюдения у 13 из 30 пациентов составила более 10 лет (диапазон 11–33 года). Среди наблюдавшихся пациентов было 12 мужчин и 18 женщин. Все участники исследования подписали информированное согласие на публикацию статьи.

В дебюте заболевания на основании общепринятых международных критериев Samitta [1, 21] диагноз ТАА исходно поставлен 18 пациентам и НАА — 12. Данные по числу больных, остававшихся под наблюдением в различные интервалы времени, представлены в табл. 1.

Всем больным проводилось тестирование на ПНГ-клон методом высокочувствительной проточной цитометрии в соответствии с международными стандартами [22, 23]. Клон выявлен у 22 (73,3 %) из 30 больных. При этом у 14 (46,7 %) пациентов клон был менее 5 % от общего числа клеток, у остальных

Таблица 1. Число больных апластической анемией в различные сроки постоянного наблюдения

Число больных	Срок наблюдения 5 лет	Продолжили наблюдение					
		6 лет	7 лет	8 лет	9 лет	10 лет	> 10 лет
Всего	30	29	26	25	24	20	13
Мужчины	12	11	10	10	10	8	5
Женщины	18	18	16	15	14	12	8

Таблица 2. Характер проведенной иммуносупрессивной терапии у пациентов с апластической анемией (n = 30)

Группа пациентов	Комбинированная ИСТ	Моно-терапия	Дополнительные средства терапии
Тяжелая АА (n = 18)	18	—	Г-КСФ — 2 Эритропоэтин — 2 ТПО-РА — 3
Нетяжелая АА (n = 12)	4	АТГ — 1 ЦсА — 7	—

АА — апластическая анемия; АТГ — антиtimoцитарный глобулин; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ИСТ — иммуносупрессивная терапия; ТПО-РА — агонисты рецепторов тромбопоэтина; ЦсА — циклоспорин А.

8 (26,7 %) больных при первичном анализе размер клона колебался в пределах 15,0–49,7 %. Пациентам с АА/ПНГ при размере клона более 10 % проводился мониторинг уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как общепринятого показателя, отражающего активность внутрисосудистого гемолиза [22].

Стандартная комбинированная ИСТ включала в себя 5-дневные курсы АТГ и длительную, не менее 24 мес. с периодом снижения дозы до отмены, терапию ЦсА. При проведении терапии АТГ пациентам назначался метилпреднизолон в стандартных дозах. В дальнейшем, в период становления ремиссии, 2 больных получили по 2–3 курса пульс-терапии метилпреднизолоном с учетом выявления у них аутоантител к клеткам крови и/или миелокариоцитам, что расценивалось как аутоиммунный компонент. По показаниям назначалась сопроводительная терапия. Она включала заместительные трансфузии компонентов крови, гемостатическую, антибактериальную и хелаторную терапию.

Комбинированную ИСТ получало 22 больных: 18 — с ТАА и 4 — с НАА. В режиме монотерапии иммуносупрессивное лечение проводилось 8 больным с НАА: 1 пациент с НАА получал только АТГ, а 7 — только ЦсА.

Большей части пациентов (15 из 23) АТГ вводился в суточной дозе 20 мг/кг массы тела. У 1 больного суточная доза препарата составляла 40 мг/кг, а у 8 пациентов с длительным сроком наблюдения курсы АТГ были проведены в дозе 10–15 мг/кг массы тела.

2 больным со сверхтяжелой АА в целях снижения риска тяжелых инфекционных осложнений в период проведения АТГ-терапии назначался гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Еще 2 пациентам с недостаточным эффектом и длительным периодом восстановления наряду с ИСТ назначался эритропоэтин. У 3 больных дополнительно применялись ТПО-РА. Данные по характеру проведенного лечения представлены в табл. 2.

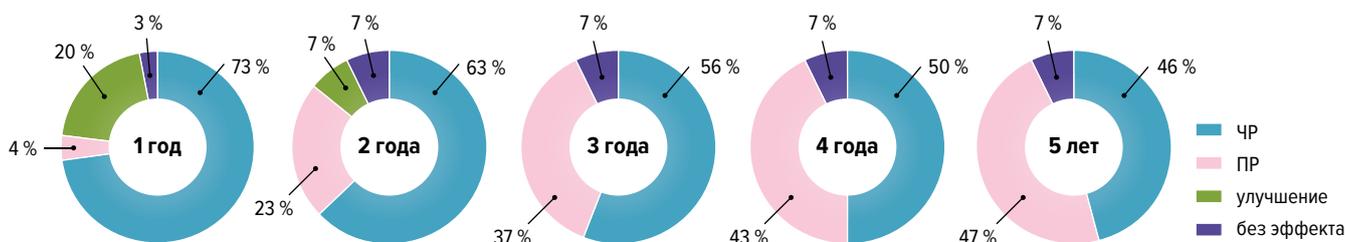


Рис. 1. Результаты лечения больных апластической анемией ($n = 30$) в группах с различными сроками наблюдения
ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 1. The outcomes of aplastic anemia ($n = 30$) treatment depending on follow-up periods
ПР — complete response; ЧР — partial response.

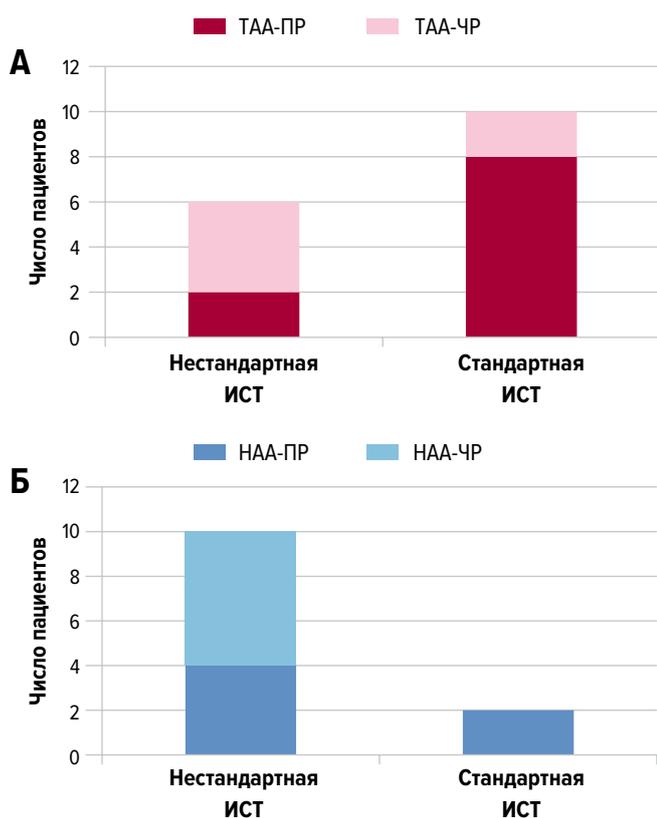


Рис. 2. Число больных с ремиссией в группах с (А) тяжелой ($n = 16$) и (Б) нетяжелой ($n = 12$) апластической анемией с учетом характера иммуносупрессивной терапии
ИСТ — иммуносупрессивная терапия; НАА — нетяжелая апластическая анемия; ПР — полная ремиссия; ТАА — тяжелая апластическая анемия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 2. Remission in patients with (A) severe ($n = 16$) and (B) non-severe ($n = 12$) aplastic anemia depending on the type of immunosuppressive therapy

ИСТ — immunosuppressive therapy; НАА — non-severe aplastic anemia; ПР — complete remission; ТАА — severe aplastic anemia; ЧР — partial remission.

Оценка результатов терапии проводилась с учетом общепринятых критериев полной (ПР) и частичной ремиссии (ЧР) [1, 17].

В связи с неполным и нестойким эффектом 9 больным (7 — с ТАА и 2 — с НАА) проводились повторные курсы АТГ в различные сроки от начала ИСТ. Из них 2 пациентам во второй линии терапии назначался кроличий АТГ, остальные получали повторный курс лошадиного АТГ.

По окончании ИСТ пациенты продолжали находиться под амбулаторным наблюдением с регулярным контролем показателей гемограммы, а также размера ПНГ-клона и уровня ЛДГ у лиц с сочетанными вариантами АА/ПНГ.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью SPSS Statistics 26.0.0.0 и MS Office Excel 2021. Количественные переменные анализировались на нормальность распределения по критерию Шапиро—Уилка. Различия в независимых выборках оценивались с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни и считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 30 больных АА с длительным сроком наблюдения после ИСТ ответ получен у 28 (93,3 %), в т. ч. у 16 (53,3 %) достигнута ПР. ЧР получена у 14 больных в пределах 1-го года ИСТ с медианой достижения 6 мес. У тех пациентов с ЧР, у которых в дальнейшем установлена ПР, медиана ее достижения составила 24 мес. Срок достижения стойких ПР у части больных был длительным (4–5 лет), а у 2 больных (1 — с ТАА и 1 — с НАА) он составил 6 и 9 лет соответственно. Столь длительный срок был связан с продолжительным периодом неполного восстановления кроветворения и колебаниями показателей либо с рецидивами, в т. ч. после перенесенных вирусных инфекций, а также при попытках отмены ЦСА (у больных с циклоспориновой зависимостью). Результаты лечения за 5 лет в группах пациентов с различными сроками наблюдения представлены на рис. 1.

В связи с небольшим числом наблюдений в группе длительно наблюдавшихся пациентов сложно провести корректный сравнительный анализ по ряду показателей, в т. ч. по эффективности терапии в зависимости от наличия или отсутствия ПНГ-клона. Следует, однако, заметить, что из 22 больных с наличием ПНГ-клона различного размера ПР получена у 14 (63,6 %), в то время как из 4 больных без патологического клона ПР были зарегистрированы у 2.

Среди наблюдавшихся пациентов следует отметить 2, у которых проведенная ИСТ не была успешной. На фоне сохранявшейся глубокой аплазии кроветво-

Таблица 3. Динамика средних значений основных показателей гемограммы за 5 лет наблюдения у пациентов с апластической анемией ($n = 28$) с учетом характера иммуносупрессивной терапии

Показатель	Группа	Срок наблюдения от начала ИСТ					
		Исходно	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Гемоглобин, г/л	Группа I	72,6 ± 20,6	118,7 ± 15,2*	131,1 ± 9,2**	129,1 ± 16,8	140,1 ± 7,7**	130,6 ± 20,4
	Группа II	73,3 ± 16,4	99,8 ± 17,8*	110,5 ± 18,7**	114,6 ± 22,1	114,9 ± 20,5**	120,4 ± 26,2
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Группа I	2,3 ± 0,7	3,6 ± 0,5*	4,0 ± 0,5*	4,0 ± 0,5**	4,2 ± 0,4*	4,0 ± 0,8
	Группа II	2,0 ± 0,5	2,8 ± 0,6*	3,2 ± 0,6*	3,4 ± 0,3**	3,5 ± 0,7*	3,7 ± 0,8
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	Группа I	0,7 ± 0,4*	2,0 ± 0,4*	2,8 ± 1,0*	2,2 ± 0,8**	2,9 ± 1,3*	2,6 ± 0,9**
	Группа II	1,0 ± 0,3*	1,4 ± 0,4*	1,9 ± 1,2*	1,5 ± 0,5**	1,9 ± 0,6*	1,6 ± 0,6**
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Группа I	16,2 ± 10,8	77,9 ± 49,6	154,0 ± 70,8**	127,4 ± 57,3	148,5 ± 52,0*	143,2 ± 63,3
	Группа II	22,8 ± 14,6	52,5 ± 38,3	75,8 ± 42,6**	108,4 ± 72,5	97,0 ± 60,0*	117,3 ± 54,4

Группа I — стандартная ИСТ; группа II — нестандартная ИСТ; ИСТ — иммуносупрессивная терапия.

Различия между группами I и II статистически значимые: * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

рения развилась гемолитическая ПНГ, по-видимому, при имевшемся исходно ПНГ-клоне. Эти пациенты со сроком наблюдения 13 и 28 лет не включены в анализируемую общую группу и описаны ниже как отдельные клинические наблюдения.

Рецидивы АА развились у 8 (28,6 %) из 28 пациентов, ответивших на терапию. У 5 больных с ЧР рецидивы установлены в срок 3–18 мес. от времени констатации ЧР после первой линии терапии, а у 3 больных с ПР — в срок 14, 36 и 60 мес. соответственно.

Среди пациентов, наблюдавшихся более 5 лет, умерло 3. Одна больная в возрасте 82 лет с НАА и сроком наблюдения 9,5 года, находившаяся в состоянии ЧР после монотерапии ЦсА, умерла по не связанной с АА причине вследствие прогрессирования сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Двое пациентов с ТАА умерли при сроке наблюдения 13 лет: 1 с ПР — вследствие эволюции ТАА в хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) после проведенной комбинированной ИСТ, а другой, с минимальным эффектом после ИСТ и развитием гемолитической ПНГ, — от осложнений основного заболевания.

Пациенты, ответившие на терапию ($n = 28$), были разделены на две группы: группа I — 14 человек (10 — ТАА и 4 — НАА), получавших стандартную «адекватную» терапию, группа II — 14 человек (5 — ТАА и 9 — НАА), у которых по различным причинам имелись отклонения от принятого в настоящее время стандарта ИСТ. Адекватной считали комбинированную ИСТ в стандартных дозах с курсом АТГ, проведенным не позднее, чем в пределах 1-го года от установления АА. При сравнительном анализе результатов лечения в двух группах отмечено, что число пациентов с ПР в группе I составило 10 (71,4 %), а в группе II — 6 (42,9 %), несмотря на двукратное преобладание пациентов с ТАА в I группе. В то же время темпы восстановления показателей крови у пациентов, получивших своевременную терапию в полных дозах, были существенно короче, а восстановление было более полным. Данные по числу больных с ремиссией в группах ТАА и НАА с учетом характера терапии представлены на рис 2.

Динамика средних значений основных показателей гемограммы за 5 лет наблюдения у больных АА с учетом соблюдения стандартов проведения ИСТ представлена в табл. 3 и на рис. 3.

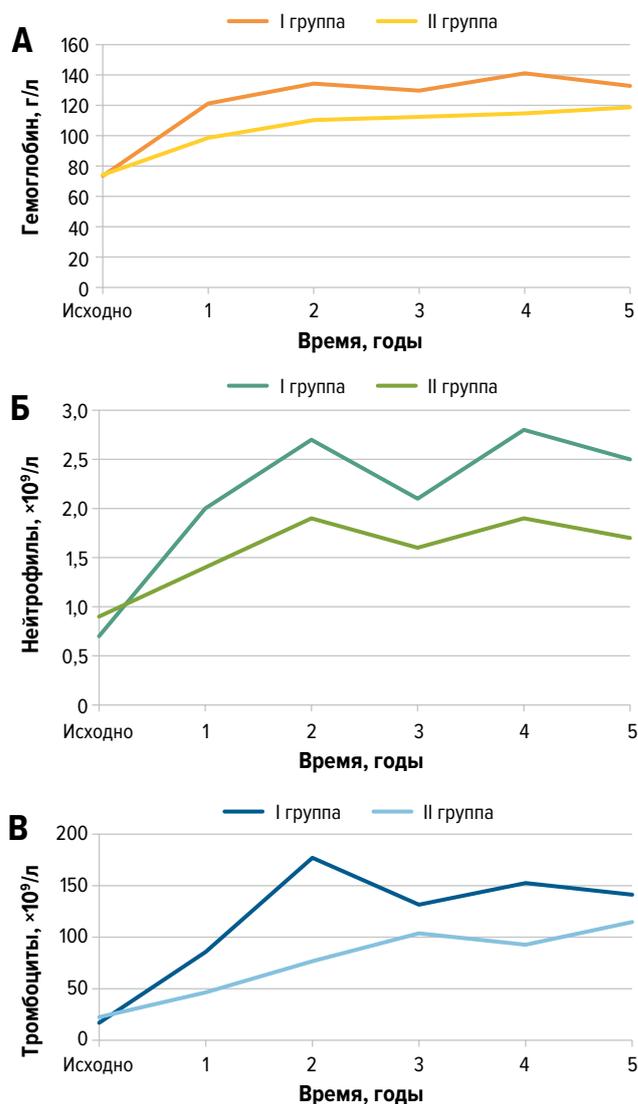


Рис. 3. (А–В) Динамика средних значений основных показателей гемограммы у больных апластической анемией за 5 лет наблюдения с учетом характера ИСТ

Группа I — стандартная ИСТ; группа II — нестандартная ИСТ; ИСТ — иммуносупрессивная терапия.

Fig. 3. (A–B) Mean value dynamics of the main hemogram parameters in aplastic anemia patients through 5 years of follow-up depending on the type of IST

Group I — standard IST; group II — non-standard IST; IST — immunosuppressive therapy.

Представленные данные наглядно демонстрируют различия в темпах и полноте восстановления показателей крови с очевидным преимуществом стандартных режимов по всем параметрам.

Интересным представляется тот факт, что в срок около 3 лет от начала ИСТ в обеих группах отмечалось временное снижение показателей крови. Это можно объяснить постепенным снижением дозы ЦсА к данному сроку у всех пациентов, в т. ч. с полной его отменой у 8.

Полная отмена ИСТ происходила в различные сроки, преимущественно 18–50 мес. от ее начала. Однако у части (около $\frac{1}{3}$) наблюдавшихся пациентов, особенно при вынужденных перерывах в терапии, рецидивах заболевания и при явлениях циклоспориновой зависимости, когда для поддержания ремиссии требовался длительный прием ЦсА в минимальных поддерживающих дозах, полная отмена препарата происходила в срок до 130 мес. от начала лечения. В результате медиана длительности терапии составила 59 мес., причем в группах I и II показатели были сопоставимы — 59 и 58 мес. соответственно.

Наблюдение за 16 пациентами, у которых были получены ПР, показало следующее. В пределах 5-летнего периода у половины пациентов независимо от длительности ремиссии в отдельных анализах отмечалось умеренное снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов. У части больных колебания показателей можно было связать с перенесенной вирусной инфекцией, оперативными вмешательствами и приемом антибиотиков, однако у большинства — без видимых причин. При более длительном периоде наблюдения только у 4 пациентов колебания показателей гемограммы стабильно соответствовали нормальным значениям. В то же время у 8 наблюдавшихся периодически больных отмечалась небольшая ($1,2\text{--}1,9 \times 10^9/\text{л}$) нейтропения, а у 4 — периодически понижался уровень тромбоцитов ($\leq 90\text{--}120 \times 10^9/\text{л}$). Ухудшение показателей крови по двум клеточным линиям и более имело место у 4 больных: у 2 — связанное с клональной эволюцией в гемолитическую ПНГ, у 2 — в миелопролиферативные заболевания.

Тенденция к постепенному нарастанию ПНГ-клона отмечалась у более половины (10 из 16) больных с АА/ПНГ, исходно имевших клон выше 2,6 %, в т. ч. с появлением явных клинико-лабораторных признаков гемолиза у 8 (26,7 % от общей группы пациентов, наблюдавшихся ≥ 5 лет). У 2 из 8 пациентов констатирована трансформация в классическую гемолитическую ПНГ, у остальных показатели соответствовали АА/ПНГ с различной степенью активности гемолиза и выраженности костномозговой недостаточности. В данной подгруппе 6 пациентам по показаниям при размере ПНГ-клона 69,8–96,0 % были назначены блокаторы активации комплемента: экулизумаб — 5 больным (в т. ч. 2, продолжающим прием ЦсА) и равулизумаб — 1 больной. В отношении 2 пациентов, у которых уровень ПНГ-клона повысился до 40,7 и 78,8 % соответственно, продолжается динамическое наблюдение с инициацией таргетной терапии при появлении дополнительной симптоматики и показаний к активному лечению. Обращает на себя внимание в нашей группе пациентов с АА/ПНГ

то, что ПР была констатирована у пациентов с клоном менее 10 % в дебюте и менее 30 % при его увеличении. В то же время у больных с сочетанными формами при уровне клона 35–40 % и более максимальный ответ на ИСТ соответствовал только критериям ЧР.

Клональная эволюция в миелоидную неоплазию имела место в отдаленные сроки (по прошествии 13 лет от начала стандартной комбинированной ИСТ) у 2 больных ТАА с ПР, что составило в нашей небольшой группе 6,7 % от общего числа наблюдавшихся и 15,4 % от наблюдавшихся более 10 лет.

У первого больного срок до получения стойкой ПР составил 9 лет в связи с длительным восстановлением кроветворения, циклоспориновой зависимостью и рецидивирующим течением АА, потребовавшими повторных курсов ИСТ, в т. ч. с АТГ. Признаки трансформации отмечались через 4 года после достижения стойкой ПР: нарастание лейкоцитоза с абсолютным моноцитозом, числом бластных клеток в крови до 5 %. При дальнейшем обследовании выявлены изменения, свидетельствующие об эволюции АА в ХММЛ. Лечение по протоколу «7+3» осложнилось генерализованным язвенно-некротическим поражением желудочно-кишечного тракта с кровотечением, эпизодами фебрильной нейтропении, декомпенсацией сердечно-легочной деятельности. Причиной смерти больного стала нарастающая полиорганная недостаточность.

У второго пациента имела место трансформация АА в МДС с избытком бластов-1 и моносомией хромосомы 7 через 9 лет после достижения полной ремиссии АА. По результатам ПЦР-исследования крови у пациента была обнаружена мутация в гене *DNMT3A*, что считается характерным для АА высокого риска в отношении клональной эволюции [20]. Терапия включала курс децитабина с последующей гаплоидентичной трансплантацией ГСК от родной сестры пациента. Приживление трансплантата по трем росткам кроветворения достигнуто на 16-й день. Функционирование трансплантата оценено как удовлетворительное. По данным морфологического исследования костного мозга сохраняется ремиссия основного заболевания. Из клинически значимых осложнений в посттрансплантационный период следует отметить хроническую «реакцию трансплантат против хозяина» (РТПХ) кожи III–IV степени. Проводится терапия руксолитинибом в дозе 15 мг/сут в сочетании с ЦсА с почти полным исчезновением кожных проявлений хронической РТПХ. В настоящее время за пациентом продолжается наблюдение.

ПНГ-клон выявлялся у обоих пациентов: у первого исходно наблюдался минорный ПНГ-клон, у второго — более значимый клон с тенденцией к нарастанию (15,0–29,5 %). Важно отметить, что и у первого, и у второго пациента ко времени трансформации АА констатирована самопроизвольная эрадикация ПНГ-клона.

Последнее наблюдение подробно описано нами в ранее опубликованной работе [24].

Обращал на себя внимание тот факт, что у 6 (20 %) из 30 наблюдавшихся больных (у 3 — на фоне терапии ЦсА, у 3 — в срок 4, 5 и 21 мес. от завершения приема ЦсА) выявлено такое осложнение, как **асептический**

некроз головок бедренных костей, а у 1 пациентки и плечевых костей, что послужило причиной эндопротезирования суставов. Связи с возрастом пациентов, приемом глюкокортикостероидов, зависимости от длительности поддерживающей терапии в сравнении с остальными наблюдавшимися больными у пациенток данной группы не отмечено, как и убедительных данных о наличии антифосфолипидного синдрома. Однако следует отметить, что у всех больных данной группы исходно установлена ТАА и все они получали комбинированную терапию АТГ и ЦсА при общей длительности приема ЦсА ко времени выявления асептического некроза не менее 18 мес.

У 3 женщин (26, 29 и 30 лет), наблюдавшихся по поводу ТАА с комбинированной ИСТ, и 1 (31 год) — с НАА и монотерапией ЦсА наступила **беременность** в срок от установления АА 4 и 4,5 года соответственно и по 9 лет у двоих. При этом 1 пациентка была в состоянии ПР, а 3 — ЧР, в т. ч. двое с нарастающим размером ПНГ-клона с исходных 8 и 40 % до 66 и 95 %, сопровождавшимся клинико-лабораторными признаками хронического внутрисосудистого гемолиза. Это послужило причиной назначения экулизумаба по вновь возникшему показанию — беременности. Никто из больных в период беременности ИСТ не получал. Значительное ухудшение гематологических показателей, включая тромбоцитопению, потребовавшую трансфузий концентрата тромбоцитов, наблюдалось в III триместре у 1 больной АА с признаками преэклампсии, у которой ранее достигнута ПР. У 3 из 4 пациенток беременность завершилась оперативным родоразрешением в срок. У четвертой оперативное родоразрешение состоялось при сроке беременности 28 нед. по причине прогрессирующей плацентарной недостаточности и преэклампсии. Пациентка была с АА/ПНГ, ЧР и получала плановую терапию экулизумабом. Новорожденные дети у 2 женщин (в т. ч. у больной с транзиторным гематологическим ухудшением) были без отклонений от нормы (8–9 баллов по шкале АПГАР). У 3-й пациентки ребенок родился с признаками гипотрофии. У недоношенного ребенка 4-й пациентки отмечались признаки задержки внутриутробного развития плода, бронхолегочная дисплазия.

При дальнейшем длительном наблюдении за пациентками в течение 5–7 лет, а также 9–15 лет при отсчете от начала ИСТ у всех женщин с АА сохраняются полученные до беременности ЧР и ПР. Из 2 пациенток, которым был назначен экулизумаб, одна продолжает постоянную терапию по стандартной схеме, а у другой препарат был отменен через 6 мес. после родоразрешения.

Приводим описание 2 клинических наблюдений недостаточно эффективной терапии АА.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Л., 1955 г. р., находился под наблюдением в течение 13 лет в период с 2006 по 2019 г. При первичном обследовании в конце 2005 г. по месту жительства поставлен диагноз ТАА, подтвержденный в 2006 г. при повторном обследовании перед началом ИСТ. Проводилась комбинированная ИСТ: АТГ в суточной дозе 10 мг/кг массы тела + ЦсА в средней дозе около 5 мг/кг в сутки. Получена ЧР с улучшением по-

казателей всех 3 клеточных линий и независимостью от гемотрансфузий. Прием ЦсА продолжался в сниженных дозах 3,0–3,5 мг/кг с перерывами, связанными с проявлениями нефротоксичности и гиперпластическим гингивитом. Ухудшение установлено с 2010 г., когда периодически стало отмечаться потемнение мочи, концентрация гемоглобина снизилась до 60 г/л, потребовалась заместительная гемокомпонентная терапия, появились транзиторная протеинурия и жалобы на эректильную дисфункцию.

При обследовании в 2012 г. отмечалась гранулоцитопения с числом нейтрофилов около $0,4\text{--}0,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения ($10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов), низкая клеточность костного мозга при подсчете миелограммы ($14 \times 10^9/\text{л}$ миелокариоцитов). Площадь жировой ткани в гистологических препаратах трепанобиоптата подвздошной кости — 60 %. По данным проточной цитометрии размер ПНГ-клона составил 94,6 %. Наблюдалось повышение уровня ЛДГ в 2,3 раза от верхней границы нормы (ВГН). Констатирована сочетанная форма АА, связанная с гемолитической формой ПНГ в виде хронического внутрисосудистого гемолиза и периодических гемолитических кризов. Была рекомендована комбинированная терапия, направленная как на лечение АА, так и на блокирование обусловленного ПНГ гемолиза.

Курс терапии АТГ в дозе 20 мг/кг проведен в марте 2013 г. Прием ЦсА после попытки его возобновления вновь прерван из-за побочных явлений. Эффект от ИСТ, несмотря на адекватную дозу АТГ, был минимальным, хотя и с уменьшением трансфузионной зависимости, некоторым улучшением показателей гемограммы (увеличение уровня гранулоцитов до $0,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов до $20\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$), увеличением клеточности костного мозга по данным миелограмм до $73 \times 10^9/\text{л}$ при сохранении трансфузионной зависимости. Менее выраженными стали клинические проявления гемолиза, хотя уровень ЛДГ оставался в пределах 2–3 × ВГН. Что касается таргетной терапии ПНГ, к которой имелись показания, то инфузии блокатора C5-компонента комплемента экулизумаба пациент начал получать только в 2016 г. в связи с недоступностью препарата по месту жительства. Ко времени начала терапии экулизумабом в стандартных дозах у пациента вновь стали развиваться гемолитические кризы. В период кризов отмечалась дисфагия, наблюдались явления нефропатии I степени, проявления легочной гипертензии по данным ЭхоКГ с доплерографией. Сохранялась глубокая цитопения, соответствовавшая ТАА. На фоне таргетной терапии улучшилось общее самочувствие, в 2 раза снизилась трансфузионная зависимость, достигнут удовлетворительный контроль комплемент-опосредованного гемолиза. Однако в 2019 г. получено сообщение о смерти больного от осложнений, связанных с ТАА и полиорганной недостаточностью.

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что у некоторых больных АА даже адекватная комбинированная ИСТ не позволяет достичь ремиссии. У данного пациента течение АА, связанной с ПНГ, усугублялось также развитием тяжелой гемолитической анемии при отсутствии возможности своевременного начала таргетной антикомплементарной терапии.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 1988 г. р., находится под наблюдением по поводу ТАА с 1994 г. Совместимый донор для проведения трансплантации костного мозга не найден. Возможности активной ИСТ ограничивались как сопутствующей патологией (включая хронический гепатит, перенесенную латентную форму сифилиса, септические отсевы) и побочными эффектами терапии, так и сниженной приверженностью к лечению. Тем не менее терапия АТГ и ЦСА проводилась, хотя признать ИСТ адекватной у данной больной не представляется возможным, поскольку дозы препаратов были сниженными. Получен лишь временный эффект в виде улучшения показателей гемограммы и снижения трансфузионной зависимости. Максимальные уровни нейтрофилов и тромбоцитов, зарегистрированные за время лечения, составляли $1 \times 10^9/\text{л}$ и $72 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Терапия ЦСА с перерывами продолжалась до 2015 г.

С 1999 г. отмечались признаки хронического внутрисосудистого гемолиза и гемолитические кризы. Качественный анализ методом проточной цитометрии показал наличие значимого ПНГ-клона, а в дальнейшем, с 2011 г. по настоящее время, размер клона по данным тестирования по стандартному международному протоколу составлял 96–99 % с преобладанием эритроцитов 3-го типа. По данным повторных обследований, включая исследования костного мозга, у пациентки сохранялась тяжелая аплазия кроветворения с панцитопенией в периферической крови: анемия до 65 г/л с трансфузионной зависимостью (до 12–16 доз эритроцитов в течение года), лейкопения с числом нейтрофилов в пределах $0,8\text{--}1,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения с числом тромбоцитов $5\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$, кожный геморрагический синдром. Отмечались явления нефропатии I–II степени. Уровень ЛДГ $> 3\text{--}5 \times \text{ВГН}$. Учитывая наличие гемолитической ПНГ с признаками высокой активности заболевания, в 2013 г. после предварительной вакцинации тетравалентной менингококковой вакциной начато лечение экулизумабом по стандартной схеме. Достигнут адекватный контроль гемолиза: клинические проявления гемолиза отсутствуют, уровень ЛДГ $< 1,5 \times \text{ВГН}$. Терапия продолжается по настоящее время.

В 2017 г. пациентка дополнительно получала ТПО-РА в дозе 4–6 мкг/кг 1 раз в неделю. Через 1 мес. от начала терапии установлен клинический эффект — уменьшение геморрагического синдрома. Через 3 мес. отмечалась тенденция к повышению уровня тромбоцитов до $30\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$ без спонтанных геморрагий. С января 2018 г. пациентка заместительных гемотрансфузий не получает при сохранении уровня гемоглобина в пределах 104–109 г/л. В период терапии наблюдалось значительное улучшение качества жизни. После прекращения терапии ТПО-РА к настоящему времени вновь отмечается выраженная лейкопения ($0,9\text{--}2,1 \times 10^9/\text{л}$) и нейтропения ($0,5\text{--}0,7 \times 10^9/\text{л}$), но без клинически значимых осложнений.

Данное наблюдение безуспешной терапии АА, тем не менее, демонстрирует возможность значительного улучшения течения ТАА/ПНГ даже при отсутствии достаточного эффекта ИСТ. Это достигается адекватным таргетным контролем гемолиза и использованием ТПО-РА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что проведение достоверного сравнительного анализа в нашем исследовании затруднено из-за небольшого числа наблюдений, определенные закономерности все же можно отметить. Так, даже при достижении ПР у больных АА был риск ухудшения показателей крови под влиянием неблагоприятных факторов, беременности. По-видимому, это является отражением неполного восстановления в системе кроветворения после ИСТ и сниженных его резервов [5, 8, 14, 25, 26].

Частота рецидивов в нашей когорте больных сопоставима с данными литературы — около 30 % [5, 20, 25, 26]. Важно подчеркнуть, что после 5-летнего периода наблюдения от начала ИСТ рецидивов в описываемой группе не зарегистрировано.

Явных преимуществ в достижении ПР в группе больных НАА по сравнению с ТАА не отмечено, что согласуется с мнением о недостаточной информативности классификации АА по степени тяжести для определения прогноза заболевания [25].

У значительной части больных АА выявляется ПНГ-клон, величина которого может увеличиваться при восстановлении гемопоэза в период ремиссии [29–31]. В результате у части пациентов с исходно имевшимся клоном может наблюдаться трансформация в классическую гемолитическую форму ПНГ с кумулятивной частотой в течение 10 лет, по данным отечественных авторов, около 29 % [27]. Имеются сведения о том, что ИСТ наиболее эффективна в группе больных АА, у которых в дебюте заболевания выявляется патологический ПНГ-клон небольшого размера [27, 31, 32]. Среди наблюдавшихся нами в течение 5 лет и более больных гемолитическая ПНГ констатирована у 26,7 %. При этом полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что наличие ПНГ-клона более 30 % способствует сохранению определенной степени костномозговой недостаточности и затрудняет получение ПР.

Предрасполагающими к исходу во вторичный МДС/ОМЛ в группе больных АА считаются длительность болезни, старший возраст, рефрактерное или рецидивирующее течение заболевания, уменьшение длины теломер в кроветворных клетках, а также множественные мутации, особенно при их выявлении на ранних этапах заболевания и высокой аллельной нагрузке [25, 32, 33]. Повышенный риск трансформации в МДС/ОМЛ при НАА, отмеченный в некоторых исследованиях [25], не нашел подтверждения в нашей небольшой группе, поскольку у обоих пациентов с трансформацией в дебюте заболевания был поставлен диагноз ТАА. В то же время данные разных авторов о том, что у пациентов с АА трансформация в МДС/ОМЛ чаще наблюдается при длительном сроке достижения ремиссии [17, 25, 34], подтверждаются и нашим исследованием. Характерным представляется также феномен спонтанного исчезновения ПНГ-клона, описанный у пациентов с эволюцией АА в клональные опухолевые заболевания многими авторами [33, 35]. Такой феномен наблюдался у 2 описанных нами больных. Единственным эффективным методом

терапии в подобных ситуациях является проведение аллоТГСК [20, 36].

Несмотря на успешное лечение АА с использованием ИСТ, беременность и роды даже в ремиссии остаются потенциально опасными из-за повышенного риска осложнений как у матери, так и ребенка, а также риска рецидива АА в период беременности. Так, в наблюдении А. Tichelli и соавт. рецидив развился у 19 % женщин [37]. Дополнительные риски в течении беременности и родов создает гемолитическая ПНГ, что подтверждает и наше наблюдение. Благополучное течение беременности и родоразрешения при нормальных показателях здоровья новорожденного отмечалось только у 1 из 4 пациенток, несмотря на достаточно длительный период ремиссий и таргетную терапию экулизумабом при наличии гемолиза. Осложнения были связаны преимущественно с преэклампсией, плацентарной недостаточностью, недоношенностью и гипотрофией плода.

Отмеченное у 20 % из наблюдавшихся нами больных позднее осложнение в виде асептического (аваскулярного) остеонекроза при АА уже описывалось различными авторами, хотя окончательно его патогенез не вполне ясен. Остеонекроз связывают с особенностями самого заболевания, сопровождающегося жировой метаплазией в костной ткани, появлением очагов кровоизлияний и некрозов, локальным нарушением микроциркуляции. Не исключается влияние лекарственной терапии, в первую очередь кортикостероидов, хотя их значение при современных программах терапии АА сомнительно. Для своевременного выявления данного осложнения у пациентов рекомендуется при появлении жалоб на дискомфорт и боль в суставах проведение таких исследований, как КТ и МРТ [19, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты наших наблюдений согласуются с данными, полученными на основании исследований в более многочисленных группах больных АА.

Представленные результаты еще раз подтверждают важность раннего начала и необходимость, по возможности, соблюдения стандартных режимов ИСТ с целью получить максимальный эффект у больных как с ТАА, так и НАА.

Совершенствование программ ИСТ позволяет получить длительные ПР у большинства больных АА. Однако скрытые нарушения в системе кроветворения, по-видимому, сохраняются у значительной части пациентов, что не позволяет говорить о полном выздоровлении. Особого внимания требуют больные с такими факторами опухолевой прогрессии/клональной эволюции, как длительный период восстановления кроветворения, наличие мутаций, связанных с повышенным риском трансформации в миелопролиферативные заболевания, пациенты с нарастанием или, напротив, элиминацией ПНГ-клона, а также пациентки в период беременности.

Пациенты с АА даже при достижении стойкой ПР после ИСТ требуют длительного диспансерного на-

блюдения как в отношении вероятности клональной эволюции в отдаленные сроки, так и для своевременного выявления таких отсроченных осложнений, как асептический некроз костной ткани.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.Р. Шилова, Д.А. Чебыкина, Т.В. Глазанова, Н.А. Романенко.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Е.Р. Шилова, Д.А. Чебыкина, Н.А. Романенко, И.Е. Павлова.

Подготовка рукописи: Е.Р. Шилова, Д.А. Чебыкина, Т.В. Глазанова, Н.А. Романенко.

Окончательное одобрение рукописи: Е.Р. Шилова, Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
- [Mihailova EA, Fidarova ZT, Troitskaya VV, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). Russian journal of hematology and transfusiology. 2020;65(2):208–26. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226. (In Russ)]
2. Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(1):S119–S125. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.09.013.
3. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. М.: Наука, 1995. 231 с.
- [Abdulkadyrov KM, Bessmeltsev SS. Aplasticheskaya anemiya. (Aplastic anemia.) Moscow: Nauka Publ.; 1995. 231 p. (In Russ)]
4. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов Н.А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Новосибирск: Наука, 2008. 236 с.
- [Kulagin AD, Lisukov IA, Kozlov NA. Aplasticheskaya anemiya: immunopathogenesis, klinika, diagnostika, lechenie. (Aplastic anemia: immunopathogenesis, clinic, diagnosis, therapy.) Novosibirsk: Nauka Publ.; 2008. 236 p. (In Russ)]
5. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н. и др. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антилимфоцитарного глобулина. Гематология и трансфузиология. 2014;59(4):11–8.
- [Mikhailova EA, Fidarova ZT, Ustinova EN, et al. Combined immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: efficiency of repeated antithymocyte globulin courses. Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(4):11–8. (In Russ)]
6. DeLatour P, Tabrizi R, Marçais 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
7. Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013(1):76–81. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.76.
8. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Anti-thymocyte 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.

9. Marsh JC, Hows JM, Bryett KA, et al. Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. *Blood*. 1987;70(4):1046–52.
10. Kulagin AD, Ivanova MO, Golubovskaya IK, et al. The horse ATG (ATGAM) total dose of 160 mg/kg as compared with 100 mg/kg is superior in achieving haematological response in aplastic anaemia patients. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(Suppl 2):43.
11. Young N, Griffith P, Brittain E, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood*. 1988;72(6):1861–9.
12. Абдулкадыров К.М., Ганапиев А.А., Шилова Е.Р. и др. Результаты лечения больных апластической анемией различными дозами антилимфоцитарного глобулина. *Терапевтический архив*. 1995;67(8):51–4.
- [Abdulqadyrov KM, Ganapiev AA, Shilova ER, et al. The treatment results in patients with aplastic anemia using different doses of antilymphocyte globulin. *Terapevticheskii arkhiv*. 1995;67(8):51–4. (In Russ)]
13. Saracco P, Quarello P, Iori A, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow up. *Br J Haematol*. 2008;140(2):197–205. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06903.x.
14. Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries. *Br J Haematol*. 2021;194(6):954–69. doi: 10.1111/bjh.17403.
15. Olnes MJ, P. Scheinberg, KR Calvo, et al. Eltrombopag and improved hemopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012;367(1):11–9. doi: 10.1056/NEJMoa1200931.
16. DeLatour RP, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2022;386(1):11–23. doi: 10.1056/NEJMoa2109965.
17. Camitta BM. What is the definition of cure for aplastic anemia? *Acta Haematol*. 2000;103(1):16–8. doi: 10.1159/000040999.
18. Rosenfeld S, Follman D, Nuez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia. Association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA*. 2003;289(9):1130–5. doi: 10.1001/jama.289.9.1130.
19. Tichelli A, de Latour RP, Passweg J, et al.; SAA Working Party of the EBMT. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020;105(5):1223–31. doi: 10.3324/haematol.2019.222562.
20. Groarke EM, Patel BA, Shalhoub R, et al. Predictors of clonal evolution and myeloid neoplasia following immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia. *Leukemia*. 2022;36(9):2328–37. doi: 10.1038/s41375-022-01636-8.
21. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187–207. doi: 10.1111/bjh.13853.
22. 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)]
23. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2012;78(4):211–30. doi: 10.1002/cyto.b.20525.
24. 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.
- [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. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-298-306. (In Russ)]
25. 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)]
26. 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.
27. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 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.
28. 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)]
29. 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)]
30. Wanachiwanawin 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.
31. Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Blood*. 2013;122(2):3561–7. doi: 10.1182/blood-2013-05-498279.
32. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2016;128(3):337–47. doi: 10.1182/blood-2016-01-636381.
33. 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.
34. 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.
35. Korkama E-S, Armstrong A-E, Jarva H, et al. Spontaneous remission in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria—return to health or transition into malignancy? *Front Immunol*. 2018;9:1749. doi: 10.3389/fimmu.2018.01749.
36. 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.
37. Tichelli A, Soci G, Marsh JC, et al. Outcome of Pregnancy and Disease Course among Women with Aplastic Anemia Treated with Immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2002;137(3):164–72. doi: 10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00008.