

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛТРОМБОПАГА В ПРОГРАММАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Михайлова Е.А., Лучкин А.В., Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Алимова Г.А., Обухова Т.Н., Абрамова Т.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, в частности элтромбопага, для лечения больных апластической анемией (АА), рефрактерных к предшествующей иммуносупрессивной терапии (ИСТ), сопровождается развитием ответа в 40–60 % случаев.

Цель — изучить эффективность использования элтромбопага в программах лечения больных АА при рефрактерности к ранее проводимой ИСТ.

Материалы и методы. В исследование включено 20 больных АА, находившихся на стационарном, амбулаторном лечении и наблюдении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2015–2020 гг. и рефрактерных к проведенной комбинированной ИСТ. Элтромбопаг назначали в дозе 150 мг/сут., оценку результатов лечения проводили через 3 и 6 мес.: определяли достижение клинико-гематологического улучшения, частичной и полной ремиссии, выполняли скрининг на выявление возможной клональной эволюции.

Результаты. Ответ на лечение элтромбопагом достигнут у 11 (55 %) из 20 больных: у 2 больных — только клинико-гематологическое улучшение, у 6 больных — частичная ремиссия, у 3 больных — полная ремиссия. Достижение ответа на лечение констатировано в течение 12 мес. от начала приема элтромбопага, при этом наблюдалась и дальнейшая положительная динамика гематологических показателей. Медиана продолжительности лечения элтромбопагом составила 11 (1–48) мес. У большинства больных терапия элтромбопагом проводилась в сочетании с циклоспорином А. Продолжительность лечения элтромбопагом зависела от получаемого ответа (клинико-гематологического улучшения, ремиссии, а также выявления клональной эволюции) или его отсутствия и необходимости проведения лечения антитимоцитарным глобулином или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Аберрантный кариотип был обнаружен у 2 больных АА, получавших элтромбопаг: у одной больной моносомия хромосомы 7 была выявлена через 1 мес. от начала лечения, у другого больного — через 37 мес. обнаружен клон с дериватом хромосомы 16 от транслокации t(1;16) и субклон с комплексными нарушениями кариотипа без признаков миелодисплазии в костном мозге.

Заключение. Включение агониста рецепторов тромбопоэтина элтромбопага в программу лечения больных АА, у которых ранее не был получен ответ на ИСТ, позволило у большинства получить стабильный гематологический ответ и ремиссию заболевания. Эффективность элтромбопага во многом определяется соблюдением алгоритма лечения, оптимальной продолжительностью курса и используемой дозой препарата. Сохраняется необходимость длительного наблюдения за больным и проведения контрольных морфологических и цитогенетических исследований.

Ключевые слова: апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия, элтромбопаг, антитимоцитарный глобулин, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, циклоспорин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Михайлова Е.А., Лучкин А.В., Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Алимова Г.А., Обухова Т.Н., Абрамова Т.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Применение элтромбопага в программах лечения больных апластической анемией. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(1): 29–40. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-29-40>

USE OF ELTROMBOPAG IN TREATMENT PROGRAMS FOR PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA

Mikhailova E.A.^{*}, Luchkin A.V., Abramova A.V., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V., Dvirnyk V.N., Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Alimova G.A., Obukhova T.N., Abramova T.V., Parovichnikova E.N., [Savchenko V. G.](#)

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The use of thrombopoietin receptor agonists, especially eltrombopag, in the treatment of aplastic anemia (AA) patients who did not respond to the previous immunosuppressive therapy (IST), is accompanied by the development of a hematological response in 40–60 % of patients.

Aim — to study the efficacy of using eltrombopag in treatment programs for AA patients refractory to previous IST.

Methods. The study included 20 AA patients who were treated at the National Research Center for Hematology from 2015 to 2020. These patients did not respond to the conducted IST (ATG + CsA). Eltrombopag was administered at a dose of 150 mg/day. The results of treatment were assessed at 3 and 6 months: the achievement of hematological improvement, partial and complete remission, as well as the identification of possible clonal evolution were determined.

Results. Eleven out of 20 (55 %) patients responded to treatment: 2 patients developed hematological improvement, 6 patients — partial remission, 3 patients — complete remission. All 11 patients responded to treatment within 12 months from the start of eltrombopag, but further positive dynamics of hematological parameters are possible. The median duration of treatment with eltrombopag was 11 (1–48) months. Most of the patients were treated with eltrombopag in combination with CsA. The duration of the course of treatment with eltrombopag depended on the response received (stable hematological improvement, remission, as well as the detection of clonal evolution) or its absence and the need for ATG or BMT. An aberrant karyotype was found in 2 AA patients who received eltrombopag: in one patient monosomy of chromosome 7 was detected 1 month after the start of treatment, in another patient, 37 months later, a clone with a derivative of chromosome 16 from t(1;16) and subclone with complex disorders of the karyotype without signs of myelodysplasia in the bone marrow.

Conclusion. The inclusion of the TPO receptor agonist eltrombopag in the treatment program for AA patients allows for a stable hematological response and remission of AA for patients who have not responded to IST. The effectiveness of eltrombopag is determined by adherence to the treatment algorithm, the optimal duration of the course, and the dose of the drug used. There is still a need for long-term observation of the patient and control morphological and cytogenetic studies.

Keywords: aplastic anemia, immunosuppressive therapy, eltrombopag, antithymocyte globulin, thrombopoietin receptor agonist, cyclosporine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Mikhailova E.A., Luchkin A.V., Abramova A.V., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V., Dvirnyk V.N., Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Alimova G.A., Obukhova T.N., Abramova T.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Use of eltrombopag in treatment programs for patients with aplastic anemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2022; 67(1): 29–40 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-29-40>

Введение

Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) в настоящее время является терапией выбора для большинства взрослых больных апластической анемией (АА). Протоколы лечения, включающие антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А (ЦсА), позволяют получить ответ на лечение у 70–80 % больных [1, 2]. Эффективность ИСТ обусловлена основным механизмом развития костномозговой недостаточности при АА, а именно аутоиммунной агрессией в отношении гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественниц. Аутоиммунное нарушение регуляции гемопоэза посредством экспансии активированных Т-клеточных клонов, повышенной секреции цитокинов, обладающих антипролиферативной и проапоптотической активностью, а также цитокинов, стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов, рассматривается как основной механизм развития АА [3, 4]. Нарушение регуляции иммунного ответа вызывает срыв толерантности к собственным антигенам, представленным на гемопоэтических стволовых клетках [5]. Дефектность самих стволовых клеток проявляется в геномной нестабильности, утратой участков хромосом, истощением теломерных участков ДНК, появлением соматических мутаций и хромосомных аномалий [6, 7]. В патогенезе АА могут играть роль и другие механизмы развития костномозговой недостаточности, например связанные с нарушениями микроокружения — стромы костного мозга [8]. Участие в патогенезе нескольких механизмов развития заболевания предопределяет в ряде случаев недостаточную эффективность ИСТ. У 20–30 % больных АА на терапию АТГ и ЦсА ответ не достигается или достигается поздно [2, 9]. Первые результаты применения агонистов рецепторов тромбопоэтина (ТПО), в частности элтромбопага, в протоколах лечения больных АА, у которых не был получен ответ на предшествующую ИСТ, были опубликованы в 2012–2014 гг. [10, 11]. Элтромбопаг — это небелковая молекула, взаимодействующая с трансмембранным регионом рецепторов ТПО и активирующая с-mpl рецепторы на гемопоэтических клетках даже в присутствии интерферона- γ , не конкурируя с эндогенным ТПО [12, 13]. Было показано, что терапия элтромбопагом может сопровождаться моно-, би-, трехлинейным гематологическим ответом у 40–60 % больных АА, рефрактерных к ИСТ [14, 15].

Цель настоящей работы — изучить эффективность использования элтромбопага в программах лечения больных АА при рефрактерности к ранее проводимой ИСТ.

Материалы и методы

В исследование включено 20 больных АА, рефрактерных к ранее проведенной ИСТ (рАА), находивших-

ся на стационарном, амбулаторном лечении и наблюдении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2015–2020 гг. Обследование, диагностика и выбор тактики лечения проводили по протоколам программного лечения больных АА [16] и клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АА [1]. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Медиана возраста составила 29 (21–73) лет. Согласно критериям, определяющим тяжесть течения АА [1], нетяжелая АА (НАА) была диагностирована у 3 больных (у 2 — рецидив АА), тяжелая АА (ТАА) — у 14 больных (у 5 — рецидив АА) и сверхтяжелая АА (СТАА) — у 3 больных.

Комбинированную ИСТ больных АА проводили по протоколу, включавшему лошадиный АТГ и ЦсА. Восстановление гематологических показателей рассматривали как общий ответ на лечение, который стратифицировали как клинико-гематологическое улучшение, частичную и полную ремиссию (табл. 2). Рецидив АА устанавливали при развитии трехростковой цитопении, не соответствующей критериям гематологического ответа, и возобновлении трансфузионной зависимости. Рефрактерную АА диагностировали в случае отсутствия эффекта (сохранение трансфузионной зависимости) от проводимой комбинированной ИСТ через 6 месяцев от начала лечения или после второго курса АТГ. Все больные до начала терапии элтромбопагом получали ИСТ: 1 курс АТГ +/-ЦсА — 10 больных, 2 курса АТГ + ЦсА — 6 больных и 3 курса АТГ + ЦсА — 2 больных, монотерапию ЦсА проводили 2 больным с рецидивом АА. У 13 из 20 больных не получен ответ на лечение 1–3 курсами ИСТ, у 7 из 20 больных произошло развитие рецидива АА. Согласно протоколу комбинированной ИСТ, больные получали лошадиный АТГ в дозе 20 мг/кг/сут. в течение 5 суток и длительную терапию ЦсА в дозе 5–10 мг/кг/сут. [16]. Медиана времени от начала ИСТ до включения в программу лечения элтромбопага составила 10 (2–84) мес. Препарат назначали в дозе 150 мг/сут. При развитии токсических осложнений дозу уменьшали до 100 мг/сут. Результаты лечения оценивались каждые 3 и 6 мес. по критериям, представленным в таблице 2. Событийный анализ включал так же развитие клональной эволюции — трансформацию в гемолитическую форму пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), появление aberrantных цитогенетических клонов.

Клон ПНГ на момент включения элтромбопага в программу лечения обнаружен у 13 (65 %) из 20 больных. Определение ПНГ-клона проводили методом высокочувствительной проточной цитометрии на цитометре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США). Медиана размера ПНГ-клона по гранулоцитам составила 0,62 (0,11–28) %. Всем больным выполняли цитогене-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АА

Table 1. Clinical characteristics of AA patients

Параметры Parameters	Больные рефрактерной АА Patients with refractory AA (n = 20)
Возраст, медиана (min-max), годы Age, median (min-max), years	29 (21–73)
Пол / Gender, n (%)	
Мужчины / Males	10 (50)
Женщины / Females	10 (50)
Форма заболевания / Disease form, n (%)	
НАА / Non SAA	3 (15)
ТАА / SAA	14 (70)
СТАА/ very SAA	3 (15)
Предшествующая терапия / Prior therapy, n (%)	
1 АТГ+ ЦсА / ATG + CsA	9 (100)
2 АТГ + ЦсА / ATG + CsA	7 (65)
3 АТГ + ЦсА / ATG + CsA	2 (20)
4 ЦсА / CsA	2 (20)
Рефрактерная АА к ИСТ / Refractory AA to IST, n (%)	13 (65)
Рецидив АА рефрактерный к ИСТ / Relapse of AA refractory to IST, n (%)	7 (35)
Время от начала ИСТ до элтромбопага, Ме (мес., min-max) Time from IST to Eltrombopag, median (month, min-max)	10 (2–84)
Показатели гемограммы до начала лечения, Ме (min-max) / Blood count before the treatment, median (min-max)	
Лейкоциты, ×10⁹/л / Leukocytes, ×10⁹/L	1,97 (0,22–3,63)
Нейтрофилы, ×10⁹/л / Neutrophils, ×10⁹/L	0,5 (0,08–1,75)
Лимфоциты, ×10⁹/л / Lymphocytes, ×10⁹/L	1,28 (0,69–2,14)
Ретикулоциты / Reticulocytes, %	0,91 (0,17–2,36)
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	73 (46–113)
Тромбоциты, ×10⁹/л / Platelets, ×10⁹/L	16 (6–37)
ПНГ-клон по гранулоцитам / PNH clone on granulocytes, n (%):	
Не выявляется / Not detected	7 (35)
< 1 %	9 (45)
1–10 %	2 (10)
> 10 %	2 (10)
Хромосомные aberrации / Chromosome aberrations, n (%):	0 (0)
Зависимость от трансфузий компонентов крови / Transfusion dependence, n (%):	
Эритроцитная взвесь / RBC suspension	17 (85)
Концентрат тромбоцитов / Platelet concentrate	18 (90)

Примечания. НАА — нетяжелая АА, ТАА — тяжелая АА, СТАА — сверхтяжелая АА, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, АТГ — антилимфоцитарный глобулин, ЦсА — циклоспорин А.

Notes. Non SAA — non severe AA, SAA — severe AA, VSAA — very SAA, IST — immunosuppressive therapy, ATG — antilymphocyte globulin, CsA — cyclosporin A.

Таблица 2. Критерии ответа на лечение

Table 2. Treatment response criteria

Показатели гемограммы Blood count	Клинико-гематологическое улучшение (отсутствие трансфузионной зависимости) Hematological improvement (absence of transfusion dependence)	Частичная ремиссия Partial remission	Полная ремиссия Complete remission
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	≥ 80,0	≥ 100	≥ 120
Гранулоциты, ×10⁹/л / Granulocytes, ×10⁹/L	≥ 1,0 для НАА / for NSAA	≥ 1,5	≥ 2
	≥ 0,5 для ТАА и СТАА / for SAA & VSAA		
Тромбоциты, ×10⁹/л / Platelets, ×10⁹/L	≥ 20	≥ 80	≥ 150

Таблица 3. Эффективность терапии элтромбопагом у больных АА, рефрактерных к предшествующей ИСТ
Table 3. Efficacy of eltrombopag therapy in AA patient's refractory to previous IST

Больной / Patient, №	Возраст, годы / Age, years	Тяжесть АА / Severity AA	ИСТ до Э / IST before E	Время от ИСТ до Э, мес. / Time from IST to E, months	Время терапии Э, мес. / E. therapy time (months)	Исход / Outcome	Время развития ответа от начала Э, мес. / Time to response rate after start E, months	Терапия при отсутствии ответа / рецидиве / No response/relapse therapy	Повторный / последующий ответ / Repeated / follow-up response	Время наблюдения, мес. / Follow up, months
1	30	TAA / SAA	ATF + ЦсА / ATG + CsA	13	13	ЧР / PR	3	-	-	47
2	29	HAA / Non SAA	ATF + ЦсА / ATG + Cs	3	3	БО / NR	-	ЦсА / CsA	-	25
3	24	CTAA / VSAA	ATF / ATG	4	1	БО / NR	-	ТГСК / HCST	ПР / CR	34
4	22	TAA / SAA	ATF + ЦсА / ATG + CsA	4	11	ПР / CR	1	-	-	23
5	64	HAA / Non SAA	ATF + ЦсА / ATG + CsA	12	6	ПР / CR	1	-	-	31
6	37	TAA / SAA	ATF + ЦсА / ATG + CsA	5	36	КГУ / HR	11	-	-	36
7	27	CTAA / VSAA	ATF / ATG	3	21	↑нейт. > 0,5 / ↑neut. > 0.5	2	ATF + ЦсА + Э / ATG + CsA + E	ПР / CR	39
8	33	CTAA / VSAA	ATF + ЦсА / ATG + CsA	4	20	†	-	-	-	47
9	28	TAA / SAA	2 ATF + ЦсА / 2 ATG + CsA	8	12	ПР / CR	4	-	-	47
10	24	TAA / SAA	2 ATF + ЦсА / 2 ATG + CsA	12	12	ЧР / PR	2	-	-	58
11	36	TAA / SAA	2 ATF + ЦсА / 2 ATG + CsA	6	12	ЧР / PR	1	-	-	12
12	29	TAA / SAA	ЦсА / CsA	33	9	↑нейт. > 0,5 / ↑neut. > 0.5	4	ATF + ЦсА + Э / ATG + CsA + E	КГУ / HR	9
13	73	HAA / Non SAA	ЦсА / CsA	9	24	КГУ / HR	2	-	-	24
14	28	TAA / SAA	2 ATF + ЦсА / 2 ATG + CsA	25	9	БО / NR	-	ЦсА / CsA	КГУ / HR	67
15	46	TAA / SAA	ATF + ЦсА / ATG + CsA	2	11	†	-	-	-	11
16	28	TAA / SAA	3 ATF + ЦсА / 3 ATG + CsA	50	12	ЧР / PR	10	ЦсА + Э / CsA + E	†	70
17	51	TAA / SAA	ATF + ЦсА / ATG + CsA	19	48	ЧР / PR	4	ЦсА + Э / CsA + E	ЧР / PR	48
18	21	TAA / SAA	3 ATF + ЦсА / 3 ATG + CsA	12	37	КГУ / HR	2	ЦсА + Э / CsA + E	ЧР / PR	37
19	19	TAA / SAA	2 ATF + ЦсА / 2 ATG + CsA	84	6	†	-	-	-	56
20	36	TAA / SAA	2 ATF + ЦсА / 2 ATG + CsA	72	8	†	-	-	-	17

Примечания. БО — без ответа, † — смерть, ЧР — частичная ремиссия, ПР — полная ремиссия, КГУ — клинико-гематологическое улучшение, HAA — нетяжелая АА, TAA — тяжелая АА, CTAA — сверхтяжелая АА, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ATF — антилимфоцитарный глобулин, ЦсА — циклоsporин А, Э — элтромбопаг, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нейт. — нейтрофилы × 10⁹/л.

Notes. NR — no response, † — death, PR — partial remission, CR — complete remission, HR — hematological response, Non SAA — non severe AA, SAA — severe AA, VSAA — very severe AA, IST — immunosuppressive therapy, ATG — antithymocyte globulin, CsA — cyclosporin A, E — eltrombopag, HCST — haematopoietic stem cell transplantation, neut. — neutrophils × 10⁹/L.

тическое исследование клеток костного мозга стандартным методом и методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization, FISH). Цитогенетические аномалии не были выявлены ни у одного из 20 больных до начала лечения элтромбопагом.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием метода описательной статистики. Данные представлены в виде медианы, максимальных и минимальных значений.

Результаты

Элтромбопаг был включен в программу лечения 20 больных рАА (табл. 3). Согласно нумерации в таблице 3 больные далее по тексту будут обозначаться по порядковому номеру (от № 1 до № 20). После включения элтромбопага в программу лечения ответ достигнут у 11 (55 %) из 20 больных: у 2 больных развилось гематологическое улучшение, у 6 больных — частичная ремиссия, у 3 больных — полная ремиссия. У 2 (10 %) из 20 больных (№ 7 и № 12) был зафиксирован ответ только по гранулоцитам через 2 и 4 мес. от начала терапии. У больного № 7 с СТАА элтромбопаг был назначен через 3 мес. после 1-го курса АТГ на фоне тяжелых инфекционных осложнений (инвазивный аспергиллез легких, сепсис, вызванный *Staphylococcus hemolyticus*) и сохраняющейся глубокой гранулоцитопенией ($0,17 \times 10^9/\text{л}$). Через 2 мес. приема элтромбопага без ЦсА наблюдали увеличение количества гранулоцитов до $0,92 \times 10^9/\text{л}$. Через 6 мес., после лечения инфекционных осложнений, была возобновлена ИСТ ЦсА, и проведен повторный курс АТГ. Клинико-гематологическое улучшение у него достигнуто через 12 мес. от начала терапии, частичная и полная ремиссии — через 18 и 29 мес. соответственно. Длительность терапии элтромбопагом составила 21 мес. Таким образом, у больного № 7 ремиссия была достигнута после проведения второго курса АТГ + ЦсА в сочетании с продолжающимся приемом элтромбопага. В настоящее время у больного сохраняется полная ремиссия. Время сохранения ответа после отмены элтромбопага составляет 28 мес. У больной № 12 терапия элтромбопагом в сочетании с ЦсА была назначена при рецидиве АА. Повышение количества нейтрофилов с $0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $1,15 \times 10^9/\text{л}$ было получено через 4 мес. Однако сохранялась зависимость от трансфузий компонентов крови (эритроцитной взвеси, концентратов тромбоцитов). Поэтому больной через 5 мес. от начала лечения (элтромбопаг + ЦсА) было проведено лечение АТГ. Клинико-гематологическое улучшение было достигнуто через 2 мес. после лечения АТГ (через 7 мес. от начала приема элтромбопага) и сохраняется в течение 2 мес. на фоне продолжающейся терапии элтромбопагом и ЦсА.

Медиана времени развития клинико-гематологического улучшения составила 2 (1–11) мес., частичной

ремиссии — 11 (2–48) мес., полной ремиссии — 10 (4–13) мес. У 2 больных клинико-гематологическое улучшение сохраняется без дальнейшей положительной динамики, в течение 22 и 25 мес. на фоне продолжающегося приема элтромбопага.

Медиана продолжительности лечения элтромбопагом составила 11 (1–48) мес. (медиана продолжительности общего ответа — 35 (4–56) мес.). Элтромбопаг был отменен у 7 больных, достигших ремиссии (медиана времени сохранения ответа — 34 (12–49) мес.).

Потеря клинико-гематологического улучшения через 49 мес. после отмены препарата и развитие рецидива, рефрактерного к ИСТ, в сочетании с возобновленным приемом элтромбопага, произошли у больной № 16 (табл. 3). У 2 больных имела место частичная потеря клинико-гематологического улучшения. У больной № 17 после уменьшения дозы элтромбопага до 50 мг/сут. и отмены ЦсА отмечалось развитие умеренной анемии (концентрация гемоглобина — 80–90 г/л) и уменьшение количества тромбоцитов до $25\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, при этом не было трансфузионной зависимости. Увеличение дозы элтромбопага до 100–150 мг/сут. и возобновление терапии ЦсА привели к восстановлению гематологических показателей и развитию частичной ремиссии. У больного № 18 терапию элтромбопагом проводили без ЦсА в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями (абсцесс перианальной области). В результате было достигнуто гематологическое улучшение, купирование инфекционных осложнений и развитие независимости от трансфузий компонентов крови (табл. 3). Однако через 6 мес. появилась необходимость трансфузий донорских тромбоцитов, констатирован рецидив АА. Добавление к терапии ЦсА привело к улучшению гематологических показателей и развитию частичной ремиссии.

Таким образом у 7 (64 %) из 11 больных общий ответ был получен в течение 3 мес. от начала лечения: у 5 больных — клинико-гематологическое улучшение, а у 2 — частичная ремиссия. Через 6 мес. от начала лечения ответили уже 9 (82 %) из 11 больных: у 5 больных отмечалось развитие клинико-гематологического улучшения, у 4 — частичной ремиссии и у 1 больного — полной ремиссии. Через 12 мес. от начала приема элтромбопага все 11 больных ответили на лечение: у 5 больных сохранялось или было достигнуто клинико-гематологическое улучшение, у 4 больных — частичная ремиссия и у 2 больных — полная ремиссия (рис. 1). Дальнейшая положительная динамика гематологических показателей отмечалась у 3 больных: у 2 больных развитие частичной ремиссии через 28 и 48 мес. соответственно, и у 1 больного — полной ремиссии через 13 мес. Медиана времени наблюдения за больными составила 37 (6–70) мес.

Токсические осложнения во время приема элтромбопага отмечены у 9 больных: гипербилирубинемия —

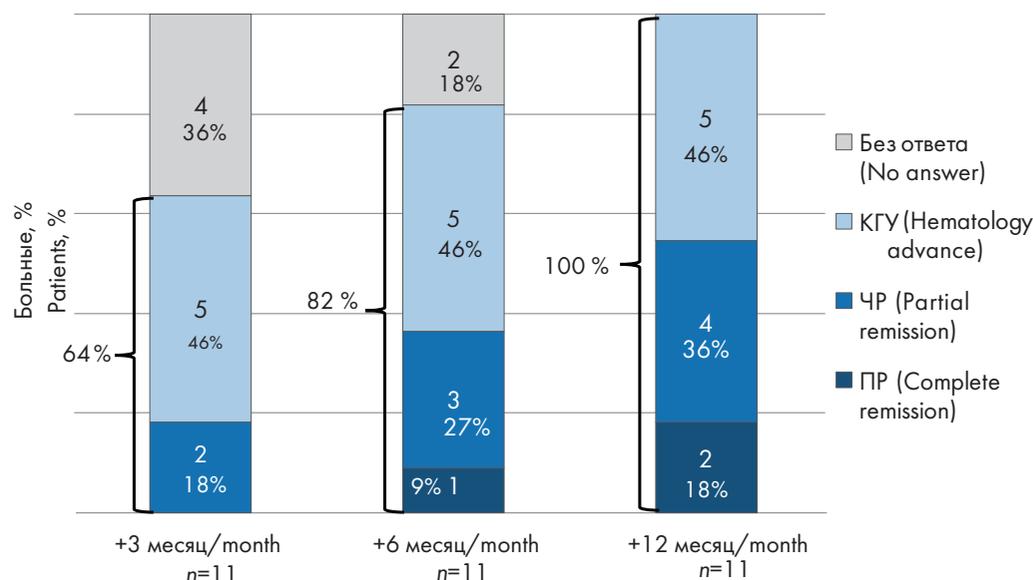


Рисунок 1. Варианты ответа на терапию элтромбопагом у больных АА, рефрактерных к предшествующей ИСТ. КГУ — клинико-гематологическое улучшение, ЧР - частичная ремиссия, ПР - полная ремиссия

Figure 1. Eltrombopag therapy response options in patients with AA refractory to previous IST

у 5, повышение активности трансаминаз — у 2, диспепсия (рвота, тошнота) — у 2 больных (табл. 3).

Включение элтромбопага в программу лечения больных, рефрактерных к ранее проводимой ИСТ, оказалось неэффективным у 7 (35 %) из 20 больных. Ответ на лечение не был получен у 4 больных рАА (больные № 3, № 8, № 14, № 20) и у 3 больных с рефрактерным к возобновленной ИСТ рецидивом АА (№ 2, № 15, № 19). Медиана продолжительности курса лечения составила 8 (1–20) мес. (табл. 3). У больной № 3 препарат был отменен через 1 мес. от начала лечения в связи с обнаружением при цитогенетическом исследовании костного мозга моносомии 7-й хромосомы. Через 11 мес. больной была выполнена трансплантация НЛА идентичных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора, в настоящее время у нее сохраняется полная ремиссия без хромосомных aberrаций. У двух больных (№ 2, № 14), у которых не был получен ответ на лечение, продолжается терапия ЦсА. В результате прогрессии заболевания и развития инфекционных осложнений умерли 5 больных (№ 8, № 15, № 16, № 19, № 20).

Оценка в процессе лечения клона ПНГ как маркера клональной эволюции проведена у 18 из 20 включенных в исследование больных. Сопоставляли значения ПНГ-клона, определенного по гранулоцитам, у больных рАА в процессе лечения элтромбопагом. ПНГ-клон был обнаружен до начала терапии у 13 (65 %) из 20 больных, через 6–12 мес. от начала терапии — у 10 (56 %) из 18 больных. Медиана размера ПНГ-клона составляла до терапии элтромбопагом 0,62 (0,11–28,0) %, при этом минорный клон (< 1 %) выявляли у 8 (62 %) из 13, ПНГ-клон > 1 % и < 10 % — у 3 из 13 больных и только у 2 из 13 больных размер ПНГ-клона был более 10 % (соответственно, 17 и 28 %). Через 6–12 мес. от начала терапии медиана размера

ПНГ-клона составила 0,25 (0,10–17,0) %, минорный клон — у 8 (80 %) из 10 больных. У одной больной размер ПНГ-клона уменьшился с 28 до 10 %, у другого больного, рефрактерного к терапии элтромбопагом, при повторном исследовании через 5 мес. после отмены препарата размер ПНГ-клона увеличился с 3 до 17 %. Клинических и лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза у больных с ПНГ-клоном не отмечалось ни до начала, ни при приеме, ни после окончания приема элтромбопага. При оценке ответа на лечение включенных в исследование больных, в зависимости от выявленного ПНГ-клона, получены следующие результаты. Среди больных рАА с выявленным на момент включения в исследование ПНГ-клоном общий ответ на терапию получен у 8 (62 %) из 13 больных (медиана размера ПНГ-клона — 0,43 (5,0–0,11) %), неэффективной терапия оказалась у 5 (38 %) из 13 больных с клоном ПНГ (медиана размера ПНГ-клона — 3,0 (0,2–28,0) %). Среди больных рАА без ПНГ-клона (7 (35 %) из 20 больных) ответ был получен у 3 из 7 больных. При динамическом контроле 18 из 20 больных, включенных в исследование, не было отмечено появления или увеличения размеров ПНГ-клона ни у одного больного с ответом на терапию элтромбопагом.

Цитогенетические нарушения были обнаружены у 2 (10 %) из 20 больных, получавших терапию элтромбопагом. У одного больного через 1 мес. от начала лечения была выявлена моносомия хромосомы 7 (45,XX,-7[2]/46,x,-x,+mar?der(X)[3]/46,XX[35]), у второго — через 37 мес. был обнаружен клон с дериватом хромосомы 16 от транслокации t(1;16) (частичная трисомия по длинному плечу хромосомы 1) и субклон с комплексными нарушениями кариотипа (3 aberrации): дериватом хромосомы 16 от транслокации (1;16), трисомией по хромосоме 8 (46,XY,der(16)t(1;16)(q12;q24)[4]/47,idem+8[2]/46,XY[24]). Морфологических при-

знаков миелодисплазии не отмечено ни в одном случае. После отмены препарата первой больной была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного полностью совместимого донора. У больной сохраняется полная ремиссия с нормальным кариотипом. Второму больному в настоящее время продолжается поиск неродственного донора.

Элтромбопаг назначался в дозе 150 мг/сут. Прием препарата не сопровождался значительной токсичностью. Но отмечались проявления гепатотоксичности у 7 больных (повышения активности печеночных ферментов, билирубинемия), диспепсия у 2 больных. Временная коррекция дозы (100–150 мг/сут.) позволила продолжить терапию элтромбопагом.

Обсуждение

Результаты исследований эффективности элтромбопага в программах лечения больных АА, рефрактерных к ранее проводимой ИСТ, опубликованные за последние 5–6 лет, свидетельствуют о возможности получения стабильного положительного ответа у 40–60 % больных [17–19]. Однако не все вопросы, связанные с использованием элтромбопага при АА, решены. Обсуждаются необходимость продолжительного приема элтромбопага для получения стабильного ответа, эффективность повторных курсов, оптимальные дозы препарата, в частности при нетяжелых АА, возможные механизмы клональной эволюции и появления хромосомных аберраций в процессе лечения агонистами ТПО рецепторов [20, 21]. Продолжаются клинические исследования эффективности элтромбопага в программах ИСТ первой линии при ТАА и НАА [17, 22].

В данной работе включение в программу лечения больных рАА элтромбопага на разных этапах течения и лечения болезни оказалось эффективным у 55 % (11 из 20) больных. У 7 из 11 больных ответ был получен уже через 3 мес. от начала лечения, но только у 2 из 7 больных была достигнута частичная ремиссия. У всех 11 больных ответ был зарегистрирован в течение 12 мес. от начала лечения, при этом уже у 6 из них была достигнута ремиссия. Однако возможны и более поздние ответы с достижением частичной и даже полной ремиссии при продолжительности лечения элтромбопагом более 12 мес. (рис. 1). Сочетание элтромбопага с ЦсА оказалось эффективным и позволило добиться продолжительного ответа на лечение. В случаях ТАА и СТАА, протекавших с тяжелыми инфекционными осложнениями, монотерапия элтромбопагом сопровождалась развитием ответа по гранулоцитарному росту, способствовавшего преодолению инфекционных осложнений и продолжению ИСТ. При отсутствии ответа на включение элтромбопага в программу лечения больных рАА в течение 3–6 мес. необходимо принятие решения о проведении повторных курсов АТГ и/или продолжение поиска неродственного донора для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых

клеток. Получение стойкого общего ответа с последующим достижением ремиссии делает возможным отмену препарата. У 7 из 11 больных, у которых был получен ответ на терапию, элтромбопаг был отменен, однако в течение длительного времени ответ на терапию сохранялся: медиана времени сохранения ответа — 34 (12–49) мес. В настоящем исследовании только у одной больной через 49 мес. после отмены препарата развился рефрактерный рецидив АА. Уменьшение суточной дозы, перерывы в приеме элтромбопага и ЦсА у другой больной послужили причиной частичной потери ответа. Восстановление алгоритма лечения сопровождалось повторным достижением ремиссии.

В связи с появлением современных молекулярных технологий внимание исследователей направлено на изучение проблемы клональной эволюции при АА. В первую очередь, это касается ПНГ, миелодиспластического синдрома (МДС) и острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Клональные осложнения могут обнаруживаться у 15–20 % больных АА в течение 5–12 лет [6, 23]. Часто у больных АА выявляется ПНГ-клон. Но только в 17–19 % случаев АА, протекающей с ПНГ-клоном, в дальнейшем развивается гемолитическая ПНГ. Наличие небольшого ПНГ-клона рассматривается как фактор хорошего ответа на ИСТ у больных АА [24]. В настоящей работе в процессе лечения элтромбопагом у больных рАА определялась динамика ПНГ-клона. Не было отмечено увеличения размеров ПНГ-клона: у большинства больных при исследовании в динамике размеры ПНГ-клона оставались в пределах 1,0 % без клинических и биохимических проявлений внутрисосудистого гемолиза. Только у одного больного через 5 мес. после окончания неэффективного курса терапии элтромбопагом было обнаружено увеличение размера ПНГ-клона с 3,0 до 17 %. У больного сохраняется трехростковая цитопения, зависимость от трансфузий донорских тромбоцитов без симптомов, характерных для ПНГ.

В работах, посвященных изучению эффективности элтромбопага у больных рАА, отмечается возможность появления хромосомных аберраций в процессе лечения [17]. Т. Winkler и соавт. [14] обнаружили нарушения кариотипа у 18 % больных рАА, включая аномалию хромосомы 7. В большинстве случаев цитогенетические изменения выявлялись в течение первых 6 мес. приема элтромбопага. Предполагается, что элтромбопаг может способствовать активации уже присутствующих клонов с аберрантным кариотипом. Однако ответа на вопрос: «Может ли элтромбопаг повышать риск клональной прогрессии и трансформации в МДС или ОМЛ у больных АА?» пока еще нет. В настоящей работе у всех больных до начала и в процессе лечения проводилось исследование кариотипа. Аберрантный кариотип был обнаружен у 2 больных рАА, получавших элтромбопаг. У одной больной моносомия хромосомы 7 была выявлена через 1 мес. от начала лечения, у другого больно-

го через 37 мес. был выявлен клон с дериватом хромосомы 16 от транслокации t(1;16) (частичная трисомия по длинному плечу хромосомы 1) и субклон с комплексными нарушениями кариотипа (3 аберрации) без признаков миелодисплазии в костном мозге. Трудно ответить на вопрос, связаны ли эти изменения с терапией элтромбопагом. Но, несомненно, при появлении цитогенетических аберраций необходима смена тактики лечения: отмена элтромбопага и решение вопроса о возможности проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора.

Литература

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.
2. Peffault de Latour R., 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.
3. Davitz M.A., Low M.G., Nussenzweig V. Release of decay-accelerating factor (DAF) from the cell membrane by phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PIPLC). Selective modification of a complement regulatory protein. *J Exp Med.* 1986; 163(5): 1150–61. DOI: 10.1084/jem.163.5.1150.
4. Bacigalupo A. Aplastic anemia: Pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007(1): 23–8. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.23.
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. Luzzatto L., Risitano A.M. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2018; 182(6): 758–76. DOI: 10.1111/bjh.15443.
7. Brzeźniakiewicz-Janus K., Rupa-Matysek J., Gil L. Acquired aplastic anemia as a clonal disorder of hematopoietic stem cells. *Stem Cell Rev reports.* 2020; 16(3): 472–81. DOI: 10.1007/s12015-020-09971-y.
8. Medinger M., Drexler B., Lengerke C., Passweg J. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. *Front Oncol.* 2018; 8: 587. DOI: 10.3389/fonc.2018.00587.
9. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Абрамова А.В. и др. Иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: успехи и неудачи (одноцентровое исследование 2007–2016 гг.). *Терапевтический архив.* 2020; 92(7): 4–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226.
10. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K.R., et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(1): 11–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
11. Desmond R., Townsley D.M., Dumitriu B., et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014; 123(12): 1818–25. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534743.
12. Kuter D.J. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol.* 2010; 47(3): 243–8. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.02.005.
13. Alvarado L.J., Huntsman H.D., Cheng H., et al. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN- γ . *Blood.* 2019; 133(19): 2043–55. DOI: 10.1182/blood-2018-11-884486.

Таким образом, включение агониста ТПО рецепторов элтромбопага в программу лечения больных рАА позволяет у большинства больных, у которых ранее не был достигнут ответ на ИСТ, получить общий ответ и достичь ремиссии заболевания. Эффективность элтромбопага во многом определяется соблюдением алгоритма лечения, оптимальной продолжительностью курса и используемой дозой препарата. Сохраняется необходимость длительного наблюдения за больным и проведения контрольных морфологических и цитогенетических исследований.

References

1. Mihailova E.A., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V., 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 Russian).
2. Peffault de Latour R., 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.
3. Davitz M.A., Low M.G., Nussenzweig V. Release of decay-accelerating factor (DAF) from the cell membrane by phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PIPLC). Selective modification of a complement regulatory protein. *J Exp Med.* 1986; 163(5): 1150–61. DOI: 10.1084/jem.163.5.1150.
4. Bacigalupo A. Aplastic anemia: Pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007(1): 23–8. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.23.
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. Luzzatto L., Risitano A.M. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2018; 182(6): 758–76. DOI: 10.1111/bjh.15443.
7. Brzeźniakiewicz-Janus K., Rupa-Matysek J., Gil L. Acquired aplastic anemia as a clonal disorder of hematopoietic stem cells. *Stem Cell Rev reports.* 2020; 16(3): 472–81. DOI: 10.1007/s12015-020-09971-y.
8. Medinger M., Drexler B., Lengerke C., Passweg J. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. *Front Oncol.* 2018; 8: 587. DOI: 10.3389/fonc.2018.00587.
9. Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Abramova A.V., et al. Immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: Successes and failures (single-center study 2007–2016). 2020. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020; 92(7): 4–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-22612. (In Russian)
10. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K.R., et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(1): 11–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
11. Desmond R., Townsley D.M., Dumitriu B., et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014; 123(12): 1818–25. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534743.
12. Kuter D.J. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol.* 2010; 47(3): 243–8. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.02.005.
13. Alvarado L.J., Huntsman H.D., Cheng H., et al. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN- γ . *Blood.* 2019; 133(19): 2043–55. DOI: 10.1182/blood-2018-11-884486.

14. Winkler T., Fan X., Cooper J., et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. 2019; 133(24): 2575–85. DOI: 10.1182/blood.2019000478.
15. Lengline E., Drenou B., Peterlin P., et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2018; 103(2): 212–20. DOI: 10.3324/haematol.2017.176339.
16. Михайлова Е.А. Фидарова З.Т. Абрамова А.В. и др. Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 1. М.: Практика; 2018: 213–30.
17. Fan X., Desmond R., Winkler T., et al. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias. *Blood Adv*. 2020; 4(8): 1700–10. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001657.
18. Ecsedi M., Lengline E., Knol-Bout C., et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. *Ann Hematol*. 2019; 98(6): 1341–50. DOI: 10.1007/s00277-019-03652-8.
19. Yamazaki H., Ohta K., Iida H., et al. Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy. *Int J Hematol*. 2019; 110(2): 187–96. DOI: 10.1007/s12185-019-02683-1.
20. Desmond R., Townsley D.M., Dunbar C., et al. Eltrombopag in aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2015; 52(1): 31–7. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.002.
21. 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.
22. Townsley D.M., 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.
23. Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020; 136(1): 36–49. DOI: 10.1182/blood.2019000940.
24. 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.
14. Winkler T., Fan X., Cooper J., et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. 2019; 133(24): 2575–85. DOI: 10.1182/blood.2019000478.
15. Lengline E., Drenou B., Peterlin P., et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2018; 103(2): 212–20. DOI: 10.3324/haematol.2017.176339.
16. Mikhailova E.A. Protocol of program treatment for patients with aplastic anemia: Combined immunosuppressive therapy. In: V.G. Savchenko (ed). *Programmed treatment of diseases of the blood and bone marrow*. Moscow: Praktika Publ.; 2018; 1: 213–30. (In Russian)
17. Fan X., Desmond R., Winkler T., et al. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias. *Blood Adv*. 2020; 4(8): 1700–10. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001657.
18. Ecsedi M., Lengline E., Knol-Bout C., et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. *Ann Hematol*. 2019; 98(6): 1341–50. DOI: 10.1007/s00277-019-03652-8.
19. Yamazaki H., Ohta K., Iida H., et al. Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy. *Int J Hematol*. 2019; 110(2): 187–96. DOI: 10.1007/s12185-019-02683-1.
20. Desmond R., Townsley D.M., Dunbar C., et al. Eltrombopag in aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2015; 52(1): 31–7. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.002.
21. 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.
22. Townsley D.M., 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.
23. Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020; 136(1): 36–49. DOI: 10.1182/blood.2019000940.
24. 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.

Информация об авторах

Михайлова Елена Алексеевна*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mikhailova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Лучкин Антон Владимирович, врач отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: a_luchkin@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4400-4711>

Information about the authors

Elena A. Mikhailova*, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of High-dose Intensive Chemotherapy Hemoblastosis and Bone Marrow Depression, National Research Center for Hematology, e-mail: mikhailova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Anton V. Luchkin, Physician, Department of High-dose Intensive Chemotherapy Hemoblastosis and Bone Marrow Depression, National Research Center for Hematology, e-mail: a_luchkin@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4400-4711>

Абрамова Анастасия Владимировна, врач отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anastasia.abramova@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, первый заместитель генерального директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: verat@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Двирнык Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Гальцева Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: galtseva.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Алимова Галина Анатольевна, лабораторный генетик лаборатории кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: galialy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5431-2240>

Обухова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Anastasia V. Abramova, Physician, Department of High-dose Intensive Chemotherapy Hemoblastosis and Bone Marrow Depression, National Research Center for Hematology,
e-mail: anastasia.abramova@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Depression of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), First Deputy Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: verat@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Irina V. Galtseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Research Center for Hematology,
e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Galina A. Alimova, Laboratory Specialist, Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology,
e-mail: galialy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5431-2240>

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology,
e-mail: obukhova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Абрамова Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач лаборатории кариологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 14.10.2021

Принята в печать: 16.02.2022

Tatiana V. Abramova, Cand. Sci. (Med.), Physician, Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO, National Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, CEO, National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* **Corresponding author**

Received 14.10.2021

Accepted 16.02.2022