

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ПРИБРЕТЕННЫХ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Базарбаева А.А.¹, Басбай Г.², Нурымбетова А.М.³

Email: Bazarbayeva638@scientifictext.ru

¹Базарбаева Айгуль Абаевна — кандидат медицинских наук, руководитель управления,
управление науки и последипломного образования,
Научный центр педиатрии и детской хирургии,
доцент,

кафедра педиатрии с курсом детской онкологии и гематологии,
Казахский медицинский университет непрерывного образования;

²Басбай Гаухар – резидент;

³Нурымбетова Асель Махмудовна – резидент,
специальность: педиатрия,

Научный центр педиатрии и детской хирургии,
г. Алматы, Республика Казахстан

Аннотация: в статье представлен обзор литературных данных о современных методах лечения приобретенных апластических анемий, об эффективности, последовательности, продолжительности применения иммунодепрессантов и результатах терапии различных видов лечения, частоте и риске развития клональных осложнений. В сравнительном аспекте представлены данные авторов, где применялись разные препараты иммуноглобулинов с иммунодепрессантами, результаты лечения комбинированной иммуносупрессивной терапии и трансплантации костного мозга, где проводилось изучение влияния продолжительности курса терапии циклоспорина на время и частоту развития рецидивов, данные о прогностических факторах выживаемости при лечении апластических анемий у детей.

Ключевые слова: апластическая анемия, дети, комбинированная иммуносупрессивная терапия.

EFFICIENCY OF MODERN METHODS OF THERAPY OF ACQUIRED APLASTIC ANEMIA IN CHILDREN

Bazarbayeva A.A.¹, Basbay G.², Nurymbetova A.M.³

¹Bazarbaeva Aigul Abaevna – PhD in medicine, Head of Department,
DEPARTMENT OF SCIENCE AND POSTGRADUATE EDUCATION OF SCIENTIFIC CENTER OF PEDIATRICS AND
CHILD'S SURGERY,
Associate Professor,

DEPARTMENT OF PEDIATRICS WITH A COURSE OF CHILDREN'S ONCOLOGY AND HAEMATOLOGY,
KAZAKH MEDICAL UNIVERSITY OF CONTINUING EDUCATION;

²Basbay Gauhar – Resident;

³Nurymbetova Asel Mahmudovna - Resident,

SPECIALTY: PEDIATRICS,
SCIENTIFIC CENTER OF PEDIATRICS AND CHILD'S SURGERY,
ALMATY, REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Abstract: the article presents an overview of literature data on modern methods of treatment of acquired aplastic anemia, effectiveness, consistency, duration of use of immunosuppressants and results of therapy of various types of treatment, frequency and risk of clonal complications development. In comparative aspect the authors data is presented where different drugs of immunoglobulins with immunosuppressants were used, the results of treatment of combined immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation, effect of duration of the course of cyclosporine therapy on time and frequency of recurrence of aplastic anemia was conducted, data about prognostic factors of survival in treatment of aplastic anemia in children.

Keywords: aplastic anemia, children, combined immunosuppressive therapy.

УДК 616.411-003.971

Апластическая анемия (АА) в течение длительного периода, с момента первых описаний этого заболевания, считалась одной из тяжелейших болезней крови. Для большинства пациентов это было фатальным заболеванием, поскольку больные без терапии погибали в от инфекционных и геморрагических осложнений, вызванных панцитопенией и аплазией костного мозга, в течение нескольких месяцев или одного года с момента установления диагноза [1, 2, 3].

В настоящее время проблема терапии приобретенной апластической анемии (ПАА) остается актуальной, несмотря на то что стали известны звенья патогенеза, предложены эффективные методы терапии.

Патогенез ПАА характеризуется многофакторными звеньями, и включают функциональную и анатомическую дефектность полипотентной стволовой клетки, иммунные реакции на гемопоэтическую ткань и дефекты гемопоэтического микроокружения [1]. Все большее внимание уделяется апоптозу генетически детерминированной клеточной смерти, запускаемой в ответ на воздействие различных специфических факторов. По данным некоторых авторов одним из механизмов развития повреждения стволовой клетки при апластической анемии предполагается дефект Fas-системы и индуцированный апоптоз, поскольку ими отмечено увеличение экспрессии Fas-антигена на CD 34+ стволовых клетках, которого не должно быть при нормальном гемопоэзе [5, 6]. Однако эти нарушения не являются основной причиной панцитопении. Эти процессы могут индуцировать аутореактивность иммунной системы против аномальной гемопоэтической ткани. По современным представлениям иммунная супрессия гемопоэза считается наиболее важным механизмом в развитии ПАА [6, 7]. Аргументом в пользу этой теории является тот факт, что у больных с ПАА наблюдается недостаточность Т-клеток (CD4+ CD25+ FOXP3+), как это обычно отмечается при других заболеваниях аутоиммунного генеза [6]. Разнородность генов цитокинов, связанных с высоким иммунным ответом, также преобладает у пациентов с АА [8].

Основную роль в развитии АА многие исследователи относят к иммунной дисфункции гемопоэза. При АА выявлена увеличенная активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) и киллеров, вызывающие подавление костномозгового кроветворения, а также вырабатывающие фактор некроза опухоли и альфа-интерферон, которые в свою очередь, ингибируют нормальный гемопоэз. В связи с чем снижается количество кроветворных клеток и развивается аплазия костного мозга [6, 7, 8, 9].

Исследования последних лет выявили аналогичное для депрессий кроветворения молекулярного дефекта, который возникает в результате соматической мутации гена PIG-A, связанного с X-хромосомой и участвующего в синтезе белкового комплекса GPI (гликозилино-зитофосфолипидный комплекс), умеющий разрушать комплемент на поверхности клеток, в частности эритроцитов. Появление даже небольшого количества PIG-A дефектных кроветворных клеток может быть причиной иммунной атаки, направленной на нормальный гемопоэз с развитием аплазии костного мозга [10, 11].

Исходя из имеющихся данных о механизмах развития АА, можно сделать вывод, что, скорее всего, каждый из механизмов принимает участие в развитии заболевания, причем у разных больных могут в той или иной степени доминировать различные звенья патогенеза, что обуславливает крайнюю гетерогенность заболевания.

Целью нашей работы явилось представить данные литературы за последние годы, отражающие вопросы эффективности патогенетических методов терапии АА.

Если коснуться истории проведения различных видов терапии, вначале использовались кортикостероиды (с 1950 гг), однако предположения об их клиническом эффекте вероятно связаны с лечением случаев апластических анемий средней тяжести или недиагностированных наследственных анемий. При лечении ПАА кортикостероиды не показали эффективности, за исключением комбинированного применения с антилимфоцитарными глобулинами. Еще один исторический метод лечения как спленэктомия также не показала эффективности при этом заболевании ни в качестве монотерапии, ни в комбинации с иммуносупрессией. Опыт применения андрогенов при АА также не подтвердили успешность применения, в связи с минимальным иммуносупрессивным эффектом и выраженностью побочных реакций как вирилизация, гирсутизм, задержка жидкости, гепатотоксичность, с развитием опухолей печени. Наиболее лучшие результаты получены от использования в программах лечения иммуносупрессивных препаратов и трансплантации костного мозга (ТКМ).

За последние пять десятилетий выживаемость пациентов улучшилась примерно с 25% до 60-83%, так как появилась аллогенная трансплантация костного мозга и ИСТ [11]. По современным канонам клинической гематологии проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного донора рассматривают как первую линию терапии при тяжелой и сверхтяжелой форме ПАА, при наличии гистосовместимого донора, которая обеспечивает долгосрочную выживаемость 75-83% [12, 13, 14, 15, 16]. Поиск донора костного мозга (родственного или неродственного) должен начинаться с момента установления диагноза АА. Однако применение ТГСК довольно ограничено, в связи с отсутствием донора у большинства пациентов и реальной возможностью только у 25% пациентов.

При наличии HLA совместимого донора у пациента и подготовке к ТГСК переливания тромбоконцентрата, эритроцитарной массы необходимо избегать или по возможности минимизировать, чтобы предотвратить сенсбилизацию организма и уменьшить риск развития реакции трансплантат против хозяина. Длительная трансфузионная терапия препаратами крови, может привести к изменениям, которые связаны с гемосидерозом костного мозга и внутренних органов – селезенки, печени, сердца,

поджелудочной железы. Поэтому в лечении пациентов с рефрактерными формами АА предусмотрена хелаторная терапия [17].

Для пациентов с апластической анемией не имеющих совместимого донора в качестве первой линии терапии используется комбинированная иммуносупрессивная терапия (КИСТ) антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином А (ЦсА). По данным Европейской группы по трансплантации костного мозга в течение 3-4 месяцев пациенты получившие КИСТ дают гематологический ответ в 60-75% [16]. В различных работах показана эффективность АТГ при лечении АА, где применялись разные препараты лошадиных глобулинов с различными иммунодепрессантами. Так лошадиный АТГ (АТГАМ) производимый в США имеет аналогичные показатели успеха как и другой АТГ (Лимфоглобулин), используемый в Европе [16].

Кроличий антитимоцитарный глобулин (Тимоглобулин) больше использовался для терапии второй линии в случае отсутствия ответа или рецидива после лечения лошадиным АТГ. В результате терапии отмечен гематологический ответ в 30-77%, по данным той же Европейской группы по трансплантации костного мозга [16]. По данным Шейнберг П и его коллег, за 2006 год 43 пациента с тяжелыми и сверхтяжелыми формами апластических анемий получили кроличий глобулин в качестве второй линии терапии, вследствие отсутствия ответа или рецидива, в итоге гематологический ответ получен у 30% рефрактерных и 65% рецидивных апластических анемий [18]. Есть только единичные работы, где Тимоглобулин использовался в качестве первой линии терапии. Так, исследователи из Китая оценили гематологический ответ и выживаемость у 292 пациентов с тяжелой и сверхтяжелой формой приобретенной апластической анемией, которые получили кроличий антитимоцитарный глобулин в качестве первой линии терапии. Поскольку в Китае кроличий глобулин является единственным доступным препаратом для лечения апластической анемии и одобрен Государственной лекарственной Администрацией Китая как препарат первой линии при лечении тяжелой и сверхтяжелой форм АА. Ранняя смерть выявлена у 5,5% пациентов, а общий процент ответов составил 49% через 3 месяца, 60,3% - через 6 месяцев, 65,8% - через 9 месяцев и 68, 5% - через 12 месяцев [19].

Два продукта антитимоцитарного глобулина, сделанные из разных животных, лошадиный АТГ и кроличий АТГ, в настоящее время используются во всем мире при аутоиммунных заболеваниях или трансплантации, в частности для иммуносупрессивной терапии тяжелой и сверхтяжелой апластической анемии. При сравнении этих препаратов большинство исследователей показывают значительно более высокие показатели ответа и выживаемости с помощью лошадиного АТГ по сравнению с кроличьим. Так, в 2010-2011 году Шейнберг и его коллеги представили рандомизированное исследование, в котором сравнивались комбинированная терапия лошадиного АТГ (АТГАМ) и ЦсА с кроличьим АТГ (Тимоглобулин) и ЦсА. Ответ через 3 месяца для группы с лошадиным АТГ составил 62% по сравнению с кроличьим, при котором гематологический ответ получен в 33% ($p = 0,0017$), а общая выживаемость составила 85% для лошадиного против 55% для кроличьего. В группе с применением кроличьего было 14 ранних случаев смерти по сравнению с тремя в группе при применении лошадиного глобулина [20-21].

Рабочая группа по лечению тяжелой апластической анемии из Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга (EBMT SAAWP) сообщила о сходных результатах в нерандомизированном многоцентровом пилотном исследовании, где сравнивались результаты терапии кроличьего АТГ и ЦсА у 35 пациентов с тяжелой АА с результатами лечения пациентов, получивших лошадиный АТГ (АТГАМ), в течение 6 месяцев гематологический ответ на лечение получен в 45% при комбинированном лечении кроличьим, против 58% при комбинированном лечении лошадиным глобулином ($p = 0,44$) [22]. А также в четырех других ретроспективных исследованиях показаны худшие результаты комбинированной терапии с кроличьим глобулином по сравнению с комбинированным лечением лошадиным глобулином [23-26].

Для подтверждения многих исследований необходимы большие исследования с длительным сроком наблюдения. Дозирование препаратов и длительность курсов связаны с обобщением многих данных. Во всех этих исследованиях использовались разные дозы кроличьего глобулина и возможно могут потребоваться дальнейшие исследования, чтобы найти оптимальную дозу.

Исходя из этих результатов, SAAWP EBMT предлагает следующие рекомендации для лечения пациентов с апластической анемией. Во-первых, лошадиный АТГ с ЦсА должны быть рекомендованы в качестве иммуносупрессивной терапии (ИСТ) первой линии у пациентов с апластической анемией, которым невозможно провести ТГСК. Если лошадиный АТГ не доступен, нужно рассматривать лечение кроличьим АТГ, при котором результаты хуже, но лучше чем совсем не лечить. Дополнительным иммунодепрессантом должен быть только циклоспорин А. Попытки улучшить эффективность лечения, включая в протоколы ИСТ такие препараты, как циклофосфамид, сиролимус, микофенолата мофетил, колониестимулирующие факторы, не привели к улучшению результатов [27-30]. Имеются лишь единичные публикации об использовании алемтузумаба в качестве первой линии иммуносупрессивной терапии, авторы которого предлагают алемтузумаб рассматривать как альтернативный АТГ метод

лечения больных АА, не ответивших на 1-й курс АТГ [31]. Любой альтернативный иммуносупрессивный режим следует исследовать в крупных проспективных исследованиях с АТГ (АТГАМ) в качестве контрольной группы.

Ранняя неродственная трансплантация костного мозга также может быть вариантом, когда АТГАМ недоступен, поскольку недавние исследования показывают общую выживаемость 73-83% при использовании режимов кондиционирования на основе флударабина с пониженной интенсивностью [18, 32].

При сравнении эффективности лечения комбинированной ИСТ и ТГСК в течение последних 10 лет были получены сопоставимые результаты. Однако неоспоримым преимуществом использования комбинированной ИСТ является его широкая доступность.

Определение прогностических факторов выживаемости при лечении апластических анемий имеют важное значение, поскольку панцитопения, приводящая к риску развития инфекционных осложнений или геморрагических инсультов, представляет собой очень серьезную угрозу для жизни. В работе Европейских ученых проведенном на 920 пациентах, наиболее важным неблагоприятным прогностическим фактором оказался возраст старше 16 лет, далее определено время между установлением диагноза и проведением ИСТ более 23 дней. Также в этом исследовании выявлено, что тяжесть заболевания, классифицируемая по количеству гранулоцитов не влияла на выживаемость [16], аналогичные результаты сообщили Динкол Г и соавторы [34], хотя большинство исследований показали, что больные со сверхтяжелой формой АА имели худший прогноз и показатель тяжести является наиболее важным прогностическим фактором [2, 3, 8, 11, 18]. В проспективном многоцентровом исследовании немецких специалистов показана более высокая выживаемость у пациентов со сверхтяжелой формой АА 93%, чем с тяжелой формой – 81% (p=0, 001) [35].

Продолжительность курса применения ЦсА в программах комбинированной ИСТ до настоящего времени является предметом обсуждения в статьях, посвященных эффективности современной терапии больных АА. В 2014 г. опубликованы результаты изучения влияния продолжительности курса терапии циклоспорина на время и частоту развития рецидивов АА [33]. Авторы установили, что частота развития рецидива не зависит от продолжительности курса лечения ЦсА, но при длительном применении (не менее 2 лет) увеличивается продолжительность ремиссии и отдалается на 1 год время развития рецидива. В другом исследовании изучалась зависимость частоты развития рецидива от длительности снижения дозы ЦсА, которые выявили, что для минимизации развития рецидива необходимо очень медленное снижение дозы циклоспорина [13]. Также есть работа японских исследователей, которые выявили, что риск развития рецидива заболевания выше у пациентов, получающих АТГ+ЦсА (42%) по сравнению с пациентами, получающими АТГ+ЦсА+Г-КСФ (15%), хотя выживаемость между группами не различалась значительно (88% против 94%) [9].

Как известно, гранулоцитарный колониестимулирующий ростовой фактор (Г-КСФ), вырабатываемый костным мозгом, усиливает созревание, рост, и активацию гранулоцитов.

Преимуществами использования Г-КСФ являются восстановление числа гранулоцитов, что способствует возможности проверить прирост клеток гранулоцитарного ряда и, тем самым, прогнозировать динамику болезни. Так, установлено, что пациенты, у которых количество лейкоцитов не достигает $5 \times 10^9/\text{л}$ в первые 3 месяца колониестимулирующей терапии, в более чем 70% случаев могут стать резистентными на ИСТ. Поэтому, использование колониестимулирующего фактора позволяет провести раннюю стратификацию, тех, кто не отвечает на ИСТ и своевременно направить таких больных на ТГСК. Однако длительное использование колониестимулирующего фактора (4 месяца, ежедневно) имеет и негативный результат, так, по данным Европейского и Японского ретроспективных исследований риск развития вторичных опухолей у пациентов, которые получали Г-КСФ, был статистически выше по сравнению с больными, которые не получали Г-КСФ [14, 9].

Не все вопросы лечения больных АА решены. Особенно это касается лечения так называемых рефрактерных АА, не отвечающих на первые курсы ИСТ, лечения рецидивов и клональных осложнений.

Долгосрочное наблюдение за пациентами, прошедшими курс ИСТ, является необходимым, так как в 10% случаев у таких больных развиваются вторичный миелодиспластический синдром (МДС) и/или острый лейкоз. В частности у тех пациентов, которые имеют различные транслокации как моносомия 7, трисомия 8, реже анеуплоидию [36]. Пациенты с АА, имеющие трисомию 8, обычно реагируют на ИСТ [37], в то время как наличие моносомии 7 является неблагоприятным прогностическим признаком, при которой развивается рефрактерная апластическая анемия, с нередкой трансформацией в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) [38]. По данным японских и европейских ученых моносомия 7 связана с экзогенным использованием Г-КСФ при АА [39, 40]. Авторы этих исследований сравнили частоту развития вторичных опухолей у больных с АА, леченных либо ИСТ, либо ТГСК. Оказалось, что риск развития МДС или ОМЛ значительно выше у пациентов, которым проводилась ИСТ по сравнению с таковыми, кому проводилась ТГСК. Данные результаты свидетельствуют о возникновении МДС/ОМЛ после ИСТ, а не наличия их ещё при установлении диагноза. Наличие даже небольшого количества

моносомии 7 клонов в костном мозге, обнаруженное FISH методом (но не обычной цитогенетикой), является плохим прогностическим показателем для ответа на ИСТ [40]. По данным других авторов, лабораторные исследования показали, что анеуплоидные клоны расширяются в аномальной среде цитокинов, богатой Г-КСФ, из-за наличия короткой изоформы рецептора Г-КСФ, который сигнализирует пролиферацию, но не дифференцировку [41].

Таким образом, лечение ПАА необходимо начинать в ближайшее время после установления диагноза, чем меньше будет интервал времени между диагнозом и началом терапии, тем результаты лечения будут успешнее. Поиск донора костного мозга должен начинаться с момента установления диагноза АА. При наличии родственного донора – первой линией терапии должна быть ТГСК, при отсутствии ИСТ. В качестве ИСТ должны быть рекомендованы лошадиный АТГ с циклоспорином А. Достоинства ИСТ, в том что она легко выполнима, более доступна, чем ТГСК, которая более эффективна и после которой меньше риска вторичных малигнизаций, однако требует подходящего донора и финансовых ресурсов.

Список литературы / References

1. *Алексеев Н.А.* Гематология и иммунология детского возраста. Н.А. Алексеев. М.: Гиппократ, 2009. 1039 с.
2. *Боранбаева Р.З., Омарова К.О., Новикова Г.А., Масчан М.А и др.* Сравнительная эффективность монотерапии циклоспорином А и комбинированной иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А у детей с приобретенной апластической анемией. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2006. Том 5. № 1. С. 10-13.
3. *Боранбаева Р.З., Базарбаева А.А., Манжуова Л.Н., Тулебаева А.Б., Булабаева Г.Е., Батырханова Г.* Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии у детей с приобретенной апластической анемией. // Педиатрия и детская хирургия, 2013. С. 23-24.
4. *Kim S., Min Y., Chung S.* Delayed activation-induced T-lymphocytes death in aplastic anemia related with abnormal Fas system. // Korean J Intern Med., 1998. Feb. Vol 13. Issue 1. P. 41-46.
5. *Callera F., Garsia A., Falcao R.* Fas-mediated apoptosis with normal expression of bcl-2 and p53 in lymphocytes from aplastic anemia. // British Journal of Hematology, 1998. Mar. 100 (4). P. 698-703.
6. *Solomou E.E., Rezvani K., Mielke S. et al.* Deficient CD4+ CD25+ FOXP3+ T regulatory cells in acquired aplastic anemia. // Blood, 2007. 110. P. 1603–1606.
7. *Solomou E.E., Keyvanfar K., Young N.S.* T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia. // Blood, 2006. 107. P. 3983–3991.
8. *Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P.* Current concepts in the physiology and treatment of aplastic anemia. // Blood, 2006. 108. P. 2509–2519.
9. *Teramura M., Kimura A., Iwase S., Yonemura Y., Nakao S., Urabe A., Omine M., Mizoguchi H.* Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. // Blood, 2007. 110. P. 1756–1761.
10. *Mochizuki K., Sugimori S., Feng X. et al.* Small populations of PNH- type cells in aplastic anaemia patients are derived from PIG-A mutant stem cell clones without proliferative advantage. // Blood, 2006. 108. P. 974.
11. *Асманова С.Г.* Современные взгляды на этиопатогенез и принципы лечения апластической анемии. // Наука и новые технологии, 2009. № 8. С. 58-62.
12. *Bacigalupo A. and Passweg J.* Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. // Hematol Oncol Clin North Am, 2009. 23. P. 159-170.
13. *Saracco P., Lorenzati A., Oneto R., et al.* On behalf of the AIEOP Bone Marrow Failure Study Group. Italian registry of pediatric acquired aplastic anaemia: a retrospective study. // Bone Marrow Transplant, 2011. 46 (suppl). P. 374.
14. *Bacigalupo A., Brand R., Oneto R. et al.* Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. // Sem. Hematol., 2000. 37. P. 69–80.
15. *Marsh J.C., Gupta V., Lim Z. et al.* Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft versus host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired plastic anemia. // Blood, 2011. published online. April 25. DOI:10.1182/blood-2010-12-327536.
16. *Locasciulli A., Oneto R., Bacigalupo A., Socié G., Korthof E., Bekassy A. et al.* Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). // Haematologica, 2007. 92. P. 11-18.
17. *Cheong J.W., Kim H.J., Lee K.H., Yoon S.S., Lee J.H., Park H.S. et al.* Korean Society of Hematology Acute Myeloid Leukemia/ Myelodysplastic Syndrome Working Party. Deferasirox improves hematologic and hepatic function with effective reduction of seum ferritin and liver iron concentration in transfusional iron

- overload patients with myelodysplastic syndrome or aplastic anemia. // *Transfusion*, 2014. 54 (6). P. 1542–51.
18. *Scheinberg P., Nunez O., Young N.S.* Retreatment with rabbit antithymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. // *Br. J. Haematol*, 2006. 133. P. 622–627.
 19. *Li Zhang, Liping Jing, Kang Zhou, et al.* Rabbit antithymocyte globulin as first-line therapy for severe aplastic anemia. // *Experimental Hematology*, 2015. 43. P. 286–294.
 20. *Scheinberg P., Wu C.O., Scheinberg P. et al.* A randomized trial of horse versus rabbit antithymocyte globulin in severe acquired aplastic anemia. *ASH Annual Meeting Abstracts*; Orlando. FL. USA. Dec 4–7, 2010: LBA-4 (abstr).
 21. *Scheinberg P., Nunez O., Weinstein B., Scheinberg P. et al.* Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. // *N. Engl. J. Med.*, 2011. 365. P. 430-438.
 22. *Marsh J., Socie G., Tichelli A. et al.* On behalf of the EBMT Severe Aplastic Anaemia (SAA) Working Party. Prospective phase 2 pilot study of rabbit antithymocyte globulin with ciclosporin for patients with acquired aplastic anaemia and matched pair analysis with patients treated with horse ATG and ciclosporin. 37th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Paris. France. April 3–6, 2011: 208 (abstr).
 23. *Atta E.A., Dias D.S., Marra V.L.N., de Azevedo A.M.* Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single centre retrospective study. // *Ann Hematol.*, 2010. 89: P. 851–59.
 24. *Halkes C.J.M., Brand A. von dem Borne P.A. et al.* Increasing the dose of rabbit- ATG does not lead to a higher response rate in the first-line treatment of severe aplastic anaemia. // *Bone Marrow Transplant*, 2011. 46 (suppl): P 373.
 25. *Vallejo C., Montesinos P., Rosell A. et al.* Comparison between lymphoglobuline- and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia. // *Blood*, 2009. 114 (suppl): 3194 (abstr).
 26. *Scheinberg P., Young N.S.* How I treat acquired aplastic anemia. // *Blood*, 2012. 120 (6). P. 1185–96.
 27. *Scheinberg P., Nunez O., Young N.S.* Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. // *Br. J. Haematol.*, 2006. 133 (6). P. 606–11.
 28. *Scheinberg P., Wu C.O., Nunez O., Young N.S.* Treatment of severe aplastic anaemia with combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporin, with or without sirolimus: a prospective randomized study. // *Haematologica*, 2009. 94 (3). P. 348–54.
 29. *Brodsky R.A., Chen A.R., Dorr D., Fuchs E.J., Huff C.A., Luznik L. et al.* High-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia: long-term follow-up. // *Blood*, 2010. 115 (3). P. 2136–41.
 30. *Zhang F., Zhang L., Jing L., Zhou K., Wang H., Peng G. et al.* High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia. // *Exp. Hematol.*, 2013. 41 (4). P. 328–34. doi: 10.1016/j. exphem.2013.01.001.
 31. *Scheinberg P., Nunez O., Weinstein B., Scheinberg P., Wu C.O., Young N.S.* Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. // *Blood*, 2012. 119 (2): P. 345–54. doi: 10.1182/ blood-2011-05-352328.
 32. *Bacigalupo A., Socie G., Lanino E. et al.* On behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA working party. // *Haematologica*, 2010. 95. P. 976–82.
 33. *Scheinberg P., Rios O., Scheinberg P., Weinstein B., Wu C.O., Young N.S.* Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia. // *Am. J. Hematol.*, 2014. 89 (6). P. 571–4.
 34. *Dincol G., Aktan M., Diz-Kucukkaya R. et al.* Treatment of acquired severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporin A, methylprednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor. // *Am J. Hematol.*, 2007. 82. P. 783–786.
 35. *Fuhrer M., Rampf U., Baumann I. et al.* Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: A more severe disease predicts better survival. // *Blood*, 2005. 106. P. 2102–2104.
 36. *Maciejewski J.P., Selleri C.* Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. // *Leukemia and Lymphoma*, 2004. 45. P. 433–440.
 37. *Sloand E.M., Mainwaring L., Fuhrer M., Ramkissoon S, Risitano A., Keyvanfar K., Lu J., Basu A., Barrett A.J., Young N.S.* Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. // *Blood*, 2005. 106. P. 841–851.

38. *Maciejewski J.P., Risitano A.M., Sloand E.M., Nunez O., Young N.S.* Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. // *Blood*, 2002. 99. P. 3129–3135.
39. *Kojima S., Ohara A., Tsuchida M., Kudoh T., Hanada R., Okimoto Y., Kaneko T., Takano T., Ikuta K., Tsukimoto I.* Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. // *Blood*, 2002. 100. P. 786–790.
40. *Sloand E.M., Scheinberg P., Fenlon E., Blancato J., Pfannes L., Young N.S.* Monosomy 7 Detected by FISH at Disease Presentation Is a Marker for Non-Response to Immunosuppression. ASH Annual Meeting Abstracts, 2007. P. 506A.
41. *Socie G., Mary J.-Y., Schrezenmeier H., Marsh J., Bacigalupo A., Locasciulli A., Fuehrer M., Bekassy A., Tichelli A., Passweg J.* Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // *Blood*, 2007. 109. P. 2794–2796.
42. *Sloand E.M., Yong A.S.M., Ramkissoon S., Solomou E., Bruno T.C., Kim S., Fuehrer M., Kajigaya S., Barrett A.J., Young N.S.* Granulocyte colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells bearing the isoform IV receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. P. 14483–14488.