

**Шилова Е. Р., Грицаев С. В., Кармацкая И. И., Кузяева А. А., Розанова О. Е., Удальева В. Ю.,
Бельченко Н. А., Ряднова Г. М., Хоршева И. В., Абдулкадыров К. М.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства

ПРЕПАРАТЫ МИКОФЕНОЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

**Shilova E. R., Gritsaev S. V., Karmatskaya I. I., Kuzyaeva A. A., Rozanova O. E., Udaleva V. Y.,
Belchenko N. A., Ryadnova G. M., Khorшева I. V., K. M. Abdulkadyrov**

MYCOPHENOLIC ACID FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA

Резюме. В настоящее время основной метод лечения больных апластической анемией (АА), которым не проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток — иммуносупрессивная терапия (ИСТ) с использованием антитимоцитарного иммуноглобулина (АТГ) и циклоспорина-А (ЦсА). Такая терапия позволяет получить стойкие ремиссии у 70% больных и более. Для улучшения результатов терапии ведётся поиск возможностей применения дополнительных иммуносупрессивных препаратов. К таким средствам терапии относятся и препараты микофеноловой кислоты. Несмотря на литературные данные об отсутствии существенного положительного эффекта при добавлении препаратов данного ряда к комбинированной терапии АТГ/ЦсА, их применение может быть целесообразным, когда не имеется возможности проведения ИСТ в полном объёме «традиционными» средствами. Для оценки эффективности МФК, как альтернативы лечению больных АА с токсическими осложнениями на фоне приема ЦсА, проанализированы результаты использования препаратов Селлсепта и Майфортика в у 14 больных: 5 больных с НАА и 9 — с ТАА. Положительный клинико-гематологический эффект отмечен у 10 больных. Препараты были эффективны в группе пациентов с хорошим результатом начальной стандартной ИСТ при невозможности её продолжения из-за побочных действий ЦсА. Полученные данные позволяют включать препараты МФК во вторую-третью линии терапии больных АА, у которых не имеется возможности проведения стандартной ИСТ в полных дозах

Ключевые слова: апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия, микофеноловая кислота

Abstract. Aplastic anaemia (AA) can be successfully treated with immunosuppressive therapies (IST) with response rates 70% and good long-term survival. Future progress may be achieved by using a new regimens and new agents in the treatment of patients with AA.

One of the additional immunosuppressive agent to standard Anti-thymocyte globulin/Cyclosporin (ATG/CsA) is mycophenolic acide preparations (MFA): CellCept and Myfortic which may improve the response rate and survival of patients with AA. Literature data suggests that despite a strong theoretical rationale for its use, MFA-therapy did not result in the improvement of response when compared with historical standard ATG/CsA.

We introduced results of treatment of 14 patients with AA (9- severe AA; 5-nonsevere AA) which were treated with MFA between 2008 and 2013 at the Russian Institutes of Hematology and Transfusiology. 8 patients were treated with CellCept and 6 — with Myfortic. Positive clinical and hematological effect was observed in 10 patients. MFA were effective in patients with a good result at the initial standard IST with inability to continue it due to side effects of CsA. The findings suggest the possibility of using mycophenolic acide preparations in the second or third line treatment of patients with AA, in which there is no possibility of standard IST in full doses/

Key words: aplastic anemia, immunosuppressive therapy, mycophenolate mofetil

В настоящее время основным методом лечения больных апластической анемией (АА), сравнимым по эффективности с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и не имеющим возрастных ограничений, является иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Применение средств ИСТ основано на представлениях о патогенезе АА, как об иммуноопосредованном патологическом процессе, сопровождающемся угнетающим действием на костный мозг активированных Т-лимфоцитов, нарушением цитокиновой регуляции кроветворения [1, 3, 4, 22, 29, 31].

Ведущая роль в программах терапии больных АА отводится в настоящее время антилимфоцитарному (антилимфоцитарному) иммуноглобулину (АТГ, АЛГ) и циклоспорино-А (ЦсА), которые могут применяться как самостоятельно, так и в сочетании друг с другом. Применение препаратов АТГ, получаемых путём иммунизации животных лимфоцитами человека (timoцитами плода), базируется на их избирательном лимфоцитотоксическом эффекте в отношении активированных Т-супрессоров, активации продукции колониестимулирующего гранулоцитарно-макрофагального фактора (ГМ-КСФ) и интерлейкина-3, ингибиции продукции Т-клетками супрессивных цитокинов. Не исключается непосредственное влияние АТГ на стволовые гемопоэтические клетки. Имеются данные о действии препаратов этого ряда на Fas-индуцированный апоптоз активированных лимфоцитов и костномозговых клеток [6, 10, 13, 17]. Циклоспорин А действует преимущественно на Т-лимфоциты, связывая циклофиллин в цитозоле и образуя комплекс, который подавляет активацию кальциневрина. Результатом является ингибиция пролиферации и созревания Т- и НК-клеток.

Поскольку механизм действия препаратов неодинаков, несмотря на единую основную конечную точку приложения при АА — активированные Т-лимфоциты, комбинация различных медикаментозных средств может быть более эффективной, чем монотерапия. Это предположение полностью оправдалось в отношении сочетанной терапии с использованием ЦсА и АТГ — наиболее эффективной как для пациентов с тяжёлой формой аплазии (ТАА), так и для больных АА умеренной степени тяжести (нетяжёлой АА-НАА) [11, 20]. При использовании такой комбинированной терапии число ремиссий достигает 70% и более, 10-летняя выживаемость при тяжёлых формах составляет около 70%, а результаты долговременных наблюдений показали, что примерно у половины больных, леченных сочетанием АТГ и ЦсА, достигается стойкое восстановление гемопоэза [7, 11, 26].

Тем не менее, остаётся определённая часть пациентов, у которых даже своевременно начатое активное лечение не приводит к восстановлению гемопоэза, и примерно у 30% больных, ответивших на первый курс АТГ, развивается рецидив заболевания [1, 9, 27]. Отрицательно влияют на результаты лечения побочные эффекты, которые могут стать причиной снижения доз препаратов или отмены терапии. Частым побочным действием препаратов АТГ являются реакции гиперчувствительности, вплоть до сывороточной болезни. ЦсА может оказывать ряд побочных действий, включая артериальную гипертензию, нефро- и гепатотоксичность, в то время как для получения полноценного стойкого эффекта необходимо длительное многомесячное лечение [11, 14, 15]. В связи с этим постоянно проводится поиск новых средств и режимов ИСТ.

Среди новых средств иммуносупрессивного действия для использования у больных АА с непереносимостью ЦсА и/или неэффективностью других видов ИСТ, в последние годы были предложены препараты микофеноловой кислоты — Селлсепт (CellCept®, Roche) и Майфортик (Myfortic®, ЕС-MPS), обладающие минимумом токсических проявлений. Микофеноловая кислота (МФК) — антимераболит, продуцируемый *Penicillium stoloniferum* и обладающий специфическим действием на лимфоциты. Селлсепт (микофенолата мофетил) является морфолиноэтиловым эфиром микофеноловой кислоты, в Майфортике активным веществом является натриевая соль микофеноловой кислоты (микофенолат натрия).

Первоначально препараты данной группы стали применяться в трансплантологии для профилактики отторжения трансплантата, как в качестве самостоятельного средства терапии, так и дополнительного к ЦсА и другим иммунодепрессантам. [8, 24, 32]. В дальнейшем МФК стали включать в программы лечения ряда иммуноопосредованных заболеваний. Использованию препаратов МФК при АА предшествовал успешный опыт их применения в терапии ревматоидных заболеваний, рефрактерных цитопений и гипопластического варианта миелодиспластического синдрома [2, 5, 16, 18, 19, 25]. В публикациях, посвящённых терапии рефрактерных цитопений различного генеза, отмечена способность данных препаратов поддерживать адекватный уровень показателей крови при замене ими обычных средств иммуносупрессивной терапии [25].

Механизм иммуносупрессивного действия препаратов МФК связан с селективной обратной ингибицией фермента инозин монофосфат

дегидрогеназы, подавлением пролиферации лимфоцитов и нарушением синтеза гуанозино-вых нуклеотидов со снижением экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах. Подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов дополняет действие ингибиторов кальциневрина, к которым относится ЦсА, нарушающих продукцию цитокинов и воздействующих на Т-лимфоциты в фазе покоя клеточного цикла [21, 28]. В связи с этим предполагалось, что добавление к терапии препаратов МФК может оказаться более эффективной комбинацией для больных АА, чем применение только «стандартных» средств.

Дозы препаратов данной группы, используемые при лечении АА, обычно составляют для Селлсепта 1,5–2 г в сутки для взрослых пациентов, для Майфортика — 720–1080 мг в сутки. Первый опыт использования МФК в лечении больных АА с недостаточным эффектом от стандартной ИСТ показал хорошую их переносимость и положительный эффект у определённой части пациентов [3, 5, 12, 30]. Имеющиеся публикации по большей части касались отдельных случаев назначения МФК или применения препаратов в небольших группах больных, рефрактерных к проведению общепринятой ИСТ. Авторы некоторых сообщений отмечали сложности оценки полученных результатов не только из-за малочисленности наблюдений, но и в связи с тем, что лечение часто было непродолжительным, с переходом на другие средства и методы терапии из-за неуклонного прогрессирования заболевания [3]. На сегодняшний день сведения об эффективности и целесообразности применения МФК в терапии больных АА неоднозначны. Возможности их использования не отрицаются, но анализ результатов лечения в больших группах больных обнадёживающих результатов не дал. Так, нерандомизированное исследование, включившее более 100 больных ТАА за период 1999–2003 гг., не показало преимуществ добавления МФК в программы стандартной терапии АТГ/ЦА ни по числу ремиссий, ни по частоте рецидивов. Более того, было отмечено, что более половины рецидивов возникло на фоне приёма препаратов. В результате исследования был сделан вывод о том, что добавление МФК к стандартной терапии первичных больных АА не улучшает результатов лечения и не снижает вероятности рецидива заболевания [28].

Не отмечено достаточного эффекта и при использовании МФК у больных, рефрактерных к стандартной комбинированной ИСТ [3, 12, 30]. Положительные результаты терапии с использованием МФК заключались у части больных в снижении трансфузионной зависимости, ней-

трофильном ответе, однако практически ни у кого из пролеченных пациентов не было получено стойких ремиссий.

В связи с тем, что надежды на дополнительный эффект препаратов МФК и улучшение результатов комбинированной терапии при их назначении не оправдались, а определённый риск инфекционных осложнений при длительной ИСТ имеется [23], терапия АА препаратами данной группы не стала общепринятой. Ведётся поиск возможностей применения других средств иммуносупрессивного действия для данной категории больных. Тем не менее, использование Селлсепта и Майфортика вполне возможно для пациентов с непереносимостью ЦсА и/или недостаточным эффектом от стандартной ИСТ у больных НАА, а также больных ТАА при отсутствии совместимого донора или противопоказаниях к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы и методы. Проанализированы результаты использования препаратов МФК в программах иммуносупрессивной терапии 14 больных АА (5 больных с НАА и 9 — с ТАА) в возрасте от 20 до 64 лет (медиана — 44 года), наблюдавшихся в РосНИИГТ за период 2008–2013 гг. Из них — 10 женщин и 4 мужчин. К началу терапии длительность заболевания составляла от 2 месяцев до 6 лет. Все пациенты предлеченные. До назначения МФК все больные получали ИСТ с использованием ЦсА, 5 больным дополнительно проведены курсы АТГ, одной больной — пульс-терапия метипредом и одной пациентке за 4 года до курса МФК произведена спленэктомия.

Среди 11-ти обследованных на ПНГ-клон больных у 6 пациентов получены положительные результаты исследований с колебаниями размеров клона от 1% до 38,2%, что не сопровождалось клинически значимыми признаками гемолиза. Цитогенетические исследования клеток костного мозга ни у кого из обследованных больных отклонений не выявили.

Показанием к назначению препаратов МФК у всех больных была невозможность проведения адекватной ИСТ стандартными дозами ЦсА из-за побочных действий, преимущественно нефро- и гепатотоксичности. Отдельным пациентам (3 человека) Селлсепт и Майфортик назначались в связи с недостаточным иммуносупрессивным эффектом ЦсА в дозах 5–6 мг/кг в сутки и невоз-

возможностью повышения дозы при заболеваниях почек, тяжёлой артериальной гипертензии, высокой концентрации ЦсА в крови и в связи с ограниченными возможностями применения комбинированной ИСТ с использованием АТГ (тяжёлые аллергические реакции, недоступность препарата на первых этапах заболевания). При этом 5-ти больным МФК назначалась при возникновении рецидива заболевания после успешной стандартной начальной ИСТ, трём больным — в стадии частичной ремиссии (ЧР) для поддержания и улучшения полученных результатов и одному больному ЦсА был заменён Селлсептом для поддержания достигнутой полной ремиссии (ПР).

Длительность приёма препаратов МФК составила от 3 мес. до 47 мес. Препараты применялись в качестве монотерапии у 10 больных,

у 2 больных их применение сочеталось с продолжением терапии ЦсА в дозах меньших, чем стандартные терапевтические (2 и 4 мг/кг/сутки). Двум больным из-за недостаточного эффекта монотерапии дополнительно проведены курсы АТГ и одному — пульс-терапия метипредом.

Оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с международными критериями частичной (ЧР) и полной (ПР) ремиссии [9], а при сохранении требующей заместительной терапии анемии учитывалось клинико-гематологическое улучшение со снижением трансфузионной зависимости и повышением числа гранулоцитов и/или тромбоцитов в крови.

Основные характеристики пациентов, дозы препаратов и результаты терапии приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты терапии больных АА препаратами МФК

№ п/п	Больной/пол	Возраст (лет)	Диагноз на начало терапии	Предшествовавшая терапия	Препарат, дозы	Дополнительная терапия	Длительность применения	Эффективность	Побочные явления
1	Л/м	20	ТАА	—	Селлсепт 1 г/сут	—	3 мес.	Улучшение	—
2	О/ж	45	ТАА, рецидив	АТГ, ЦсА	Селлсепт 1 г/сут	—	4 мес.	Улучшение	Умеренная тяжесть в эпигастрии, умеренная гепатотоксичность
3	П-ва/ж	52	ТАА	АТГ, ЦсА	Майфортик 720 мг/сут	—	4 мес.	ЧР	Умеренная тяжесть в эпигастрии
4	П-я/ж	28	ТАА	—	Майфортик 720 мг/сут	ЦсА 4 мг/кг	5 мес.	ЧР	Умеренная тяжесть в эпигастрии
5	Р/ж	51	ТАА	—	Селлсепт 1 г/сут	—	6 мес.	Улучшение	—
6	Ф/ж	—	НАА, ЧР	ЦсА	Селлсепт 1–1,5 г/сут	—	6 мес.	ЧР	—
7	Ж-ва/ж	24	ТАА, рецидив	АТГ, ЦсА	Селлсепт 1 г/сут	ЦсА 2 мг/кг/сут	7 мес.	ЧР-нестойкая	Умеренная гепатотоксичность
8	Ж-ий/м	33	НАА, рецидив	ЦсА, АТГ	Майфортик 720–1080 мг/сут	АТГ (2-й курс)	7 мес.	ЧР-нестойкая	—
9	Б/ж	55	НАА, рецидив	—	Майфортик 720 мг/сут	—	8 мес.	Улучшение	—
10	М/м	36	ТАА, ПР	АТГ, ЦсА, МП	Селлсепт 1–2 г/сут	МП	17 мес.	Улучшение	Умеренная гепатотоксичность
11	В/ж	44	НАА, ЧР	ЦсА	Селлсепт 1–1,5 г/сут	—	24 мес.	ЧР-поддержание	—
12	Ш/ж	22	ТАА, рецидив	АТГ, ЦсА	Майфортик 720 мг/сут	—	31 мес.	ПР	—
13	Н/м	63	ТАА	ЦсА	Майфортик 720 мг/сут	+АТГ, МП	32 мес.	ЧР	—
14	К/ж	64	ТАА, ЧР	ЦсА, МП	Селлсепт 1–2 г/сут	ЦсА-6 мес; АТГ	37 мес.	ПР	—

Условные обозначения: АТГ — антитимоцитарный глобулин; ИС — иммуносупрессия; МП — пульс-терапия метипредом; НАА — нетяжёлая апластическая анемия; ПР — полная ремиссия; ТАА — тяжёлая апластическая анемия; ЦсА — циклоспоринА; ЧР — частичная ремиссия.

Результаты. Существенных различий по клинической эффективности и динамике гематологических и иммунологических показателей между пациентами, получавшими Селлсепт (8 человек) и Майфортик (6 человек) выявлено не было.

Отмечена хорошая переносимость больными обоих видов лекарственных препаратов МФК. Клинически значимых побочных эффектов не отмечено, в том числе при длительном (более 30 месяцев) приёме препаратов. Трое больных в начале курса терапии отметили преходящее чувство тяжести в эпигастральной области и у двух пациентов на фоне приёма Селлсепта имелись умеренно выраженные проявления гепатотоксичности в виде повышения уровня трансаминаз менее чем в 1,5 раза (токсичность 1 степени).

Повышение дозы Селлсепта с исходной 1 г в сутки до 1,5–2 г в связи с недостаточным эффектом терапии имело место у 4 наблюдавшихся больных (половина пациентов, получавших препарат), Майфортика с 720 мг в сутки до 1080 мг у 1 больного из 6. Чёткой зависимости эффекта от длительности применения препаратов не отмечено. Улучшение показателей гемопоэза, как и при использовании других методов ИСТ у больных АА, наблюдались в первые 3–4 месяца от начала терапии. Поскольку длительная иммуносупрессия может быть сопряжена с развитием инфекционно-воспалительных осложнений, контролировались такие показатели, как уровень сывороточных иммуноглобулинов, показатели клеточного иммунитета. Существенных изменений, свидетельствующих о состоянии иммунодефицита, в ходе терапии не наблюдалось. Не отмечено в процессе лечения препаратами МФК и значимых осложнений инфекционного характера.

Положительный эффект с улучшением клинико-гематологических показателей в процессе терапии отмечен у всех, за исключением одного больного. Из 14 больных ремиссии на фоне терапии МФК достигнуты у 7 (50%). Нестойкими — с ухудшением показателей периферической крови, появлением потребности в заместительной гемокомпонентной терапии — ремиссии оказались у 3 больных.

Полные ремиссии получены у 2 из 14 наблюдавшихся: больной с ТАА и рецидивом заболевания при попытке отмены ЦсА и больной ТАА с первоначальной ЧР заболевания и переходом в ПР после дополнительного курса АТГ.

У 3 из 9 больных с ТАА при использовании МФК после предшествовавшей терапии стан-

дартными средствами достигнуты ЧР. Среди них одна из пациенток получала Майфортик (720 мг в сутки) в сочетании с ЦсА (4 мг/кг массы тела в сутки). К моменту перехода на терапию препаратами МФК у всех больных отмечались определённые положительные сдвиги в клинико-гематологических показателях в сравнении с исходным уровнем: снижение трансфузионной зависимости, тенденция к повышению уровня гранулоцитов и/или тромбоцитов, улучшение показателей миелограмм.

Обращает на себя внимание тот факт, что в рецидиве заболевания хорошие результаты были получены только у одной из 5 больных — у вышеописанной пациентки с циклоспориновой зависимостью. У остальных 4-х пациентов эффект был недостаточным. У 2-х пациенток (1 — с ТАА, принимавшая Селлсепт в дозе 1 г в сутки; 1 — с НАА, принимавшая Майфортик по 720 мг в сутки) получено клинико-гематологическое улучшение и в дальнейшем одна из них погибла от осложнений заболевания через 2 года после прекращения терапии МФК. У 2-х пациентов (1 — с ТАА, принимавшая Селлсепт в дозе 1–2 г в сутки; 1 — с НАА, получавший Майфортик по 1080 мг в сутки) получена ЧР длительностью 3 и 5 мес. В дальнейшем одна больная погибла при явлениях прогрессирования заболевания, а второму пациенту была произведена успешная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Среди 4-х больных, которым терапия начата на стадии ЧР, у одной больной с ТАА на фоне приёма препаратов МФК достигнута ПР, у 2 больных сохраняется ЧР длительностью более 6 мес. с тенденцией к улучшению показателей гемо- и миелограмм.

Одному пациенту 36-ти лет с циклоспорин-зависимой полной ремиссией ТАА была предпринята попытка заменить ЦсА на МФК в качестве поддерживающей терапии в связи с неконтролируемой артериальной гипертензией и проявлениями гепатотоксичности. Однако, через 3 мес. после назначения МФК отмечены признаки рецидива аплазии и терапия ЦсА возобновлена.

Следует отметить, что 2-м пациентам после курса препаратов МФК длительностью 17 мес. и 31 мес. вновь назначался ЦсА в стандартных дозах. При этом переносимость ЦсА после прерыва у обоих была вполне удовлетворительной и значимых токсических проявлений повторно не наблюдалось.

Таким образом, использование препаратов МФК не являясь альтернативой стандартной те-

рапии АА, позволило продолжить ИСТ пациентам, у которых имелись противопоказания к использованию циклоспорина в терапевтических дозах, и улучшить результаты лечения в исследуемой группе больных. Положительный клинико-гематологический эффект отмечен у 10 из 14 пролеченных больных. Результатами лечения в зависимости от исходного состояния больного к началу терапии МФК были: переход из состояния ЧР в ПР, достижение и поддержание ЧР или улучшение по нескольким клеточным линиям и снижение трансфузионной зависимости у пациентов с недостаточным эффектом от предшествовавшей «стандартной» иммуносупрессивной терапии.

Оценить в полной мере роль препаратов МФК в становлении ремиссий не представляется возможным, поскольку большей части больных ле-

чение проводилась при наличии положительных изменений в состоянии гемопоэза после предшествовавшей терапии. Нет сомнений в том, что препараты МФК, как самостоятельное лечебное средство при ТАА, недостаточно эффективны, также как и при НАА в случаях отсутствия положительных результатов от применения стандартных средств терапии в первой линии. Тем не менее, Селлсепт и Майфортик, по результатам нашего наблюдения, были эффективны у пациентов с хорошим результатом начальной стандартной ИСТ при невозможности её достаточно длительного продолжения из-за побочных действий ЦсА.

Исходя из представленных данных, по-видимому, при назначении препаратов МФК больным АА, целесообразно применение доз Селлсепта от 1,5 г в сутки и выше, Майфортика от 720 мг и выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Использование в программах терапии больных АА препаратов МФК может улучшить результаты лечения у пациентов с непереносимостью ЦсА и с начальным положительным эффектом от использования стандартных средств ИСТ.
- МФК может использоваться и как самостоятельное средство ИСТ, и в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами (ЦсА) без значимых побочных явлений и осложнений.

- Возможен временный переход на препараты МФК с последующим возвратом к терапии ЦсА по разрешении нефро- и гепатотоксических осложнений.

Полученные данные позволяют включать препараты МФК во второй-третьей линии в программы ИСТ больных АА, у которых отсутствует возможность проведения стандартной терапии в полных дозах, а также на стадии ЧР для улучшения полученных результатов и достижения ПР в случаях плохой переносимости ЦсА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С. Апластическая анемия. — Спб: Изд-во «Наука»; «Издательство КН», 1995., 232 с.
2. Грицаев С. В., Тиранова С. А., Мартынкевич И. С., Бакай М. П. Особенности иммуносупрессивной терапии больных миелодиспластическим синдромом // Вестник гематологии. 2005. — № 1, С. 43–47.
3. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Козлов В. А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Новосибирск: Наука, 2008. — 236 с.
4. Розанова О. Е., Бубнова Л. Н., Глазанова Т. В. и др. Продукция цитокинов клетками периферической крови и костного мозга больных апластической анемией // Русский журнал «ВИЧ / СПИД и родственные проблемы». — 2001. Т. 5. № 1. С. 58–59.
5. Шилова Е. Р., Грицаев С. В., Кузьева А. А и др. Препараты микофеноловой кислоты в терапии больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и апластической анемией (АА) // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфатической ткани» (С-Пб, 19–20 апреля 2010 г.). Вестник гематологии. 2010. Т. 6 № 2. С. 98–99.
6. Atrach H. J., Sandiland G. P. A proposed mechanism of action for ALG and ATG in severe aplastic anaemia // J. Clin. Lab. Immunol. 1988. Vol. 25. P. 59.

7. Bacigalupo A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO / EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) // *Blood*. 2000. Vol. 95. P. 1931.
8. Boswell A., Evans L., Rigg K., Shehata M. The safety and efficacy of early withdrawal of calcineurin inhibitors in kidney transplant recipients 6 months posttransplant/Transplantation Proceedings. 2005. Vol. 37. P. 884–885.
9. Camitta B. M. What is the definition of cure for aplastic anaemia? // *Acta Haematol.* 2000. Vol. 103. № 1. P.16–18.
10. Flynn J., Cox C. V., Rizzo S. et al. Direct binding of antithymocyte globulin to haemopoietic progenitor cells in aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* 2003. Vol. 122. № 2. P. 289–297.
11. Frickhofen N., Heimpel H., Kaltwasser J. P. et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia // *Blood*. 2003. Vol. 101. № 4. P. 1236–1242
12. Gan G. G., Leong C. F., Sangkar J. V., Teh A. et al. The use of mycophenolate mofetil in treating patients with nonresponding aplastic anemia // *Med.J.Malaysia*. 2005. Vol. 60. № 3. P. 311–313.
13. Genestier L., Fournel S., Flacher M. et al. Induction of Fas (Apo-1, CD95) — mediated apoptosis of activated lymphocytes by antithymocyte globulins // *Blood*. 1998. Vol. 91. № 7. P. 2360–2368.
14. Gluckman E., Esperou-Bourdeau H., Baruchel A. et al. Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia // *Blood*. 1992. Vol. 79. № 10. P. 2540–2546.
15. Hinterberger-Fisher M., Höcker P., Lechner K. et al. Oral cyclosporin A is effective treatment for untreated and also previously immunosuppressed patients with severe bone marrow failure // *Eur. J. Haematol.* 1989. Vol. 43. P. 136
16. Howard J., Hoffbrand A. V., Hrentice H. G., Mentha A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura // *Br. J. Haematol.* 2002. Vol. 117. P. 712–715.
17. Killick B., Cox C. V., Marsh J. C. Mechanisms of bone marrow progenitor cell apoptosis in aplastic anaemia and the effect of anti-thymocyte globulin: examination of the role of the Fas-Fas-L interaction // *Br.J.Haematology*. 2000. Vol. 111. № 4. P. 1164–1169.
18. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study // *Eur. J. Haematol.* 2005. Vol. 75. № 1. P. 60–64.
19. Lin J. T., Wang W. S., Yen C. C. et al. Myelodysplastic syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia: remission of refractory anemia following mycophenolate mofetil // *Ann. Hematol.* 2002. Vol.81.№ 12. — P.723–726.
20. Marsh J., Schrezenmeier H., Marin P. et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party // *Blood*. 1999. Vol. 93. № 7. P. 2191–2195.
21. Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs // *Ther. Drug Monitor.* 1995. Vol. 17. P. 564.
22. Nakao S. Immune mechanism of aplastic anemia // *Int. J. Haematol.* 1997. Vol. 66. № 2. P. 127–134.
23. Onishi C, Ohashi K, Sawada T, Nakano M, Kobayashi T, Yamashita T, Akiyama H, Sakamaki H. A high risk of life-threatening infectious complications in mycophenolate mofetil treatment for acute or chronic graft-versus-host disease // *Int. J. Hematol.* — 2010. — V. 91. — № 3. — P. 464–70.
24. Osunkwo I, Bessmertny O, Harrison L, Cheung YK, Van de Ven C, del Toro G, Garvin J, George D, Bradley MB, Wolownik K, Wischhover C, Levy J, Skerrett D, Cairo MS. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2004. Vol. 10. № 4. P. 246–258.
25. Rao V. K., Dugan F., Dale J. K. et al. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 129. № 4. P. 534–538.

26. Rosenfeld S., Follmann D., Nunez O., Young N.S. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome // JAMA. 2003. Vol. 289. № 9. P. 1130–1135.
27. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation ASH Education Book December 8, 2012 vol. 2012 no. 1 292–300
28. Scheinberg P., Nunez O., Wu C., Young N.S. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil // Br. J. Haematol. — 2006. — V. 133. — № 6. — P. 606–611.
29. Selleri C., Sato T., Anderson S. et. al. Interferon and tumor necrosis factor suppress both early and late stages of hematopoiesis and induce programmed cell death // J. Cell Physiol. 1995. Vol. 165. P. 538–539.
30. Shrezenmeier H., Bacigalupo A., Dohner H. et al. Mycophenolate mofetil as treatment of patients with aplastic acquired anemia failing to durably respond to standard immunosuppressive treatment // Bone Marrow Transplant. 2003. V. 31. № 1. P. 0363a [Abstr.].
31. Young N. S., Leonard E., Plataniias L. Lymphocytes and lymphokines in aplastic anemia: pathogenic Role and implications for pathogenesis // Blood Cells. 1987. Vol. 13. P. 87.
32. Zuckermann A., Reichenspurner H., Birsan T., Treede H. et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one year resultsof a 2-center prospective randomised trial // J. Thoracic ana cardiovasculag Surgery. 2003. Vol. 124. P. 891–900.