

НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА АПЛАСТИЧЕСКУЮ АНЕМИЮ

Н.О. Сараева.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра госпитальной терапии, зав. – проф. Т.П. Сизых)

Резюме. В обзоре литературы освещены современные взгляды на этиологию, патогенез, классификацию и методы лечения апластической анемии. Главная роль в этиологии отводится химическим факторам и, в первую очередь, бензину, бензолу и их производным, а также медикаментозным средствам (антибиотики группы левомицетина и макролиды). Установлено, что основным патогенетическим звеном апластической анемии является дефект стволовых клеток. Разработанная международной группой классификация апластической анемии предопределяет используемую тактику лечения. Ведущие методы лечения апластической анемии – это трансплантация костного мозга и иммуносупрессивная терапия.

Понятие апластическая анемия является одним из наиболее старых. Начало учения об апластической анемии (АА) относится к 1888 году, когда Р.Ерlich впервые описал тяжелую форму панцитопении с жирным и бедным клеточными элементами костным мозгом.

Долгие годы считалось, что “гипопластическая” и “апластическая” анемии являются стадиями одного и того же процесса [10,12]. Однако разница между этими состояниями существует, и она заключается не только в степени поражения кроветворения, но и в патогенезе, результатах терапии и прогнозе [1,3,2]. По мнению К.М. Абдулкадырова и В.Н. Шабалина (1981), в патогенезе гипопластической анемии важная роль принадлежит аутоиммунному компоненту. В то время как при АА ведущее звено патогенеза – это дефект стволовой клетки. Существующие терапевтические средства, используемые в комплексной терапии больных гипопластической анемией (спленэктомия, антилимфоцитарный глобулин, кортикостероиды), как правило, вызывают длительные ремиссии, а при АА ремиссии бывают короче или вообще отсутствуют при использовании этих же средств. Прогноз при гипопластической анемии более благоприятный.

Этиология АА до сих пор до конца не выяснена. По данным разных авторов, у 40-80% больных этиология заболевания остается неизвестной [24,11,20]. У остальных больных причинные факторы развития заболевания можно разделить на экзогенные и эндогенные. К числу экзогенных следует отнести факторы физического и химического характера. Среди последних, в первую очередь, необходимо выделить лекарственные препараты. По данным литературы АА развивалась по-

сле использования в лечебных целях пенициллина, тетрациклина, стрептомицина, сульфаниламидов, антигистаминных, противосудорожных, антигистаминных, противодиабетических, противоглистных препаратов, ингибиторов карбонгидразы, барбитуратов, солей золота, дифенина [22,8,21]. Гемодепрессивными свойствами обладают производные пиразолона, неорганического мышьяка, акрихин, противотуберкулезные препараты [37]. Лекарственные вещества обладают миелотоксическим дозозависимым действием, что связывают с повышением чувствительности к препарату. Описано развитие АА после воздействия на костный мозг алергенов, токсинов, вакцин [41]. По мнению Ding Xun-Jie et.al. (1983), эти соединения способны вызвать хромосомные изменения в кроветворных клетках по типу гипердиплоидии или гиподиплоидии. Угнетение кроветворения могут вызвать также пары ртути, азотной кислоты, различные красители, пестициды [51]. Последние накапливаются в костном мозге. Предполагается, как прямое воздействие их на клетки-предшественники гемопоэза, так и возникновение депрессии кроветворения вследствие снижения дезинтоксикационных функций печени и почек.

К экзогенным факторам относятся и физические, которые при воздействии в достаточно высоких дозах (местно 4000-5000 рад) вызывают АА практически у любого индивидуума [36]. Лучевое воздействие приводит к нарушению пролиферации и созревания костномозговых клеток [10]. Изредка наблюдается развитие АА после воздействия таких факторов физического происхождения, как токи высокой частоты, вибрация, горячий воздух, искусственное освещение [21].

АА осложняет также течение различных заболеваний. Указывается на связь развития АА с гриппом, инфекционным мононуклеозом, туберкулезом, вирусным гепатитом, пневмонией, стафилококковой инфекцией, эпидемическим паротитом [18,33]. Описаны случаи аплазии костного мозга при микозах, паразитарных инвазиях [30]. Появились сообщения о роли в развитии АА вируса иммунодефицита человека, Эпштейн-Барра, цитомегаловирусов [12].

Придается значение генетическим нарушениям, создающим предрасположенность к возникновению АА, а также психическим стрессам, черепно-мозговым травмам [22,21].

Из числа эндогенных факторов, угнетающих гемопоэз, нужно обратить внимание на нарушение функции щитовидной железы, яичников, вилочковой железы [27,49]. Опубликованы случаи развития АА при аутоиммунных болезнях типа системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена [43,54]. У некоторых женщин АА возникает во время беременности, исчезает после естественных родов или ее прерывания [1,50,28].

Следовательно, приведенные литературные данные свидетельствуют о полиэтиологичности АА. Однако ведущее значение принадлежит химическим факторам, особенно бензину, бензолу и их производным [4], а также медикаментозным средствам (антибиотики группы левомицетина, макролиды, производные пиразолона).

Патогенез АА связан с тремя основными механизмами: 1. функциональной или анатомической дефектностью стволовой клетки врожденного или приобретенного характера; 2. поражением микроокружения стволовой клетки и опосредованным торможением или нарушением ее функции; 3. иммунопатологическим состоянием, которое может быть обусловлено как внешними, так и внутренними факторами [4].

О состоянии пула полипотентных стволовых клеток можно судить по содержанию колониеобразующих клеток костного мозга [5,8]. Было установлено, что при АА имеется снижение колониеобразующей и кластеробразующей способности клеток-предшественников грануло-моноцитопоза (КОЕ-ГМ) с одновременным уменьшением размеров клеточных агрегатов [7,24]. Такие изменения при АА, по мнению исследователей [7,18], свидетельствуют о том, что у большинства больных развитие АА обусловлено поражением полипотентных стволовых клеток, а не клеток гемопоэтического микроокружения. Предположение о ведущей роли в патогенезе АА внутреннего дефекта полипотентных стволовых клеток подтверждается также установленной связью этого страдания с клональными заболеваниями, такими как пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелодисплазия и острый миелобластный лейкоз [17,31]. Причем отмечается, что у 25% больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией развивается АА, а у 5-10% больных АА на поздних ста-

диях развивается пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Кроме того, у 4% больных АА выявляются приобретенные цитогенетические аномалии. Отмечено, что с увеличением продолжительности жизни больных АА увеличивается частота трансформации заболевания в клональные болезни. У 10% больных АА, живших не менее двух лет, развился острый миелобластный лейкоз. При длительности АА равной 8 годам, у 57% пациентов отмечено возникновение пароксизмальной ночной гемоглобинурии, миелодисплазии или острого миелобластного лейкоза.

Следующим важным аспектом патогенеза АА является патология кроветворного микроокружения. Установлено, что у половины этих больных фибробласты костного мозга не обладают способностью увеличивать стимулирующую активность колониестимулирующего фактора. В то же время фибробласты костного мозга здоровых лиц выделяли фактор, который потенцировал колониестимулирующий фактор.

Все сигналы, поступающие из циркуляции в костный мозг о потребностях в клетках крови, принимаются барьерными эндотелиальными и периваскулярными макрофагами. От них информация, через продукцию цитокинов, поступает к промежуточным стромальным клеткам, которые ответственны за дифференцировку и созревание гемопоэтических клеток. Основополагающая роль стромальных клеток в регуляции гемопоэза обеспечивается локальной продукцией цитокинов, протеинами экстрамедулярного матрикса и прямыми межклеточными контактами. Синтезируя коллаген, гликозаминогликаны и другие биологически активные вещества ретикулярные клетки способны влиять на процессы пролиферации и дифференцировки кроветворных предшественников. Эндостальные клетки являются мощным источником колониестимулирующего фактора для клеток-предшественниц грануло-моноцитопоза. Одним из важных продуцентов колониестимулирующей активности являются жировые клетки [23]. У больных АА имеется усиление продукции колониестимулирующего фактора, а, следовательно, нормальный или даже повышенный уровень колониестимулирующего фактора костного мозга [7]. Следовательно, несмотря на снижение клеток костного мозга, строма находится в гиперфункциональном состоянии.

Патологический процесс при АА может быть ограничен дефектом пролиферации гемопоэтических клеток, либо вовлекать еще и клетки, продуцирующие ростовые факторы. В результате этого ухудшается гемопоэтическое восстановление. Однако, если бы АА была вызвана только отсутствием ростовых факторов, то могла бы быть излечена человеческими рекомбинантными факторами — гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Но ростовые факторы не влияют на естественное течение болезни. О роли патологии клеток стромального микроок-

ружения в патогенезе АА могут свидетельствовать и результаты неудачных трансплантаций костного мозга [42].

Рассматривая вопросы патогенеза АА, необходимо остановиться на роли вирусов в развитии заболевания. Вирусы могут воздействовать на гемопоэтические клетки как непосредственно, так и через изменение кроветворного микроокружения. Важно то, что персистирующие вирусные частицы способны воздействовать на генетический аппарат клеток, тем самым, извращая адекватность передачи генетической информации другим клеткам и нарушая межклеточные взаимодействия, что может передаваться по наследству [44].

Кроме того, представляется весьма интересным тот факт, что при АА обнаружено увеличение объема костной ткани трабекул за счет увеличения количества остеоидных клеток. При АА утрачивается полноценная резорбция кости из-за отсутствия достаточного количества гемопоэтических предшественников.

Итак, с одной стороны, у больных АА отмечается снижение объема гемопоэтической ткани, а с другой – увеличение суммарного объема костной, стромальной тканей. Следует предположить, что не исключается непосредственное участие костных клеток в патогенезе развития АА [4].

Доказательством вовлечения иммунной системы в патогенез АА является улучшение гемопоэтической функции после иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным и анти тимическим глобулинами. Механизм их действия основан на лимфоцитотоксическом эффекте по отношению к популяции активированных Т-супрессоров. Результаты применения этих препаратов позволяют считать, что изменения клеточного иммунитета могут лежать в основе развития АА и, тем не менее, эффективность лечения колеблется от 12% до 75% [14,55]. Имеются сообщения о повышении уровня фактора опухолевого некроза у больных АА [47], который является потенциальным ингибитором гемопоэза. Отмечен дефицит интерлейкина-1 (ИЛ-1) при АА [46]. Показано, что ИЛ-1 вызывает высвобождение колониестимулирующего фактора из фибробластов и эндотелиальных клеток и может оказывать непосредственное влияние на стволовые клетки. Снижение уровня ИЛ-1 у больных АА сопровождается тяжелым течением заболевания.

Изучение иммунологических механизмов развития АА [14,19] свидетельствует, что при АА антитела к нормальным клеткам-предшественникам не обнаруживаются. Дефект пролиферации и дифференциации стволовых клеток, по-видимому, усугубляется в условиях иммунологического дисбаланса, являющегося вторичным и может быть частично исправлен назначением иммуносупрессивных препаратов.

Таким образом, в основе развития АА лежат многофакторные патофизиологические механизмы. Внутренний дефект полипотентных стволовых клеток является первичным расстройством,

который проявляется или усиливается при воздействии различных этиологических факторов.

Для выбора тактики лечения больных АА большое значение имеет классификация этой патологии. В 1957 году И.А. Кассирский предложил в развитии гипо- и апластических состояний кроветворения различать следующие стадии:

1. Стадия функционального торможения.
2. Гипорегенераторная стадия.
3. Дистрофически-гипорегенераторная.
4. Гипопластическая (панмиелопарез).
5. Апластическая анемия (панмиелофтиз).

Первые три стадии являются обратимыми, четвертая – чаще необратимая, пятая – безусловно необратимая.

Признавая общность гипо- и апластических анемий, И.А. Кассирский считал необходимым подчеркнуть существующие при этих состояниях различия как количественного, так и качественного характера. При АА имеется более глубокое поражение исходных элементов кроветворения. В течение длительного времени врачи-гематологи нашей страны пользовались классификацией, предложенной Ф.Э. Файнштейном (1959), основанной на изучении морфофункциональных показателей гемопоэза с учетом особенностей клинического течения заболевания. Им были выделены шесть вариантов гипо- и апластических анемий:

1. Острая апластическая анемия, характеризуется бурным развитием процесса и продолжительностью жизни больных не более двух месяцев.

2. Подострая апластическая анемия, которая отличается от предыдущей формы не только более затяжным течением, но и наличием кратковременных периодов стабилизации процесса или развитием в отдельных случаях ремиссии.

3. Подострая гипопластическая анемия характеризуется затяжным течением с развитием ремиссий или улучшений.

4. Хроническая гипопластическая анемия отличается сравнительно спокойным течением с периодическим развитием обострений.

5. Хроническая гипопластическая анемия с гемолитическим компонентом – особенностью этого клинического варианта являлись кратковременные гемолитические кризы при рецидивах заболевания.

6. Парциальная гипопластическая анемия – форма болезни, характеризующаяся уменьшением числа эритроидных клеток в костном мозге и ретикулоцитов в периферической крови. Наиболее признанным в литературе последних лет является термин парциальная красноклеточная аплазия [13,11,45,29].

Различали также формы с выясненной этиологией и “генуинные”, когда причины возникновения процесса оставались нераспознанными [2,3].

На современном уровне знаний Международная классификация [17] наиболее полно отвечает задачам изучения АА и отбору больных для трансплантации костного мозга и других методов

лечения. Различают АА: 1. нетяжелую, при которой нейтрофилов в периферической крови менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$, а в костном мозге имеется различная степень уменьшения клеточности; 2. тяжелую – нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, а в костном мозге – миелоидных клеток менее 30%.

Европейской группой по трансплантации костного мозга добавила к этим критериям оценки крайне тяжелый вариант АА [15], при котором количество нейтрофилов в периферической крови менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$.

Говоря о клинике заболевания, следует напомнить общеизвестные особенности АА – это отсутствие очагов экстрамедуллярного кроветворения, гепатоспленомегалии и лимфаденопатии.

Современные взгляды на патогенез данного страдания изменили тактику лечения этих больных. Кортикостероиды и андрогены не могут рассматриваться как самостоятельный метод лечения больных АА [13]. В настоящее время рекомендуется комплексное применение андрогенов, кортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов (АЛГ, циклоспорин-А). Одним из самых эффективных методов лечения больных АА еще недавно считали спленэктомию. В настоящее время спленэктомию рассматривают как вспомогательный метод терапии [22]. Показаниями к спленэктомии остаются глубокая рефрактерная тромбоцитопения, выраженный геморрагический синдром и необходимость в частых переливаниях тромбоконцентратов [23]. Методом выбора при тяжелой АА является трансплантация костного мозга. Лечение гемопоэтическими факторами не дало желаемого эффекта. Колонистимулирующие

факторы вызывают лишь транзиторное увеличение числа лейкоцитов у больных АА и не влияют на естественное течение болезни [21].

Таким образом, в настоящее время общепризнанным является термин “апластическая анемия”, который включает в себя все так называемые формы или стадии гипо- и апластических анемий, выделяемые ранее различными авторами. В основе патогенеза АА лежит наследственный или приобретенный дефект стволовой клетки. Для проведения адекватной дифференцированной терапии используются критерии тяжести АА, разработанные Международной и Европейской группами по изучению АА [17]. Ведущими методами лечения признаны трансплантация костного мозга и иммуносупрессивная терапия.

NEW VIEWS ON APLASTIC ANEMIA

N.O. Saraeva

(Irkutsk State Medical University)

The analysis of the literature on a problem of aplastic anaemia (AA) is carried out. In the given review the modern sights on etiology, pathogenesis, classification and methods of treatment of the given disease are covered. The main role in etiology is allocated to the chemical factors and first of all, petrol, benzol and their derivatives, and also medical drugs (antibiotics of group levomecetyne, macrolide). Is established that the main pathogenetic link of AA is a defect of stem cells. For determination of treatment tactics the classification developed by international group on study AA is used (17). By leading methods of treatment are transplantation of marrow bone and immunosuppression therapy.

Литература

1. Абдулкадыров К.М. Клинико-морфологическое изучение больных апластическими и гипопластическими анемиями до и после комплексной терапии: Дис... канд.мед.наук. – Л., 1966. – С.32.
2. Абдулкадыров К.М., Шабалин В.Н. Эффективность различных вариантов комплексной терапии больных гипопластической анемией // Сов.мед. – 1981. – №8. – С.98-101.
3. Абдулкадыров К.М. Гипопластическая анемия // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Сб.научн.тр. – Л., 1982. – С.109-118.
4. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. – М. – С-Петербург, 1995. – С.298.
5. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю., Шишков А.Л. Лейкопении. – Л., 1981. – С.105.
6. Асаулюк И.К. Случай развития острой апластической анемии на фоне вирусного гепатита // Врач.дело. – 1987. – №5. – С.88-89.
7. Афанасьев Б.В., Алмазов В.А. Родоначальные кроветворные клетки человека. – Л., 1985. – С.121.
8. Бирюкова И.В., Предтеченская В.С. Апластический синдром, развившийся при лечении кризаноном // Вопросы ревматизма. – 1982. – №1. – С.67-68.
9. Горбунова И.А., Турбина Н.С., Севастьянова М.Г., Михайлова Е.А. Колониеобразующая способность клеток костного мозга больных с различными лейкопеническими состояниями // Гематол. и трансфузиол. – 1986. – №4. – С.15-17.
10. Волчков В.А. Механизмы неопухолевого отдаленной лучевой патологии гемопоэза // Мед.радиология. – 1993. – №9. – С.41-44.
11. Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. Депрессии кроветворения. – М., 1987. – С.153.
12. Жданов В.М. Эволюция вирусов. – М., 1990. – С.161.
13. Идельсон Л.И., Дидковский Н.А., Ермильченко Е.В. Гемолитические анемии. – М., 1975. – С.98.
14. Идельсон Л.И., Погорельская Е.П., Ильин Г.П., Горюцкий В.М. Оценка эффективности лечения тяжелой апластической анемии (спленэктомия и иммунодепрессия) // Тер.арх. – 1984. – №6. – С.93-98.
15. Идельсон Л.И., Гусейнова Л.А., Погорельская Е.П., Апраксина З.Г., Новокрепленных И.П. Апластическая анемия после острого вирусного гепатита // Тер.арх. – 1985. – №7. – С.66-70.
16. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. – М., 1962. – 456 с.
17. Марш Дж. К.У. Патогенетические аспекты лечения апластической анемии // Гематол. и трансф. – 1993. – №6. – С.3-6.
18. Мокроусов В.М. Случай развития гипопластической анемии на фоне эпидемического гепатита // Тер.арх. – 1984. – №7. – С.119-120.

19. Мунтяну Н. Апластические анемии // В кн.: Клиническая гематология / Под ред. Шт. Берчану. - Бухарест, 1985. - С.433-439.
20. Никитин Д.О., Тиранова С.А., Петрова Э.М. Классификация и современная терапия приобретенной апластической анемии у детей // Гемат. и трансф. - 1993. - №1. - С.15-19.
21. Рахматуллаев А.Р. Роль предрасполагающих факторов в развитии гипопластической анемии // Гематол. и трансф. - 1988. - №2. - С.32-35.
22. Романова А.Ф. Гипопластическая и апластическая анемия. - Киев, 1982. - 147 с.
23. Руталь В.И. Морфофункциональная характеристика стромы костного мозга в норме и при остром миелобластном лейкозе: Дис... д-ра мед.наук. - Л., 1989. - С.28.
24. Файнштейн Ф.Э. Гипо- апластические анемии. - М., 1965. - С.121.
25. Федоровская Н.А. Клинические, морфологические, иммунологические особенности и дифференциальная терапия гипопластической (апластической) анемии: Автореф. дисс... д-ра мед.наук. - Л., 1986. - 31 с.
26. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммунология. - Л., 1988. - С.168.
27. Abdou J.N., Verdirame J.D., Amare M., Abdou N.L. Heterogeneity of pathogenetic mechanisms in aplastic anaemia // Ann. Intern. Med. - 1981. - Vol.95. - P.43-50.
28. Aitchison R.G.M., Marsh J.C.W., Horos J.M. et all. Pregnancy associated aplastic anaemia: a report of five cases and a review of current management // Brit. J. Haematol. - 1989. - Vol.73, №4. - P.541-545.
29. Ammus S.S., Yunis A.A. Acquired pure red cell aplasia // Amer. J. Haematol. - 1987. - Vol.24, №3. - P.311-326.
30. Aymard J.P., Guerci O., Herbenval S. Infection induced aplastic anaemia // Medullary aplasia / Ed. Y. Najean. - Mason-New-York., 1980. - P.43-52.
31. Appelbaum F.R., Barran J., Storb R. Et all. Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anaemia // Experimental Haematol. - 1987. - Vol.15. - P.1134-1139.
32. Bacigalupo A., Piaggio G., Figari O. et all. T-cell and myeloid progenitors in patients with severe aplastic anaemia (SAA) // Blood Cell. - 1988. - Vol.14, №2. - P.485-496.
33. Baranski B., Young N. Haematological consequences of viral infections // Hematol. Oncol. Clin. Amer. - 1987. - Vol.1, №2. - P.167-183.
34. Bryon P.A. Linsuffisance medullaire idiopathique. - Lyon, 1968. - P.218.
35. Camitta B.M., Thomas E.D., Nathan D.G. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anaemia // Blood. - 1979. - Vol.53, №3. - P.504-514.
36. Camitta B.M., Storb R., Thomas E.D. Aplastic anaemia: pathogenesis, diagnostic, treatment and prognosis // New Engl. Med. - 1982. - Vol.306, №11. - P.645-652.
37. Doll K., Lunde K.M., Moeshin S. Analgetics, agranulocytosis and aplastic anaemia // Lancet. - 1987. - Vol.1, №8524. - P.101.
38. Ishizaka Y., Motoyoshi K., Shionoya S. Et all. Two antigenically different types of colony stimulating activities in sera of patients with aplastic anaemia // Experimental Hematol. - 1985. - Vol.13, №7. - P.591-596.
39. Frickhofen N., Kaltwasser J.P., Schreinemcier H. et all. Treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine // New Engl. J. Med. - 1991. - Vol.324, №19. - P.1297-1304.
40. Liang D.C., Lin K.H., Lin D.T. et all. Post-hepatitis aplastic anaemia in children in Taiwan, hepatitis prevalent area // Brit. J. Haematol. - 1990. - Vol.74. - P.487-491.
41. Linet M.S., Markowitz J.L., Sensebrenner L.L. et all. A case-control study of aplastic anaemia // Leukem. Res. - 1989. - Vol.13. - P.3-11.
42. Lu L.P. Syngenic bone marrow transplantation for treatment of aplastic anaemia: report of a case and review of the literature // Experimental Haematol. - 1981. - Vol.9. - P.257-263.
43. Hoffman R. Antibody mediated aplastic anaemia and diffuse faecitis // New Engl. J. Med. - 1979. - Vol.300. - P.718-721.
44. Holland C.A., Rothstein L., Sakakeemy M.A. et all. Infection of hemopoietic and stromal cells in human continuous bone marrow cultures by a retroviral vector countaming the neomycin resistance gene // Acta Haematol. - 1989. - Vol.82. - P.136-143.
45. Krantz S. Diagnosis and treatment of pure red cell aplasia // Med. Clin. North.Amer. - 1976. - Vol.60. - P.945-948.
46. Nakao S., Matsushima K., Young N. Decreased interleukin-1 production in aplastic anaemia // Brit. J. Haematol. - 1989. - Vol.71, №3. - P.431-436.
47. Nimer S.D., Golde D.W., Kwan K. In vitro production of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in aplastic anaemia: possible mechanisms of action of antithymocyte globulin // Blood. - 1991. - Vol.78. - P.163-168.
48. Nissen C., Tichelli A., Gratwohl A., Speck B. et all. Failure of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor therapy in aplastic anaemia patients with very severe neutropenia // Blood. - 1988. - Vol.72, №6. - P.2045-2047.
49. Orwoll R.L., Orwoll E.S. Hemotologic abnormalities in patients with endocrine and metabolic disorders // Hematol.Oncol.Clin.N.Amer. - 1987. - Vol.1, №2. - P.261-279.
50. Picot C., Triadon P., Lacombe C. Relepsing pure red cell aplasia during pregnancy // N.Engl.J.Med. - 1984. - Vol.311, №3. - P.196-197.
51. Rugman F.P., Cosstick R. Aplastic anaemia associated with organochlorine pesticide-case report and review of evidence // J.Clin.Pathol. - 1990. - Vol.43. - P.98-101.
52. Speck B., Tichelli A., Gratwohl A. et all. The role of splenectomy in severe aplastic anaemia // Bone Marrow Transplantation. EBMT. - 1994 (Abstract). - P.211.
53. Speck B., Gratwohl A., Nissen C. Et all. Treatment of severe aplastic anaemia // Experimental. Haematol. - 1986. - Vol.14, №2. - P.126-132.
54. Torac-Storb B. Etiological mechanisms in immune-mediated aplastic anaemia // Amer.J.Pediatr.Hematol. Oncol. - 1990. - Vol.12, №4. - P.396-402.
55. Young N., Griffith P., Brittain E. Et all. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anaemia and related diseases // Blood. - 1988. - Vol.79, №6. - P.1861-1869.
56. Young N. The problem of clonaty in aplastic anaemia: Dr. Dameshek's Riddle, Restated // Blood. - 1992. - Vol.79, №6. - P.1385-1392.