

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга в сочетании с тимомой. Обзор литературы и собственные данные

А.А. Петренко¹, А.В. Пивник^{1,2}, Г.А. Дудина¹, М.Г. Дубницкая¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Аннотация

Наблюдали 8 пациентов с редким сочетанием тимомы и парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), из них 7 женщин в возрасте от 44 до 68 лет. Диагноз ПККА установлен до выявления тимомы у 1 пациента, одновременно – у 3 пациентов, после выявления – у 4. Семи пациентам произведена тимомэктомия, резекция опухоли – одному пациенту. Вес удаленных тимом составил от 200 до 780 г. Морфологический вариант тимомы тип А (веретенчатая) установлен у 2 пациентов, тип В1 – у 2, тип В2 – у 2, тип В3 – у 2. Полные ремиссии получены в результате применения циклофосфамида и циклоспорина у 5 пациентов продолжительностью от 6 мес до 7 лет. Приведены результаты иммунологических исследований с выявлением негемолитических антител к протеолитическому антигену (Pr1d) на мембране эритроцитов у 4 пациентов. Из них у двух исследованных пациентов одновременно выявлены антитела к Pr1d-антигену и межвидовому антигену эритроцитов млекопитающих. Показано, что продолжительность жизни эритроцитов не изменена. Прямая проба Кумбса была отрицательной у 5 пациентов, но при помощи агрегат-гемагглютинационной пробы и иммуноферментного анализа антитела на поверхности эритроцитов обнаруживались. Патогенез указанного сочетания заболеваний остается неясным и требует изучения.

Ключевые слова: парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, анемия, ретикулоцитопения, тимома.

Для цитирования: Петренко А.А., Пивник А.В., Дудина Г.А., Дубницкая М.Г. Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга в сочетании с тимомой. Обзор литературы и собственные данные. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (7): 121–126. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000326

Pure red cell aplasia of the bone marrow in combination with thymoma. A literature review and own data

A.A. Petrenko¹, A.V. Pivnik^{1,2}, G.A. Dudina¹, M.G. Dubnitskaya¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Eight patients were observed with a rare combination of thymoma and pure red cell aplasia of bone marrow (PRCA), of which seven women were between 44 to 68 years old. The diagnosis of PRCA was established before the detection of thymoma in 1 patient, simultaneously in 3, after – in 4. Seven patients underwent thymomectomy. The weight of removed thymomas was from 200 to 780 grams. Morphological type A thymoma variant (spindle cell) was installed in 2 patients, type B1 – in 2, type B2 – in 2, type B3 – in 2. Complete remissions were obtained using cyclophosphamide and cyclosporin in 5 patients, lasting from 6 months to 7 years. The results of immunological studies with the identification of non-hemolytic antibodies to the proteolytic antigen (Pr1d) on the erythrocyte membrane in 4 patients are presented. Of these, two studied patients simultaneously detected antibodies to the Pr1d antigen and the interspecific antigen of mammalian erythroblasts (IAME). It is shown that the lifespan of red blood cells are not changed. The direct Coombs test was negative in 5 patients, but with the help of aggregate hemagglutination test and enzyme immunoassay, antibodies were detected on the surface of erythrocytes. The pathogenesis of this combination of diseases remains unclear and needs to be elucidated.

Keywords: partial red cell aplasia of the bone marrow, anemia, reticulocytopenia, thymoma.

For citation: Petrenko A.A., Pivnik A.V., Dudina G.A., Dubnitskaya M.G. Pure red cell aplasia of the bone marrow in combination with thymoma. A literature review and own data. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (7): 121–126. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000326

АГА – агрегат-гемагглютинационная проба
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИФА – иммуноферментный анализ
КМ – костный мозг
КТ – компьютерная томография
МАЭМ – межвидовой антиген эритроцитов млекопитающих
МРТ – магнитно-резонансная томография

ПККА – парциальная красноклеточная аплазия костного мозга
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ
CD – кластер дифференцировки
IgA – иммуноглобулины класса А
IgG – иммуноглобулины класса G
Pr1d-антиген – протеолитический антиген мембраны эритроцитов

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА) – синдром частичного или полного отсутствия клеток красного ряда в костном мозге (КМ; эритрокариоцитов <5%), который проявляется глубокой нормохромной нормоцитарной анемией, ретикулоцитопенией 1% и менее. Созревание лейкоцитов и тромбоцитов не нарушается. В биохимическом анализе крови определяется перегрузка железом (высокое содержание ферритина и сывороточного железа).

Появляется зависимость от частых трансфузий эритроцитарной массы, что ведет к посттрансфузионному гемосидерозу паренхиматозных органов и кожи. Содержание эритропоэтина зачастую повышено. Причиной смерти служат декомпенсация кровообращения и инфекции [1–5].

Первое упоминание ПККА в литературе датируется 1922 г. (P. Kaznelson, 1922), где описывается история болезни женщины, причиной смерти которой явилась глубокая анемия.

В КМ отсутствовали эритроидные клетки. Содержание тромбоцитов было нормальным, что поставило точку в дискуссии о происхождении тромбоцитов из нормобластов [3, 6]. Первыми публикациями сочетания ПККА с тимомой считаются сообщения А. Matraz и А. Priezel в 1928 г., а также Polayes и Lederer в 1930 г. [7, 8].

Тимомы являются редким типом опухоли вилочковой железы, и ПККА среди пациентов с тимомой развивается менее чем в 5% случаев, в то время как частота тимомы составляет 7–10% у пациентов с ПККА [9].

Патогенез

Первые попытки описать патогенез ПККА впервые предприняты S.B. Krantz и V. Kao в 1967 г. Они показали, что *in vitro* плазма пациента подавляет синтез гема эритрокариоцитами донора [10]. В 1968 г. J. Jerson и L. Lowenstein сообщили, что плазма больных ПККА останавливает пролиферацию эритроидных клеток в КМ у мышей с полицитемией [11]. Последующие работы S.B. Krantz и соавт. показали, что в плазме 60% больных ПККА обнаруживаются антитела иммуноглобулина (Ig) класса G (IgG), направленные против антигена ядерных элементов красного ростка – эритрокариоцитов [12]. В 1980 г. В.С. Тер-Григоров и соавт. определили, что специфические антитела, обнаруживаемые в сыворотке большинства пациентов с ПККА, направлены против межвидового антигена эритробластов млекопитающих (МАЭМ), который экспрессирован на клеточной мембране эритрокариоцитов [13]. Е.Б. Мечетнер разработал и описал методические аспекты этой проблемы в своей диссертации [14]. Л.И. Идельсон и соавт. обнаружили, что на мембране эритроцитов больных ПККА с помощью агрегат-гемагглютинационной пробы (АГА) выявляются антитела класса IgA, реже IgG, либо оба класса одновременно, которые направлены к Pr1d-антигену эритроцитов. При этом проба Кумбса всегда была отрицательной [15]. В некоторых случаях ПККА обнаруживаются антитела к эритропоэтину [16]. Также показано, что у пациентов с тимомой обнаруживаются CD8⁺ Т-лимфоциты, несущие иммуноглобулиновые рецепторы для антигена эритрокариоцитов, которые сходны по идиотипу с сывороточными антителами той же специфичности. Это соответствует данным литературы о CD8 субпопуляции лимфоцитов, активных у больных ПККА [17].

Патофизиологические аспекты взаимосвязи тимомы с ПККА до конца не ясны, но большинство авторов считают аутоиммунный механизм (как проявление паранеопластического синдрома), который по своим механизмам похож на иммунные процессы при идиопатической ПККА, что приводит к появлению аномального функционирующих НК- и Т-клеток, которые опосредуют прямые цитотоксические реакции против клеток красного ростка кроветворения в КМ и появление аутоантител IgG (реже IgM) на поверхности эритрокариоцитов [4, 18–22].

Последнее время существенная роль отводится мутации гена *STAT3* в CD8⁺ Т-клетках, что, вероятно, приводит к избирательному ингибированию предшественников эритроидного ряда у пациентов с ПККА [21, 23].

Сведения об авторах:

Петренко Андрей Анатольевич – клинический ординатор гематологического отделения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Дудина Галина Анатольевна – к.м.н., зав. гематологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Дубницкая Марина Геннадиевна – врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Таблица 1. Отечественная классификация ПККА 1997 г. [18]

1. Идиопатическая у взрослых
2. Врожденная форма Даймонда–Блекфана
3. Аутоиммунная гемолитическая анемия, протекающая как ПККА (АИГА-ПККА)
 - Первичная
 - Симптоматическая при:
 - Ревматоидном артрите
 - Системной красной волчанке
 - Тиреоидите
 - Микротромбоваскулите
 - Острых лейкозах
4. Сочетанная с М-градиентом у взрослых
5. Симптоматическая при:
 - Миелопролиферативном синдроме без Ph-хромосомы
 - 5q-синдроме
 - Острых лейкозах
 - Хроническом миелолейкозе
 - Хроническом моноцитарном лейкозе
 - Лимфопролиферативных заболеваниях, включая лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов
 - Тимоме
 - Парвовирусе В19

Классификация ПККА

В настоящее время нет общепринятой классификации ПККА, которая включала бы все формы заболевания, в полной мере охватывала как этиологические, так и патогенетические факторы, а также особенности клинического течения.

Зарубежные авторы используют классификацию, предложенную в 1993 г. Wintrobe и Darry M. Williams и модифицированную в 2013 г. J. Lipton и соавт., в которой выделяются три основные формы ПККА – врожденная (анемия Даймонда–Блекфана), приобретенная и вторичная [24, 25].

В нашей стране используется отечественная классификация 1997 г. [18].

В отличие от зарубежной классификации в ней выделяют 5 форм (табл. 1).

Диагностика

Диагноз тимомы устанавливают на основании данных лучевых методов исследования – рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) и морфологии опухоли с иммуногистохимическим исследованием (ИГХ).

Диагноз ПККА устанавливается по следующим критериям:

1. Общий анализ крови, в котором обнаруживается нормохромная нормоцитарная анемия, ретикулоцитопения

Контактная информация:

Пивник Александр Васильевич – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики РУДН; руководитель отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ; тел.: +7(906)065-99-32; e-mail: pivnikav@gmail.com

Таблица 2. Распределение по полу, возрасту, продолжительности заболевания, исходам заболевания у больных ПККА в сочетании с тимомой

№ пациента п/п, пол, возраст в годах	Последовательность развития ПККА относительно диагноза тимомы и продолжительность заболевания, мес	Тимомэктомия: вес в граммах, гистология (классификация по ВОЗ [31])	Спленэктомия: вес в граммах, гистология	Терапия	Исход ПККА	Исход и причина смерти
1, ж, 44	Одновременно; 23 мес	780, веретенклеточная (тип А)	600, рисунок сохранен, бедна лимфоидными элементами, единичные миелоидные клетки без эритроидных	ГТ, ПР	Без ремиссии	Смерть вне ремиссии от компрессии органов средостения тимомой, недостаточность кровообращения
2, ж, 42	Одновременно; 36 мес	200, эпителиально- клеточная (тип В3)	280, рисунок сохранен, фоликулы небольшие, гемосидероз	1. ГТ, Д, ПФ, ПР, ТЭ, ПР+МТХ ремиссия – 1 на 4 нед 2. ПР+МТХ 3 мес, ремиссия – 2 на 3 мес 3. ПР, ЦФД, СЭ, АЛГ, ПР ремиссия – 3 на 5 лет	Две короткие ремиссии (на 1 мес и 3 мес), затем полная ремиссия на 5 лет	Смерть в ремиссии от бактериальной пневмонии на фоне гемосидероза внутренних органов
3, ж, 44	Через 7 мес после установления диагноза тимомы; 24 мес	270, лимфоэпителиальная (тип В2)	220, рисунок сохранен, фоликулы небольшие, гемосидероз	ГТ, Д, ПР, А, Ц+ХБ	Без ремиссии	Смерть вне ремиссии от сепсиса
4, ж, 60	Одновременно; 12 мес	260, лимфоэпителиальная (тип В2)	Не выполнялась	ГТ, СВР, Ц+ХБ, МТХ, ЦС – ремиссия через 2 мес	Полная ремиссия	Утерян из терапевтического надзора
5, ж, 66	Через 12 лет после диагноза тимомы; 6 мес	200, лимфоцитарная (тип В1)	Не выполнялась	ГТ, ПР, ЦФД – ремиссия через 6 мес	Полная ремиссия в течение 7 лет	Смерть в ремиссии – причина неизвестна
6, ж, 68	За 16 лет до ПККА удалена тимомы, спустя 9 лет рецидив, излеченный СВР x 2, спустя 7 лет – ПККА	200, лимфоцитарная (тип В1)	Не выполнялась	ГТ, Д, ПР, АЗ, ХБ, Ц+ХБ, ЦС – ремиссия через 4 нед	Полная ремиссия в течение 6 мес	Смерть в ремиссии – от грибкового сепсиса
7, м, 62	За 13 лет до ПККА удалена тимомы, через 11 лет резекция языка по поводу папилломы, спустя 2 года – ПККА, ремиссия СуА на 3 года, когда развивается рак пищевода	200, веретенклеточная (тип А)	Не выполнялась	ГТ, ПР+ЦФД, ЦС – ремиссия через 4 нед	Полная ремиссия в течение 3 лет	Смерть в ремиссии – от рака пищевода
8, ж, 61	Через 10 мес после постановки диагноза тимомы; 5 мес	Резекция тимомы, эпителиально- клеточная (тип В3)	Не выполнялась	ГТ, МП, Д	Без ремиссии	Смерть вне ремиссии от бытовой травмы живота

Примечание. ГТ – гемотрансфузии, ПР – преднизолон, МП – метилпреднизолон, Д – деферазирокс, ЦФД – циклофосфамид, ЦС – циклоспорин, ПФ – плазмаферез, МТХ – метотрексат, ТЭ – тимомэктомия, СЭ – спленэктомия, АЛГ – антилимфоцитарный глобулин, А – андрогены, Ц – цитарабин, ХБ – хлорбутин, АЗ – азатиоприн, СВР – циклофосфамид (С), винкристин (V), преднизолон (P).

- 1% и менее, при наличии нормальных значений лейкоцитов и тромбоцитов.
- Исследования КМ: в миелограмме определяется снижение эритрокариоцитов менее 5% при сохранности других ростков кроветворения. В трепанобиоптате – нормальное соотношение жировой ткани и деятельного КМ без фиброза с резким снижением или отсутствием клеток красного ростка кроветворения, без изменения гранулоцитов и мегакариоцитов.
 - Биохимический анализ крови – повышение содержания ферритина, сывороточного железа и эритропоэтина.
 - Цитогенетическое исследование не выявляет аномалий, кроме редких случаев -5q синдрома.
 - Определение иммунологических маркеров. Прямая проба Кумбса в большинстве случаев отрицательна. Выполнение АГА или иммуноферментного анализа (ИФА) для определения IgA и/или IgG на мембране эритроцитов – всегда дает положительный результат. Редко удается выявление анти-МАЭМ антител в сыворотке крови.
 - Исключение инфекции парвовируса В19 проводится полимеразной цепной реакцией (ПЦР), что особенно важно для ВИЧ-инфицированных пациентов при низком содержании CD4⁺-клеток (менее 100 кл/мкл), где парвовирус В19 выступает как оппортунистическая инфекция.

Собственные данные

Нами приводятся 8 собственных наблюдений, из них 7 описаны ранее, но не были представлены в широкой печати [18] (табл. 2).

Наблюдали 7 женщин и 1 мужчину в возрасте от 44 до 68 лет (медиана возраста 56 лет). Семи пациентам произведена операция тимомэктомия – ремиссии не получены. Вес удаленных тимом составил от 200 до 780 г. Морфологический вариант веретенноклеточной тимомы установлен у 2 пациентов, ранее считавшийся наиболее частым вариантом с развитием ПККА.

В качестве терапии у 7 пациентов использовались различные иммунодепрессанты и цитостатические средства (1 пациентке терапия не проводилась из-за противопоказаний) – кортикостероидные гормоны, азатиоприн, малые дозы цитарабина и хлорбутин, циклофосфамид, метотрексат, циклоспорин. У 5 из 8 больных достигнуты полные ремиссии ПККА, продолжительностью от 6 мес до 7 лет. Две ремиссии получены после применения циклофосфамида, 3 – после применения циклоспорина. Основной лабораторный синдром – глубокая нормохромная нормоцитарная анемия с ретикулоцитопенией (табл. 3).

Таблица 3. Показатели периферической крови у 8 больных с тимомой и ПККА до наступления ремиссии

№ пациента п/п	Гемоглобин, г/л	Ретикулоциты, %	Тромбоциты, тыс.	Лейкоциты, тыс.
1	34	0,1	300	3
2	45	0,1	170	5
3	60	0,1	300	6
4	24	0,1	200	5
5	50	0,1	400	5
6	40	0,1	137	6
7	32	0,1	132	5
8	48	0,2	123	2

В миелограмме пациентов выявлено резкое сужение и фактически полное отсутствие эритрокариоцитов. Такая картина оставалась на протяжении всего течения заболевания, если ремиссия не наступала. В трепанобиоптатах подвздошной кости выявлено: у 5 – умеренная гипоплазия с очаговым фиброзом, у 2 – нормальное соотношение жировой ткани и клеток КМ, в одном случае – гипоплазия костного мозга без признаков фиброза (табл. 4).

Показано отсутствие гемолиза и выявление негемолитических анти-Pr1d-антител на мембране эритроцитов. Выявлены антитела к антигену эритрокариоцитов (МАЭМ). Четверо пациентов посттрансфузионно инфицированы вирусным гепатитом В (табл. 5).

Клинический случай, пациент 8

Пациентка А., 1956 г. р., медсестра. Росла и развивалась нормально. В 2010 г. выявлен системный васкулит с поражением почек и развитием хронической почечной недостаточности. С 2010 по 2012 г. находилась на гемодиализе. В 2012 г. произведена аллогенная трансплантация трупной почки.

В 2016 г. по результатам рентгено- и КТ-исследований обнаружена тимомой размером 51×48×45 мм с прорастанием в окружающие ткани. Произведено частичное удаление опухоли. При гистологическом исследовании выявлена тимомой типа В3. С января по апрель 2017 г. проведено 5 курсов химиотерапии (паклитаксел и карбоплатин). При КТ-исследовании выявлена инвазивная тимомой размером 51×32×42 мм с наличием мягкотканых масс в просвете верхней полой вены, метастазами в лимфатические узлы средостения и плевру правого легкого (см. рисунок).

В апреле 2017 г. впервые отмечено снижение содержания гемоглобина до 87 г/л, размеры селезенки не увеличены.

Таблица 4. Показатели миелограммы 8 больных тимомой и ПККА

№ пациента п/п	Трепанобиопсия	Бласты, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Плазматические клетки, %	Эритрокариоциты, %
1	Очаговый фиброз	0,5	24	2	0,5	1,0
2	Очаговый фиброз	1,2	13	6	0,1	1,0
3	Очаговый фиброз	0,8	20	6	0,2	0
4	Норма	1,0	16	2	0,8	0,6
5	Очаговый фиброз	0,2	16	6	0,2	3,0
6	Норма	0,8	26	4	0,1	0,4
7	Очаговый фиброз	1,2	21	4	0,1	2,0
8	Гипоплазия	–	21	5	0,8	0,4

Таблица 5. Некоторые лабораторные данные 8 больных ПККА в сочетании с тимомами

№ пациента п/п	Прямая проба Кумбса	АГА проба	Анти-Pr1d-антитела	Анти-МАЭМ	HBsAg
1	+	IgG	Не проводилось	Не проводилось	Не проводилось
2	-	IgG	+	+	+
3	-	IgA	+	+	+
4	-	IgA	+	Не проводилось	-
5	+	Не проводилось	Не проводилось	Не проводилось	+
6	-	IgA	+	Не проводилось	+
7	+	Не проводилось	Не проводилось	Не проводилось	-
8	-	Не проводилось	Не проводилось	Не проводилось	-



На КТ грудной клетки пациентки 8 указателями представлено мягкотканное образование передневерхнего средостения, плотно прилежащее к верхней полой вене и сливаясь с ней. ВПВ – верхняя полая вена; АО – аорта.

Множественно получала гемотрансфузии эритроцитарной массы. В миелограмме резкое снижение эритроидного ростка (все эритрокариоциты 0,4%). Установлен диагноз тимомы типа В3 в сочетании с ПККА. Выявлен посттрансфузионный гемосидероз – концентрация железа 2612 мкг/л. Проводилась симптоматическая терапия: гемотрансфузии эритроцитарной массы по индивидуальному подбору, дефералокс 500 мг 1 раз в сутки, метилпреднизолон 4 мг в день (непрерывный прием с 2010 г.). В качестве патогенетической терапии тимомы назначен октреотид. В сентябре 2017 г. больная умерла в результате бытовой тупой травмы живота с разрывом селезенки и собственной левой почки.

Обсуждение

Из-за редкости сочетания ПККА с тимомой не существует стандартизированных руководств по терапии. Изна-

чально курация пациента начиналась с удаления тимомы, в результате ремиссия ПККА достигалась у 25–30% пациентов [26]. Однако С.А. Thompson и D.P. Steensma сообщали о 13 случаях тимомы с ПККА за 50 лет, где резекция тимомы у 12 пациентов не дала ремиссии ПККА. Далее терапия включала даназол, кортикостероиды, а также другие иммунодепрессанты (циклоспорин, антитимоцитарный глобулин и азатиоприн), цитотоксические средства (низкие дозы циклофосфамида), андрогены, спленэктомия и ритуксимаб [27]. Li Peng и соавт. сообщали о пациентке с ПККА, развившейся через 9 лет после операции резекции тимомы. Терапия CsA восстановила чувствительность опухоли к химиотерапии (докситацел и цисплатин) и привела к полной ремиссии ПККА [28].

Satoru Moriguama и соавт. с 2004 по 2015 г. наблюдали 146 пациентов с резецированной тимомой, из которых у 8 (5,4%) пациентов (тимомы В2 и В3 типа по классификации ВОЗ) диагностирована ПККА. У 4 пациентов получена полная ремиссия на последующей терапии циклоспирином [29].

В целом современные публикации показали, что оптимальным подходом к лечению ПККА с тимомой является применение иммуносупрессивной и цитостатической терапии: глюкокортикостероиды, циклоспорин, циклофосфамид, антитимоцитарный глобулин и др., что полностью совпадает с нашими данными о схемах лечения и способах достижения ремиссий у таких пациентов [1, 20, 27–30] (см. табл. 2).

Заключение

Представлены данные 8 пациентов с редким сочетанием тимомы и ПККА. Морфология тимомы далеко не всегда соответствовала веретенноклеточной тимоме (2 из 8), которая ранее считалась наиболее частым вариантом с развитием ПККА. Приведены данные в пользу аутоиммунного генеза ПККА, гуморального и клеточного. Удаление тимомы ни в одном случае не привело к ремиссии ПККА. Полная ремиссия достигнута у 5 из 8 пациентов терапией циклофосфамидом и циклоспирином. Патогенез сочетания тимомы и ПККА остается неясным и требует изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, Aly M, Przychodzen BP, Hirsch CM, Visconte V, Radivoyevitch T, Maciejewski JP. Rational management approach to pure red cell aplasia. *Haematol.* 2018;103:221-30. doi: 10.3324/haematol.2017.175810
- Robert T, Means Jr. Pure red cell aplasia. *Blood.* 2016;128:2504-9. doi: 10.1182/blood-2016-05-717140
- Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol.* 2008;142:505-14. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07216.x
- Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood.* 1996;87(11):4831-8.

5. Lacy MQ, Kurtin PJ, Tefferi A. Pure red cell aplasia: association with large granular lymphocyte leukemia and the prognostic value of cytogenetic abnormalities. *Blood*. 1996;87:3000-6.
6. Kaznelson P. Zur Entstehung der Blutplättchen. *Verh dtsch Ges inn Med*. 1922;34:557.
7. Matraz A. und Priezel A. Über einige Gewächse des Thymus. *Beitr path Anot*. 1928 Aug 1;80:207-306.
8. Silik H, Polayes, Max Lederer. A recipient of many blood transfusions. *JAMA*. 1930;95(6):407-409. doi:10.1001/jama.1930.27210060002011a
9. Means R. Pure Red Cell Aplasia: Diagnosis and Management. *Anemia in the Young and Old*. 2019:167-78. doi: 10.1007/978-3-319-96487-4_10
10. Krantz SB, Kao V. Studies on Red Cell aplasia. I. Demonstration of a plasma inhibitor to heme synthesis and an antibody to erythroblast nuclei. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1967;58:493-500. doi: 10.1073/pnas.58.2.493
11. Jepson J, Lowenstein L. Hormonal control of erythropoiesis during pregnancy in the mouse. *Br J Haematol*. 1968 Jun;14(6):555-62.
12. Krantz SB, Moore WH, Zaentz SD. Studies on red cell aplasia. V. Presence of erythroblast cytotoxicity in G-globulin fraction of plasma. *J Clin Invest*. 1973 Feb;52(2):324-36. doi: 10.1172/JCI107188
13. Тер-Григоров В.С., Граф И.А., Иевлева Е.С., Пивник А.В., Идельсон Л.И. Антитела против межвидового антигена эритрокариоцитов у больных парциальной красноклеточной аплазией костного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1980;90(10):59-61 [Ter-Grigorov VS, Graf IA, Ievleva ES, Pivnik AV, Idel'son LI. Antibodies against interspecies erythrocyte antigen in patients with partial red cell aplasia of the bone marrow. *Biull Eksp Biol Med*. 1980 Oct;90(10):59-61 (In Russ.)].
14. Мечетнер Е.Б. Анализ популяций эритробластных клеток мыши и человека с помощью моноклональных антител: Автореф.... канд. биол. наук. М., 1985 [Mechetner EB. Analysis of populations of mouse and human erythroblastic cells using monoclonal antibodies. Author's abstract Candidate of Biological Sciences. Moscow, 1985 (In Russ.)].
15. Идельсон Л.И., Койфман М.М., Горина Л.Г., Оловников А.М. Применение агрегат-гемагглютинационной пробы и других методов для диагностики аутоиммунной гемолитической анемии с отрицательной прямой пробой Кумбса. *Проблемы гематологии*. 1975;20(8):56-61 [Idelson LI, Koifman MM, Gorina LG, Olovnikov AM. Use of the aggregate-hemagglutination test and other methods for the XX diagnosis of autoimmune hemolytic anemia by the negative direct Coombs' test. *Probl Gematol Pereliv Krovi*. 1975;20(8):56-61 (In Russ.)].
16. Hashimoto K, Narada M, Kamijo Y. Pure red cell aplasia induced by anti-erythropoietin antibodies, well-controlled with tacrolimus. *Intern J Hematology*. 2016;104(4):502-5. doi: 10.1007/s12185-016-2047-6
17. Идельсон Л.И., Пивник А.В., Тер-Григоров В.С., Маневич В.Л., Момостюк С.В. Клиника, иммунологические особенности аутоиммунной гемолитической анемии с антителами против антигена эритрокариоцитов, сочетающейся с доброкачественной тимомой. *Терапевтический архив*. 1981;53(9):99-102 [Idel'son LI, Pivnik AV, Ter-Grigorov VS, Manevich VL, Momostiuk SV. Clinical manifestations, immunological characteristics and therapy of autoimmune hemolytic anemia with antibodies against erythrocyte antigens associated with benign thymoma. *Therapeutic Archive*. 1981;53(9):99-102 (In Russ.)].
18. Пивник А.В. Аутоиммунные депрессии красного ростка кроветворения: клиника, диагностика, лечение: дис. ... докт. мед. наук. М., 1997 [Pivnik AV. Autoimmune depressions of the red sprout of hematopoiesis: clinic, diagnosis, treatment. Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 1997 (In Russ.)].
19. Murakawa T, Nakajima J, Sato H, Tanaka M, Takamoto S and Fukayama M. Thymoma associated with pure red-cell aplasia: clinical features and prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2002;10:150-4. doi: 10.1177/021849230201000213
20. Thompson CA. Pure red cell aplasia and thymoma. *J Thorac Oncol*. 2007;2:263-4. doi: 10.1097/01.JTO.0000263705.23579.ee
21. Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, Aly M, Przychodzen BP, Hirsch CM, Visconte V, Radivoyevitch T, Maciejewski JP. Rational management approach to pure red cell aplasia. *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):221-30. doi: 10.3324/haematol.2017.175810
22. Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. *Brit J Haematology*. 2000 Dec;111(4):1010-22.
23. Kawakami T, Sekiguchi N, Kobayashi J, Imi T, Matsuda K, Yamane T, Nishina S, Senoo Y, Sakai H, Ito T, Koizumi T, Hirokawa M, Nakao S, Nakazawa H, Ishida F. Frequent STAT3 mutations in CD8+ T-cells from patients with pure red cell aplasia. *Blood Adv*. 2018 Oct 23;2(20):2704-12. doi: 10.1182/bloodadvances.2018022723
24. Wintrobe's Clinical Hematology. 9th edition, 1993:934.
25. Lipton J, Glader B, Means RT. Red cell aplasia: acquired and congenital disorders. In: Greer JP, Arber DA, Glader BE, List A, Means RT, Paraskevas F, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013:975-89.
26. Zeok JV, Todd EP, Dillon M, DeSimone P, Utley JR. The role of thymectomy in red cell aplasia. *Ann Thorac Surg*. 1979 Sep;28(3):257-60.
27. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol*. 2006 Nov;135(3):405-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06295.x
28. Li P, Du F, Gong Z, Hu B, Chi C, Chu H, Chen J. Cyclosporin A Reversed Chemoresistance of a Patient with Pure Red Cell Aplasia Secondary to Thymoma. *Anticancer Res*. 2017 Aug;37(8):4611-4. doi: 10.21873/anti canres.11861
29. Moriyama S, Yano M, Haneda H, Okuda K, Kawano O, Sakane T, Oda R, Watanabe T, Nakanishi R. Pure red cell aplasia associated with thymoma: a report of a single-center experience. *J Thorac Dis*. 2018 Aug;10(8):5066-72. doi: 10.21037/jtd.2018.07.14
30. Fu R, Zhang T, Liu B, Song J, Wang G, Li L, Wang H, Xing L, Wu Y, Guan J, Shao Z. The clinical characteristics and therapy response of patients with acquired pure red cell aplasia. *Hematology*. 2018 Oct;23(9):639-45. doi: 10.1080/10245332.2018.1470068
31. Wu J, Fang W, Chen G. The enlightenments from ITMIG Consensus on WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Dis*. 2016 Apr;8(4):738-43. doi: 10.21037/jtd.2016.01.84

Поступила 31.03.2019