

## ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ КОСТНОГО МОЗГА

*А.В. Пивник*

*Глава Руководства по гематологии, 2005, том 3*

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА) – Pure Red Cell Aplasia (PRCA) – заболевание или синдром, который клинически и лабораторно представлен глубокой анемией и избирательной (чистой) аплазией только красного ростка кроветворения – тяжелой нормохромной анемией с низким уровнем ретикулоцитов, отсутствием или резким снижением количества эритрокариоцитов в костном мозге без его общей гипоплазии, сохранностью лейко – и тромбоцитопоеза, высоким содержанием железа в сыворотке крови, отложением его в органах и коже, потребностью в трансфузиях эритроцитов.

ПККА в идиопатической форме выступает как самостоятельное заболевание, в симптоматической форме – как синдром и сочетается с другими заболеваниями.

Первое сообщение о ПККА приведено Kaznelson в 1922 [1]. Описание патологоанатомических данных молодой женщины, умершей от малокровия – полное отсутствие клеток красного ряда в костном мозге при сохранности гранулоцитов и мегакариоцитов – завершило медицинскую дискуссию в пользу А. Райта о происхождении тромбоцитов из мегакариоцитов, а не из остатков ядер нормобластов, как полагал его оппонент В. Шиллинг [2].

Первое знакомство с несколькими больными ПККА показывает разнообразие форм этого заболевания.

В таблице приведена классификация форм ПККА Krantz и Zaentz, 1977, с дополнениями E. Dessypris, 2000 [3].

Диагноз каждой формы депрессий красного ростка кроветворения складывается из ПККА и иммунологических маркеров: антиэритроцитарных аутоантител и сывороточных аутоантител против эритрокариоцитов.

В таблице приведены критерии диагноза различных форм ПККА. В одной клинике нам удалось сконцентрировать и проследить 150 больных ПККА с 1975 по 2001 г. [4].

Классификация различных форм ПККА основана на собственных данных и приведена в таблице.

Для исследования больных использованы следующие иммунологические методики выявления клеток- мишеней при ПККА и аутоантител против них.

1. Выявление антиэритроцитарных аутоантител анти- Pr1d специфичности показало, что в серии экспериментов с эритроцитами разных животных и при исследовании эритроцитов больных всеми формами ПККА, кроме формы «АИГА, протекающая как ПККА), при отрицательной пробе Кумбса, выявляются аутоантитела. Эти антитела определяются вторым вариантом агрегат-гемагглютинационной пробы и не выявляются, если тест- эритроциты предварительно обрабатывались любым протеолитическим (proteolytic – Pr) ферментом. По классификации Roelke [5] эти антителам Pr1d, то есть активным против эритроцитов, собаки, но не крысы в том случае, если эритроциты не обрабатывались протеолитическими ферментами. Поскольку продолжительность жизни больных ПККА не укорочена, понятно, что эти антитела напрямую

не разрушают эритроциты. При трактовке диагноза за ними сохраняется дифференциально-диагностическая роль в определении ПККА (М. М. Койфман. Диагностика аутоиммунных гемолитических анемий с отрицательной прямой пробой Кумбса при помощи агрегат-гемаг-глютинационной пробы. Автореф. канд. диссерт., Москва, 1977). В последнее время для выявления антител используют иммуноферментный анализ, ИФА.

2. Выявление и характеристика антигенного маркера эритрокариоцитов человека, сходного с антигеном эритробластов мышей (6). В качестве клеток-мишеней для тестирования активности антител к антигену эритрокариоцитов человека использовали клетки печени эмбрионов человека 6-12 недель беременности, полученной при медицинских абортах у здоровых женщин. Именно в эти сроки в печени происходит интенсивная продукция клеток красного ряда. В качестве моноспецифических антител использовали адекватно сорбированную кроличью сыворотку против мышинных эритробластов. Результаты иммунофлюоресцентного анализа показали специфическое свечение 80% эритрокариоцитов печени эмбриона человека, эритрокариоцитов селезенки больного гемоглобинопатией H, эритрокариоцитов костного мозга больного микросфероцитарной анемией, 2% клеток тимуса шестимесячного плода человека, 3% клеток почки новорожденного и отсутствие свечения эритроцитов взрослого человека. Эти данные свидетельствуют о присутствии антигена на мембране эритрокариоцитов, который имеет общую детерминанту с антигеном эритробластов (АГ-ЭБ) и может служить маркером эритроидной клеточной популяции (7).

3. Иммунофенотипирование эритробластного антигена на поверхности бластов при остром лейкозе человека. Используя моноспецифические антитела к эритробластному антигену в реакции непрямой иммунофлюоресценции на препаратах искусственного монослоя прикрепленных к стеклу живых клеток, проанализировали клеточные суспензии бластов из периферической крови и костного мозга больных различными формами острых лейкозов. Окрашивались только эритробласты. Не окрашивались антисывороткой лимфоциты периферической крови при ХЛЛ, бласты при бластном кризе ХМЛ, бласты больных ОЛЛ, бласты при миеломонобластном лейкозе, клетки лимфоузла больного лимфогранулематозом. (8). Сейчас есть стандартные диагностические моноклональные антитела для проточной цитометрии против эритроидных антигенов- гликофорина и эритрокариоцитов.

4. Идентификация антигенной специфичности антител больных ПККА в сравнении с сывороточными антителами больных АИГА и доноров в реакциях непрямой иммунофлюоресценции и цитотоксичности против клеток-мишеней, содержащих поверхностный эритрокариоцитарный межвидовой антиген млекопитающих (МАЭМ). Показано, что развитие ПККА, по крайней мере у больных идиопатической формой ПККА и формой, сочетанной с миелоидными лейкозами, связано с появлением антител против МАЭМ, очевидно, схожего с антигеном эритробластов (АГ-ЭБ) (9).

5. Иммуноферментный анализ аутоантител против мембраны эритрокариоцитов у больных ПККА, гемобластозами и некоторыми аутоиммунными заболеваниями предпринят у 285 больных, включивших 78 пациентов с разными формами ПККА. и 199 доноров крови. Заболевания были следующими: ревматоидный артрит, хронические гепатиты, изолированный

легочный гемосидероз, геморрагический васкулит. В качестве клеток- мишеней использовались эритрокариоциты из печени плода человека ранних сроков беременности и и мышцы, костного мозга больных витамин В- 12 дефицитной анемией, гемоглобинопатией H, острым и хроническим эритромиелозом, а также из костного мозга кроликов после введения гемолитического яда – фенилгидразина и клетки селезенки мышей с эритролейкозом Раушера. Контрольными тест- объектами служили: Т-лимфоциты, моноциты и гранулоциты периферической крови доноров, лейкоциты больных ХЛЛ и ХМЛ и эмбриональные фибробласты человека. При ПККА у взрослых антитела к эритрокариоцитарному антигену выявляются у 80 % наблюдений. Это относится к больным как идиопатической формой ПККА, так и сочетанной с гемобластозами У больных АИГА – ПККА и врожденной формой стойкие повторные исследования сывороток ни разу не выявили антител (10).

6. Анализ М-градиентов сыворотки крови взрослых больных ПККА явился продолжением давней нашей работы, в которой документированы М-градиенты G у редких больных ПККА, с использованием диск-электрофореза в полиакриламиде и иммуноферментного анализа иммуноглобулинов. Показано, что сывороточные аутоантитела против антигена эритрокариоцитов в составе М-градиентов не обнаружены.. Нет этих антител и в сыворотках крови этих пациентов (11).

7. Биохимический и иммунохимический анализ М-градиентов и сывороток больных ПККА, доброкачественной гаммапатией и доноров методом изоэлектрофокусирования в полиакриламидном геле. Показана гетерогенность иммуноглобулинов в составе М-градиентов. Выявлена олигоклональность IgG в составе М-градиентов (12).

8. ПЦР для выявления РНК В19 парвовируса, ИФА для выявления Ig G и М противовирусных антител (13).

9. Определение содержания креатина в эритроцитах.

### **Идиопатическая форма ПККА**

ПККА обозначает тяжелую нормохромную анемию с низким уровнем ретикулоцитов, отсутствием или резким снижением количества эритрокариоцитов в костном мозге без его общей гипоплазии, высоким содержанием железа в сыворотке крови, отложением его в органах и коже, потребностью в трансфузиях эритроцитов. Иммунологические феномены включают сывороточные аутоантитела против антигенов эритрокариоцитов и антиэритроцитарные аутоантитела анти-Pr специфичности. Антигеном эритрокариоцитов обозначается межвидовой антиген эритрокариоцитов млекопитающих (МАЭМ), охарактеризованный при изучении антигена эритробластов мышей (АГ-ЭБ). ПККА в идиопатической форме выступает как самостоятельное заболевание, в симптоматической форме – как синдром и сочетается с другими заболеваниями.

С 1970 г мы наблюдали 18 больных идиопатической формой ПККА. Отношение мужчины \ женщины составило 7/11, возраст больных 45-77 лет, в среднем 58 лет. Продолжительность заболевания составила от 7 до 120 месяцев, в среднем 45 месяцев. Больные поступали в клинику с диагнозом анемии неясной этиологии, апластической анемии, рака неясной первичной

локализации, рефрактерной анемии, сидероахрестической анемии, миелодисплазии. Пациенты испытывали медленно нарастающую слабость, сердцебиение, одышку при нагрузке, головокружение, сонливость, указывали на пастозность голеней и отеки стоп к концу дня – типичный набор жалоб при глубокой анемии. ПККА начиналась исподволь, без бурных симптомов острой патологии. Уровень гемоглобина у всех пациентов определялся около 50 г/л. Выявить «предрасполагающие моменты», проследить наследование заболевания не удалось. До установления диагноза лечение состояло из переливания эритроцитов, всегда назначались препараты железа внутрь и нередко парэнтерально, витамины группы В, препараты эритропоэтина, небольшие дозы стероидных гормонов. Торпидное течение анемии, зависимость от гемотрансфузий, неясность диагноза стали причинами направления больного в клинику. При первичном осмотре состояние больных оказывалось всегда неудовлетворительным. Оно определялось глубиной и длительностью анемии, степенью компенсации кровообращения, что в свою очередь отражало тяжесть посттрансфузионного гемосидероза анемичного сердца, надпочечников, печени, селезенки. При осмотре обращал на себя внимание гемосидероз кожи, определяемый по дымчато-серому оттенку окраске бледной кожи. Периферические лимфоузлы не были увеличены ни у одного больного. Физикальное исследование систем внутренних органов обнаруживало различную степень длительно существующего малокровия, отложение железа в органах, фоновые заболевания (атеросклероз, пневмосклероз и т.д.). Размеры селезенки не увеличены с исключением для больных с многолетними гемотрансфузиями и вирусными гепатитами. Вес селезенки, удаленных у 9 таких больных, колебался от 175 до 400 гр, с гистологическими признаками массивного отложения железа. Увеличение размеров плотной печени выявлено при недостаточности кровообращения, перенесенном или текущем гепатите, при отложении железа в органе после многократных трансфузий эритроцитов.

Лабораторные исследования выявляют глубокую анемию без ретикулоцитов на периферии и эритрокариоцитов в костном мозге, отложение железа в органах. Признаков усиленного гемолиза нет. Однако со временем при увеличении количества перелитых доз эритроцитарной массы, неизбежно наступает изоиммунизация больного-реципиента. Переносимость трансфузий ухудшается: во время трансфузий появляются познабливания, лихорадка, крапивница. Врач заказывает отмытые эритроциты с индивидуальным их подбором. После этого используются размороженные отмытые эритроциты. Количество перелитых эритроцитов за время болезни может быть значительным – до 50 литров эритроцитарной массы. Целесообразно подбирать пару донор-реципиент по библиотеке эритроцитарных антигенов, которая составляется заранее. Трансфузия эритроцитов становится неразрешимой задачей, когда больной дает реакцию на любые формально совместимые эритроциты. В этих случаях приносит пользу плазмасорбция или плазмаферез, в результате удаляются изоантитела и трансфузии эритроцитов переносятся лучше. За время наблюдения почти все больные перенесли вирусные гепатиты. Отмечено, что больные, получающие кортикостероидные гормоны и иммунодепрессантные препараты, переносили вирусный гепатит легче, чем «обычные» пациенты. У них признаки гепатита ограничивались небольшой желтушностью склер, умеренным повышением уровня непрямого билирубина и активности

трансаминаз, наличием НВс антигена или анти-НСV антител. В то же время мужья двух наших пациенток с ПККА были госпитализированы с клиникой вирусного гепатита.

Диагностически важными оказались несколько показателей: полное или почти полное отсутствие элементов красного ряда, антитела к эритрокарицитам в сыворотке крови, антиPг-антитела на эритроцитах. Этот набор признаков оставался на протяжении всей болезни, чем бы она не завершилась, – гибелью больного от малокровия и осложнений терапии или от гемобластоза, каким заканчивалась ПККА в части наблюдений.

План исследования больного включал поиски злокачественной опухоли, включая целенаправленное выявление тимомы – КТ и исследование с радиоактивным галлием. После определения диагноза ПККА-аутоиммунного заболевания, опосредованного антителами, направленными против антигена эритрокарицитов, мы стали применять иммунодепрессивную терапию. Использовались лекарственные препараты, плазмаферез и операция спленэктомии (ранее двое больных перенесли тимэктомию) – см. таблицу.

Результаты лечения неудовлетворительные. Из 18 больных идиопатической формой ПККА умерли почти все – 98% больных. У 9 больных, вначале включенных в группу идиопатической формы ПККА, развился острый миелоидный (чаще эритробластный) лейкоз, послуживший причиной смерти.

Таким образом, представлена группа больных идиопатической формой ПККА, у которых не удалось получить ремиссии и которые, если не умирают от анемии и ятрогенных причин, заболевают гемобластозами, чаще всего эритроидными лейкозами.

Мы специально подчеркиваем уникальность клинической ситуации, когда полное отсутствие клеток красного ряда в костном мозге, наличие антител к антигенам эритрокарицитов и анти-Pг антител на мембране эритроцитов существуют несколько лет, практически не поддаваясь лечению. Мы полагаем, что эта форма ПККА служит клинической моделью лейкозогенеза, когда развитию лейкоза предшествует, а возникший лейкоз сопровождает комплекс аутоиммунных реакций, направленный против стадиоспецифических дифференцировочных антигенов эритрокарицитов.

### **Врожденная (наследственная) форма парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (анемия Diamond-Blackfan, 1938 г)**

Врожденная (наследственная) форма ПККА описана педиатрами Luis Diamond и K. Blackfan (АДБ) в 1938 г (14). Характер наследования у 10% аутосомно-рецессивный с низкой пенетрантностью, не зависим от расы пациента. Проявляется в первый год жизни ребенка глубокой анемией и ретикулоцитопенией. Gustavsson с соавт выявили цитогенетический дефект в 19q13 у части больных (15). Острые нелимфобластные лейкозы редко развиваются у этой категории больных. Из 500 известных по литературе больных АДБ острые нелимфобластные лейкозы развились у 5 (16). Острый эритромиелоз среди лейкозов не описан в отличие от больных приобретенной ПККА, где он облитатен в четверти случаев идиопатической формы. С.К. Кравченко с соавт. не удалось обнаружить гигантских вакуолизированных

эритробластов в мазках костного мозга наших больных среди скудных клеток красного ряда- морфологических свидетелей инфекции парвовирусом В19. Титры специфических противовирусных антител IgG и IgM не отличались от донорских (17)

На эритроцитах определялись анти-Pr антитела, в сыворотке крови антиэритрокариоцитарные антитела не обнаруживались. Описан «фунтовый» эритропоэз по увеличению фетального гемоглобина в эритроцитах больных и антиген эритроцитов i.

Мы наблюдали 15 больных АДВ. Девочек было 5, мальчиков 10 в возрасте от 4 лет до 21 года при поступлении в клинику. В таблице приведены некоторые клинические данные. Почти все пациенты нуждались в регулярных заместительных трансфузиях., но тем не менее поступали в глубокой анемии; только двум девочкам не требовались регулярные трансфузии эритроцитов. Часто уровень гемоглобина был очень низким – менее 30 г/л. При осмотре у всех пациентов выявился посттрансфузионный гемосидероз кожи. Размеры сердца расширены из-за анемической миокардиодистрофии и гемосидероза. Увеличенные размеры печени отражали перенесенные гепатиты, гемосидероз и недостаточность кровообращения. Определялись дефекты развития: инфантилизм, монголоидные черты лица, крыловидно отстоящие лопатки, короткая шея, Х-образные ноги, высокая близорукость, крипторхизм. Поражала физическая и интеллектуальная активность пациентов при низком рабочем уровне гемоглобина – они подвижны, контактны, заканчивают учебные заведения, обзаводятся семьей. Однако посттрансфузионный гемосидероз нарастает, возникают инвалидизирующие признаки нарушения кровообращения, продолжительность жизни ограничивается 20-30 годами. По данным цитологического анализа размеры эритроцитов ближе к макроцитам, концентрация гемоглобина в эритроците всегда выше 30 пкг/эр. Лимборская С.Г. с соавт. выявили нарушение синтеза цепей в ретикулоцитах больных идиопатической ПЖКА и АДВ, однако яркой гипохромией эритроцитов это не сопровождалось (18). Ретикулоцитов всегда было очень мало – менее 1 на 1000 эритроцитов. Этот показатель хорошо соответствовал содержанию креатина в эритроцитах: его содержание было почти нулевыми при минимальном количестве ретикулоцитов (19). Количество лейкоцитов и тромбоцитов не создавали проблем, оставаясь на нормальных цифрах. У трех больных отмечалась проходящая эозинофилией до 10% в формуле. Лимфоцитоз у маленьких детей отражал возрастную норму. В повторных миелограммах грудины или крыла подвздошной кости за несколько лет наблюдения клеточность костного мозга оставалась высокой, количество и морфология мегакариоцитов нормальны. Содержание клеток красного ростка в костном мозге одного и того же больного, повторно многократно в течение ряда лет до достижения ремиссии, может меняться, чаще от гиперплазии до аплазии. Однако эритропоэз всегда неэффективен – уровень гемоглобина низкий, ретикулоцитов нет, содержание креатина в эритроцитах нулевое. Гистологическая картина костного мозга по данным трепанобиопсии гребня подвздошной кости у всех 15 больных при повторных исследованиях на протяжении многих лет наблюдения практически не менялась (2-4) препарата. Какой-либо корреляции морфологической картины с глубиной анемии, степенью спленоmegалии отметить не удалось. Постоянно выявлялись отложения гемосидерина. Грубый

фиброз не встречался. Цитогенетические аномалии миелокариоцитов при обычной окраске метафаз в лаборатории Е.В. Домрачевой аномалий не выявлены. Уровень эритропоэтина в крови всегда высокий

Результаты лечения приведены в таблице. Некоторый эффект дает терапия преднизолоном курсами по 100 мг в день в течение 5 дней. У двух детей получены ремиссии на терапии циклосприном А. Трансплантация костного мозга нашим больным не производилась. Есть описания успешных аллогенных совместимых трансплантаций, предпринятых при компенсированном посттрансфузионном органном сидерозе (20)

### **Аутоиммунная гемолитическая анемия, протекающая как парциальная красноклеточная аплазия (АИГА – ПККА)**

АИГА – ПККА характеризует заболевание, объединяющее два синдрома – усиленного гемолиза эритроцитов и парциальной аплазии эритрокариоцитов. Первое документируется укорочением продолжительности жизни эритроцитов, определяемое по радиоактивному хрому, и увеличением размеров селезенки. Второй характеризуется отсутствием ретикулоцитов, резким уменьшением количества эритрокариоцитов. На поверхности эритроцитов выявляются аутоантитела IgG или IgA, чаще всего направленные против антигена P<sub>r</sub>. Отличительной иммунологической особенностью в дифференциальной диагностике АИГА-ПККА от идиопатической формы ПККА служит отсутствие антител к эритрокариоцитам в сыворотке крови всех больных АИГА-ПККА. Заболевание может быть уникальным или сочетаться с другими нозологическими формами.

АИГА с ретикулоцитопенией известны давно [21]. В большинстве таких случаев выявляется гиперпластичный красный росток в костном мозге, реже – аплазия клеток этого ряда. Этот феномен описан Eisemann и Dameshek в 1954 г у женщины с АИГА-ПККА с эффективной спленэктомией как «чисто красноклеточная» аплазия [22]. В серии работ Krantz с соавт. 1967-1991 гг. описаны сывороточные IgG, блокирующие синтез гемоглобина в краткосрочных культурах эритрокариоцитов [23,24]. Это открытие стало основой для назначения иммунодепрессивной терапии в таких случаях. В зарубежной литературе АИГА-ПККА не выделяется из идиопатической формы ПККА. Мы располагаем наблюдениями за 38 пациентами с АИГА-ПККА, прослеженными в сроки от года до 25 лет. Первыми из изучаемой группы стали подростки; с годами прибавились взрослые пациенты. Мужчин насчитывалось 18 и женщин 20 в возрасте от 11 до 69 лет, средний возраст 33 года. Заболевание продолжалось до получения ремиссии от 3 до 144 месяцев, в среднем 30 месяцев. У 4 больных ремиссия не получена.

В общую группу включены 12 больных симптоматической АИГА-ПККА, возникшей у пациентов, уже больных различными заболеваниями – ревматоидный артрит, хронический тиреоидит; развившейся одновременно с ними – системная красная волчанка и микротромбоваскулит, или предвещающей развитие тяжелого заболевания – острый лейкоз у одного пациента. Пациенты поступали в клинику в состоянии глубокой анемии (уровень гемоглобина 18-24 г/л), что и определяло тяжесть состояния. Заболевание начиналось постепенно, клиника острого гемолиза отсутствовала. У 8 пациентов ему

предшествовала респираторная вирусная инфекция и прием медикаментов – антибиотиков, сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных препаратов. Лихорадочный период не превышал недели. 8 пациентов направлены в местные инфекционные отделения с подозрением на вирусный гепатит- лихорадка, разбитость, слабость субиктеричность склер. Повышение в 2-3 раза количества общего билирубина за счет его непрямой фракции, нормальная активность трансфераз и содержания протромбина, отсутствие вирусных антигенов снимали диагноз гепатита и с низким уровнем гемоглобина, с диагнозом гемолитической анемии пациенты направлены к гематологу. У 74% больных уровень билирубина не отличался от нормы. Почти все больные в местных условиях получали много месяцев трансфузии эритроцитов, препараты железа, витамины, небольшие дозы стероидов. При поступлении состояние больные обычно тяжелое из-за малокровия. Кожа при осмотре чиста. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пальпируется край селезенки. Масса оперативно удаленных селезенок у 29 пациентов колебалась от 120 до 300 г у 21, от 325 до 475 г у 7, от 800 до 850 г у 2 пациентов. Показатели периферической крови в общем отличались только резким уменьшением плацдарма красного кроветворения – низкий уровень гемоглобина, нет ретикулоцитов и почти нет эритрокариоцитов. Выключение эритрокариоцитов из эритропоза маскирует объем гемолиза периферических эритроцитов. Очевидно, этим обусловлена незначительная гипербилирубинемия и небольшая степень увеличения массы селезенки у пациентов с крайне низкими цифрами гемоглобина, то есть большой массой разрушенных эритроцитов.

Тактика терапии создана эмпирическим путем, в основе лежат принципы терапии АИГА: назначение преднизолона в дозе 2 мг/кг веса тела на 2-4 недели. При отсутствии тенденции к улучшению показателей красной крови – направление на операцию спленэктомии, вновь терапия преднизолоном в возрастающих дозах – до пульс-терапии метипредом в суммарной дозе 10 грамм за неделю. При отсутствии успеха назначались иммунодепрессанты: циклофосфан по 200 мг три раза в неделю до суммарной дозы 6-10 грамм, метотрексат 20 мг в неделю внутрь или внутримышечно до суммарной дозы 100-500 мг, циклоспорин А 500 мг в сутки внутрь на два месяца с поддерживающей дозой 400 мг в течение 4 месяцев. У 8 больных удалось получить ремиссии теми же препаратами без спленэктомии У 31 больного получены полные ремиссии (80%), равные выздоровлению, продолжительностью от 2 до 25 лет. Умерли шесть больных. Причинами смерти послужили: глубокая анемия у всех больных, вскоре после спленэктомии пневмония, перитонит из-за перфорации стероидной язвы кишечника, септический шок.

Принципиальным отличием идиопатической формы ПККА от АИГА-ПККА служит частота развития острых миелоидных/эритроидных лейкозов в первой группе больных с наличием антител к эритрокариоцитам – 25%, во второй, где нет таких антител, – один пациент. В первой группе нет выздоровления, во второй – выздоравливают почти все (Масчан А.А. с соав.).



## Case Report

*Research Institute for Pediatric Hematology of the Russian Federation,  
Russian Children's Hospital, Moscow, Russian Federation*

*Correspondence to: Dr A A Maschan, Research Institute for Pediatric  
Hematology of the Russian Federation, 117 Leninskii Prospect, 117513  
Moscow, Russia*

## Abstract

**Pure red cell aplasia (PRCA) is a well-known although infrequent hematologic complication after allogeneic bone marrow transplantation. PRCA occurs in cases of major ABO-mismatch between donor and recipient and is believed to be due to inhibition of donor erythroid progenitors by residual host isohemagglutinins. We report a 10-year-old boy with post-hepatitis aplastic anemia (AA) who developed PRCA after HLA-matched familial peripheral blood stem cell transplantation (SCT) following conditioning with Cph 200 mg/kg + ATG 90 mg/kg. Granulocyte engraftment occurred on day +18, platelet engrafted on day +40, while reticulocytopenia at 0% persisted until day +118, and erythroid precursors were totally absent from bone marrow. After a single dose of rituximab 200 mg/m<sup>2</sup> administered on day +118 PRCA resolved and on day +132 the reticulocytes rose to 5.7%. On day +139 the Hb reached 137 g/l and the erythroid lineage in BM increased to 21%. We conclude that due to the rapid recovery from PRCA and lack of side effects, rituximab should be tried as first-line treatment of PRCA after allo-SCT.**

*Bone Marrow Transplantation* (2002) **30**, 405-407.

doi:10.1038/sj.bmt.1703668

## Keywords

pure red cell aplasia; allogeneic stem cell transplantation; rituximab

Received 21 January 2002; accepted 15 May 2002

September (2) 2002, Volume 30, Number 6, Pages 405-407

## Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга в сочетании с М-градиентом

**Определение:** парциальная красноклеточная аплазия в сочетании с М-градиентом – самостоятельная форма ПККА у взрослых, в сыворотке крови которых методом электрофореза на бумаге или в агаре определяется гомогенный иммуноглобулин, имеющий один класс IgG тяжелых и один тип легких цепей. На эритроцитах обнаруживаются антитела анти-Pr специфичности. В сыворотке крови не определяются антитела к эритрокариоцитам. Мы наблюдали 9 больных – трех женщин и шесть мужчин в возрасте от 33 до 65 лет. Одним из возможных механизмов депрессии эритрокариоцитов может служить обнаруженная у одной исследованной больной субпопуляция CD 8 (супрессорных) циркулирующих Т-лимфоцитов. Гемолитический компонент анемии не доказан отсутствием укорочения продолжительности жизни эритроцитов по данным исследования с радиоактивным хромом. Концентрация общего белка в сыворотке крови у пяти больных составила 70-90 и у четырех – 91-97 г/л, причем в течение нескольких лет болезни она не оставалась постоянной. М-градиент состоял из IgG lambda в 4 случаях, IgG kappa в 4 случаях и IgA kappa в одном случае. Зависимости между течением болезни и типом легких цепей иммуноглобулинов у наших пациентов не выявлено. Градиент IgA выявлен у больной, у которой развилась лимфосаркома в финале болезни, причем М-градиент, существовавший не менее 10 лет, к этому времени исчез. Лабораторные показатели характеризуют группу больных с глубокой анемией, которая почти всегда носит характер ПККА, реже течет как неэффективный эритропоэз, всегда сочетается с М-градиентом, почти всегда с IgG (kappa/lambda 1:1). Поразительным является стойкость содержания М-градиентов. Например, у пациента Мол-ва в течение десятилетий полной ремиссии они выявляются до сих пор, через 22 года после обнаружения. У 6 из 9 больных получены ремиссии комбинацией 2-3-месячного приема циклофосфана и 2-4 “ударных” курсов преднизолона, из них у четырех ремиссии многолетние, стойкие, максимальная – до 22 лет. У больного Мол-ва первая ремиссия ПККА получена таким образом за 4 месяца, но рецидив удалось стойко купировать за 7 недель второго курса на 22 последующих года. У двух больных ремиссии оказались немногочетными и у двух не были достигнуты вовсе. М-компоненты каждого больного представлены несколькими олигоклонами одного класса тяжелых и одним типом легких цепей. Они персистируют пожизненно вне зависимости от характера ремиссии. В сыворотке крови больных этой группы нет антител к эритрокариоцитам – ни прямых, ни антиидиотипических. На периферических эритроцитах обнаружены аутоантитела анти-Pr специфичности; выраженного усиления гемолиза эритроцитов нет. Эту форму ПККА, не охарактеризованную в литературе, мы предлагаем считать формой с благоприятным прогнозом, стоящей ближе к АИГА-ПККА, в отличие от идиопатической формы ПККА у взрослых.

## Симптоматические (вторичные, сочетанные) формы парциальной красноклеточной аплазии костного мозга

**Определение:** в отличие от идиопатической формы ПККА, при вторичных формах, ПККА выступает как синдром, который предвещает или сопровождает, утяжеляя и укорачивая течение другое известное заболевание.

**Сочетание ПККА с миелопролиферативным синдромом без Ph хромосомы** не является чрезвычайной редкостью. Мы описываем сочетание своеобразного миелопролиферативного синдрома, напоминающего сублейкемический миелоз, без выявления филадельфийской хромосомы и других аномалий кариотипа при старом методе анализа, без выявления полос. Прогностически оно неблагоприятно. Собственный материал – 26 больных.

Пациенты направлялись в клинику после 3-13 месячного (в среднем 8 мес.) наблюдения с диагнозами “анемия неясной этиологии”, “метастазы опухоли в костный мозг”, “хронический миелолейкоз”, “острый малопроцентный лейкоз”, “апластическая анемия”. Поводом для обращения к врачу всегда оказывалась анемия. Характеристика больных сочетанной формой парциальной аплазии с Ph<sup>-</sup>отрицательным миелопролиферативным синдромом весьма затруднительна из-за двух обстоятельств: редкости патологии и полной неясности в нозологическом оформлении. В литературе фиксируются аналогичные затруднения. Мы умышленно избегали термина “миелодисплазия”, поскольку он предполагает неоднозначную трактовку индивидуального диагноза. Из 26 больных женщин оказалось 12, мужчин – 14. Возраст пациентов составил (от 22 до 65 лет) в среднем 49 лет. Миелопролиферативный синдром выявлен у всех пациентов практически одновременно с ПККА.

Если расценивать это сочетание с временных позиций, то невозможно считать синдром ПККА в этой ситуации признаком терминальной стадии, фазы заболевания. Бластоз – признак терминальной фазы хронического миелопролиферативного заболевания вне зависимости от времени обращения к врачу – не превышал единиц процентов при поступлении больных в клинику, и по этому признаку стадия болезни также не может быть обозначена как терминальная. Длительность заболевания составила от 18 до 84 месяцев у 24 человек, в среднем 49 месяцев. У двух больных она исчислялась 10 и 25 годами при постоянном лечении.

Изменения в периферической крови можно охарактеризовать следующим образом. Анемия носит нормохромный нормоцитарный характер с почти полным отсутствием ретикулоцитов. Количество тромбоцитов у 16 больных (61%) нормально или снижено, у 10 человек – повышено. Число лейкоцитов у 11 больных (42%) снижено, у 15 (58%) – увеличено. Лейкоцитарная формула отличается “сдвигом” влево до миелоцитов и единичных бластов, увеличением количества эозинофилов и в меньшей степени – базофилов и моноцитов.

По сути дела, эту группу больных целесообразно трактовать как пример сублейкемического миелоза с вариантами миелопролиферации (разброс количества лейкоцитов и тромбоцитов, процентное разнообразие внутри лейкоцитарных элементов с преобладанием моноцитов, увеличением эозинофилов и пр.) и однотипностью состояния красной крови.

Лечение было эмпирическим, длительным и тяжелым из-за осложнений, вызванных многолетним приемом преднизолона, цитостатических цитопений. Спленэктомии произведены 16 больным. Показаниями для операции служили: глубокая некупируемая анемия, увеличение органа, предполагаемая причастность селезенки к имеющейся анемии, укорочение продолжительности жизни эритроцитов в части случаев. Масса удаленных селезенки колебалась от 200 г до 2 кг.

Ремиссии были достигнуты после спленэктомий с последующим последовательным назначением циклофосфана, азатиоприна, метотрексата. Использование антилимфоцитарного глобулина, плазмаферезов не приводило к ремиссии. Ремиссии в результате лечения достигнуты всего у 4 человек, они были кратковременными, в основном по 3-5 месяцев. Причиной смерти явились некупируемая анемия у всех больных, бластный криз миелоидного типа у 5 пациентов, тромбозы сосудов, чаще артерий у 4, инфекции (сепсис, пневмония) у 4 пациентов, внезапная смерть при уровне гемоглобина 70-90 г/л у 4. Последние 4 года мы наблюдаем четырех женщин средних лет, схожих по клинико- лабораторным данным с этой группой больных. Ремиссия сроком на два года получена у одной из них применением малых доз цитозара, 14-дневными курсами 6 курсов. У всех пациенток в лаборатории Е.В Домрачевой при исследовании кариотипа миелокариоцитов FISH методом выявлена делеция -5q. Этот феномен 'минус 5q' в сочетании с ПККА известен по единичным описаниям. При обнаружении этого феномена по архивным парафиновым блокам биопсийного и секционного материала наших больных можно будет с уверенностью отнести больных этой группы к данному синдрому. Это важно потому, что препарат Гливек, успешно используемый при миелопролиферативных заболеваниях (ХМЛ, гиперэозинофильный синдром, эссенциальная тромбоцитемия), вполне показан для клинических испытаний при этой форме ПККА.

### **Сочетание ПККА с хроническим миелолейкозом**

В 1991 году в научной литературе было описано 9 случаев сочетания ПККА с ХМЛ. Во всех случаях была выявлена Ph' хромосома, молекулярно-биологические исследования не производились. В 1991 году приведено описание больного с одновременно диагностированными ХМЛ и ПККА. Ph' хромосома обнаружена не была однако определена t(12;14) (q23; p11) и в блот-тесте и в PCR выявлена перестановка BCR и ABL и экспрессия химерной bcr/abl mRNA. Мы наблюдали женщину 48 лет с Ph'+ ХМЛ и ПККА. После лечения малыми дозами цитозара, затем циклоспорином, затем интерфероном появился ретикулоцитоз, красный росток увеличился до 12%, исчезла потребность в частых трансфузиях эритроцитов. Количество Ph+ клеток снизилось со 100 до 60%.

### **Сочетание ПККА с хроническим моноцитарным лейкозом.**

Мы наблюдали трех больных мужчин зрелого возраста, поступивших под наблюдение с разнообразными инфекционными осложнениями. Основным синдромом, приведшим больных в клинику, был анемический. Продолжительность заболевания составила 12, 15 и 48 месяцев. Ремиссии не

достигнуты ни в одном случае. Причинами смерти явились анемия, инфекции, недостаточность кровообращения.

Уровень гемоглобина у всех больных составил 30-60 г/л. Ретикулоциты не определялись или были единичными. При повторных исследованиях бластов в периферической крови не было. Миелоциты и юные были единичными. Бласто́за и выраженного миелоцитарного сдвига в миелограмме нет, количество моноцитов увеличено до 40-60% в крови и костном мозге и резко снижена клеточность красного ростка. Таким образом, ПККА сочеталась с хроническим моноцитарным лейкозом у трех больных, существенно отягощая течение болезни. Особенностью ПККА в этих наблюдениях является ее рефрактерность к терапии. В первом и втором случаях по патогенезу ПККА соответствует идиопатической форме: нет укорочения продолжительности жизни эритроцитов, выявлены антитела к эритрокариоцитам, отсутствует эффект от спленэктомии и от иммунодепрессивных препаратов. У третьего пациента имелись признаки усиленного гемолиза, обозначаемого как АИГА-ПККА.

### **Сочетание ПККА с острыми лейкозами.**

Мы наблюдали 9 больных сочетанием ПККА и острыми лейкозами. Женщин оказалось 8. Возраст пациентов составил в среднем 54 года (39-70 лет). Продолжительность ПККА до развития лейкоза равнялась в среднем 29 месяцам (6-72 мес.). Терапия ПККА включала препараты и схемы, перечисленные при изложении лечения идиопатической формы ПККА. Ремиссии получены у двух больных – на 6 мес. и на 10 лет. Если у первой больной ремиссия получена с трудом после комбинаций препаратов и спленэктомии, то у второй больной Воронц-ой ремиссия достигнута только использованием циклофосфана в суммарной дозе 10 гр. Острый лейкоз, развившийся у этих больных на фоне ПККА, длился в среднем 11 месяцев (3-24 мес.). Терапия лейкоза была “умеренной”, так как больные находились в тяжелом соматическом состоянии, обусловленном глубокой анемией, гемосидерозом, недостаточностью кровообращения, инфекциями. Причины смерти оказывались теми же.

На поверхности эритроцитов при помощи агрегат-гемагглютинационной пробы выявлены IgA с анти-Pr специфичностью у 5 больных, с анти-Pr IgG антителами у 3. В сыворотке крови у всех больных выявлены антитела, направленные к антигенам эритрокариоцитов. Эти иммунологические маркеры повторяют серологическую картину, которая выявлялась в группе больных идиопатической формой ПККА. Однако четких данных, позволяющих прогнозировать развитие острого лейкоза у больных ПККА, нет. В анализах периферической крови больных ПККА до развития острых лейкозов иногда определялись: увеличение процента эозинофилов, базофилов, моноцитов, пельгероидность миелоидных клеток. Однако эти изменения не были выраженными и стойкими, отсутствовала спленомегалия. Цитохимическая картина бластов и иммунофенотипирование, приведены выше. Следует указать, что вслед за полным отсутствием клеток красного ряда на протяжении многих месяцев и лет ПККА развивается опухоль крови, состоящая из миелоидных/эритроидных элементов. Постоянный фон этих событий – присутствие антител к эритрокариоцитам в сыворотке крови этих больных. Цитогенетические аномалии миелокариоцитов при развитии лейкоза отмечены у

трех больных, они не носят строго закономерного характера. В период ПККА повторные исследования хромосомных аномалий в миелокариоцитах не выявили.

Таким образом, представлена небольшая группа больных острыми миелоидными/эритроидными лейкозами, которые развились на фоне существующей ПККА с сывороточными антителами против эритрокариоцитов. Принципиальным кажется возникновение опухоли из клеток-мишеней, против которых была направлена аутоиммунная реакция и которых не было в поле зрения микроскопа много месяцев и лет. Спекулятивным представляется проведение прямой причинно-следственной связи между событиями "воздействие антитела на мишень – возникновение опухоли из этой мишени". Однако мы вправе выдвинуть тезис: "аутоиммунные реакции против собственного клеточного антигена предшествуют и сопровождают развитие гемобластоза", оставляя авторство к.м.н. В.С. Тер-Григорову, с которым выполнены все экспериментально-лабораторные исследования по данной проблеме.

### **Сочетание ПККА с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ).**

ПККА при хроническом лимфолейкозе описана у немногих больных. В качестве патогенеза приведены три возможных механизма: действие антиэритроцитарных антител, как при АИГА; образование антител к эритропоэтину, к рецепторам для эритропоэтина на гормон-чувствительных клетках и цитотоксическое действие CD8-лимфоцитов. В этих статьях описано лечение ПККА антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А. Новые сообщения касаются применению флюдарабина и мабтеры, 2-хлордеоксиаденозин (аналоги пурина кладрибин- леустатин, биодрибин). Наша группа из 7 больных ЛПЗ состояла из 5 женщин и 2 мужчин в возрасте от 22 до 60 лет. Первые три больные страдали – ХЛЛ, лимфосаркомой, иммуноглобулин-секретирующей лимфоцитомой.

Особенностью этих заболеваний стало сочетание с ПККА, которая в первом случае дала ремиссию после циклоспорина А с рецидивом после отмены препарата и повторной ремиссией после спленэктомии и назначения циклофосфана. Во втором случае ПККА была краткой, быстро купированной назначением 150 мг/д преднизолона. Больной умер от прогрессирования лимфосаркомы без рецидива ПККА через 5 лет. У третьего больного 22 лет тяжесть заболевания, потребность в трансфузиях, перенесенные гепатиты, перегрузка железом были обусловлены гемотрансфузионной терапией и ПККА, рефрактерной ко всем видам терапии. Использование СуА в дозе 500 мг/д позволило на 12 месяцев избавиться от трансфузий эритроцитов. Остальные четверо больных составляют группу, сформированную по признакам ПККА и выраженного абсолютного лимфоцитоза при разном количестве лейкоцитов, от 6 до 100 000 в мкл. Эти больные не склонны к тяжелым инфекциям, хотя хронический пиелонефрит отмечен у двух из них. У них нет выраженного увеличения размеров лимфоузлов, селезенки и печени. Обращает на себя внимание значительный срок болезни при соматической сохранности пациентов – до 18 лет, причем основной синдром, привлекающий внимание врача и требующий трансфузионной терапии, – ПККА. Эти больные отнесены к Т(CD8)

– ХЛЛ. Методами доказательств клональности этих Т-клеток мы во время исследования этих больных не располагали. Для нас такая своеобразная картина ПККА оказалась уникальной. На самом деле, многолетнее наблюдение за вялотекущей, требующей регулярных, раз в 2-4 месяца по 400-800 мл трансфузий эритроцитов ПККА, с появлением и нарастанием лимфоцитоза требовала назначения хлорбутина, циклоспорина А и поисков новых, дополнительных препаратов, которыми оказались флюдарабин и 2-хлордеоксиаденозин (леустатин – кладрибин). С помощью циклоспорина А на 4 года удалось достичь полной ремиссии ПККА у одной больной. Нарастание количества CD8 лимфоцитоза до 100 000 в мкл не удалось купировать с помощью хлорбутина и повторным назначением циклоспорина А. У 27-летней больной в течение 12 месяцев не удавалось отказаться от трансфузий эритроцитов, несмотря на лечение циклоспорином А. Назначение альфа-интерферона (реаферона) по поводу имевшегося гепатита С привело к нормализации показателей красной крови через 3 месяца. При контрольном исследовании CD-8 профиль остается прежним, но показатели красной крови нормальные. В последнее время диагностика Т-ХЛЛ, включая опухоль из больших зернистых (гранулированных) лимфоцитов, основана на прецизионном иммунофенотипировании и определения клональности иммуноглобулинов Т-клеточного рецептора, что позволило диагностировать Т-ХЛЛ-БГЛ у наших больных [25-27].

Как показано выше, взаимоотношения лимфоцитарного и красного ростков кроветворения сложные. Аутоиммунные депрессии красного ряда осуществляются гуморальными и клеточными механизмами, которые можно менять, не оказывая влияния на сам процесс лимфопротиферации.

### **Сочетание ПККА с тимомами**

Со времени первого описания в 1928 г. Matraz и Priezel [28] сочетания парциальной аплазии и тимомы опубликовано не более 200 наблюдений, причем указываемая частота сочетания до 50% явно завышена. Обычно описывается одно наблюдение с литературным обзором. От общего количества наших больных ПККА тимомы доказаны гистологически у 7, что составило 5%. В нашей группе из 7 больных мужчин было двое, женщин пять в возрасте от 44 до 62 лет. Впервые тимомы диагностированы у трех человек за 12, 13 и 16 лет до развития ПККА в возрасте 44, 49 и 52 лет. У трех человек оба диагноза поставлены одновременно, поводом для исследования стала анемия. У одной больной тимомы выявлена за 7 месяцев до развития ПККА. Вес удаленных тимом составил 200-780 граммов. Гистологический диагноз соответствовал веретенноклеточной тимоме в двух, лимфоцитарной в двух, лимфоэпителиальной в двух и эпителиальной тимоме в одном случае. Двум больным через некоторое время была произведена спленэктомия, так как уровень гемоглобина оставался низким. Гистологически в селезенке выявлены сохранная структура органа и гемосидероз. У 5 из 7 больных получены ремиссии после применения кортикостероидных гормонов, циклофосфана, азатиоприна, малых доз цитозара и хлорбутина, метотрексата. У двух больных достигнута ремиссия сроком на 5 и 7 лет. У трех больных к ремиссии привело лечение циклоспорином А, последовавшее за попытками использовать перечисленные иммунодепрессивные препараты. Двое из этих

пациентов умерли: одна через 6 месяцев от грибкового сепсиса на фоне полной ремиссии ПККА и второй через 3 года от рака пищевода и рецидива ПККА. Две больные умерли вне ремиссии: от компрессии тимомой органов средостения (вес тимомы составил 780 г) и анемии. Одна из этих больных стала первой больной в клинике, у которой диагноз тимомы и ПККА поставлен при жизни Л.И. Идельсоном [29]. У второго больного ПККА осталась резистентной к операциям тимомэктомии и спленэктомии, применению разнообразных схем иммунодепрессивной терапии. Смерть больного наступила от сепсиса. У четырех пациентов с исследованной продолжительностью жизни эритроцитов этот показатель оказался нормальным. Прямая проба Кумбса из семи исследованных у трех оказалась положительной, однако у двух из последних больных продолжительность жизни эритроцитов определена нормальной, что свидетельствует против усиленного гемолиза эритроцитов. Из пяти исследованных больных при помощи агрегат-гемагглютинационной пробы (АГА-пробы) у двух определены IgG и у трех IgA, причем они направлены против Рг-антигена эритроцитов, то есть прямого гемолизирующего действия эти иммуноглобулины не оказывают. У двух исследованных больных в сыворотке крови обнаружены антитела к антигенам эритрокариоцитов.

Таким образом, приведенная группа пациентов с ПККА и тимомами стоит по ответу на терапию близко к группе АИГА-ПККА, хотя у одной больной ответа не получено вовсе и в сыворотке крови, в отличие от больных АИГА-ПККА, определялись антитела к антигенам эритрокариоцитов. Не выявлено зависимости клиники ПККА от характера клеточного состава тимом, от времени возникновения ПККА относительно тимомэктомии [30].

В таблице приведены результаты лечения больных всеми формами ПККА.

### Результаты лечения различных форм ПККА

Форма	Число больных	Возраст	Ремиссии	Число умерших	Причины смерти
Идиопатическая (18 больных) и в сочетании с ОЛ (9 больных)	27	36-83	краткосрочные (1-10 мес) - 8 (30%) длительные (11 лет) - 1 (4%)	26 (96%) медиана 3,2 года	Анемия, цирроз, геморрагический синдром
Врожденная Diamond-Blackfan	15	4-21	4 (27%) из них 1 рецидив	3 (20%)	Анемия, пневмония, инфекции
АИГА-ПККА	38	11-69	31 (81%) из них 4 умерли в ремиссии	10 (27%)	Анемия, инфекции, инфаркт, ОЛ
с М-градиентом	9	33-65	6 (67%) из них 4 многолетних	8 (89%) медиана 9 лет	Анемия, цирроз, инфаркт
с МПС без Ph'хромосомы	26	22-65	краткосрочные (3-18 мес) - 4 (15%)	26 (100%) медиана 4 года	Анемия, инфекции, бластный криз



Таким образом, представлены различные варианты депрессий красного ростка кроветворения, клинически представленные глубокой анемией. Показано разнообразие клинических ситуаций, в основе которых лежит парциальная красноклеточная аплазия, и набор иммунологических реакций, позволяющий дифференцированно оценивать каждую группу больных. Предложены схемы терапии, приводящие к ремиссии больных, ранее погибавших от малокровия неустановленного происхождения. Предложены для обсуждения возможные звенья патогенеза: отмена толерантности к собственным эритроцитарным и эритрокариоцитарным антигенам – наработка аутоантител к P<sub>r</sub>-антигену мембраны эритроцитов и АГ-ЭБ (МАЭМ) антигену ядерных клеток красного ряда – активизация CD8 – избирательная (“парциальная”, “чистая”) аплазия эритрокариоцитов.

В одном варианте – “доброкачественном” – иммуносупрессивное воздействие лекарств радикально снимает этот блок и эритропоэз полностью восстанавливается (АИГА – ПККА). В другом варианте неизбежно развивается опухоль из блокируемых клеток – из эритрокариоцитов – эритробластный лейкоз. Отмечен феномен – ПККА излечивается иммуносупрессивными препаратами, но сочетанное с ней заболевание (лимфосаркома, хронический лимфолейкоз, ТСD8- ХЛЛ) остается. Аутоиммунные депрессии красного ростка кроветворения служат клинической моделью биологических событий: аутоиммунные реакции против собственного клеточного антигена предшествуют и сопровождают развитие гемобластоза.

### **ПККА, вызванная парвовирусом В19 [31]**

*Таблица. Классификация форм парциальной красноклеточной аплазии, из E. Dessypris, 2000 [3]*

- I. Врожденная форма Дайемонда – Блекфана
- II. Приобретенные формы
  - A. Первичная
    1. аутоиммунная
    2. предлейкоз
    3. Идиопатическая
  - B. Вторичная форма, сочетанная с
    1. тимомой
    2. гематологическими опухолями
- ХЛЛ ( В и Т, из больших гранулированных лимфоцитов)
- Болезнь Ходжкина
- Различные лимфомы
- миелома
- макроглобулинемия Вальденстрема
- ХМЛ
- ОЛЛ
- миелофиброз
- эссенциальная тромбоцитемия
- 3.Солидные опухоли
- Рак желудка

Рак молочной железы  
Рак желчевыводящих путей  
Рак легкого  
Эпидермоидная карцинома кожи  
Карцинома щитовидной железы  
Карцинома почки  
Карцинома невыявленного первичного очага  
Саркома Капоши  
4. Инфекции  
Парвовирус В19 человека  
ВИЧ  
HNLV-I  
Инфекционный мононуклеоз  
Вирусные гепатиты  
Свинка  
СМВ  
Атипичная пневмония  
Менингококкцемия  
Лейшманиоз  
5. Хронические гемолитические анемии  
6. Коллагенозы – васкулиты  
СКВ  
Ревматоидный артрит  
Синдром Сьегрена  
Смешанные заболевания соединительной ткани  
7. Лекарства и химические агенты  
8. Беременность  
9. Тяжелая ХПН  
10. Длительное недоедание  
11. Разное  
После АВО – несовместимой ТКМ  
Ангиоиммунобластная лимфаденопатия  
Аутоиммунная полигландулярная эндокринопатия  
Аутоиммунный гипотиреоз  
Аутоиммунный хронический гепатит  
Анти эритропоэтиновые антитела в период лечения эритропоэтином.

## Список литературы:

1. Kaznelson P: Zur Entstehung der Blutplattchen. Ver handlungen der deutschen Gessellschaft
2. Schmid J. et al: Acquired pure red cell Agenesis. Acta Haematologica 1963,30, 255-270
3. Dessypris E.N. Pure red cell Aplasia.in: Hoffman R. et al., eds. Hematology. Basic principles and Practice, 3-rd ed. Churchill Livingstone, 2000, pp 342- 354
4. Идельсон Л. И., Пивник А.В., Колесникова А.С., Гречихина Э.Н., Тер- Григоров В.С. Ремиссия при парциальной красноклеточной аплазии, полученная от лечения циклоспорином. Тер.архив, 1988: 8: 116-118
5. Roele D. Cold agglutination. Transf. Med. Rev. 1989,3,140- 166
6. Иевлева Е.С., Тер-Григоров В.С., Граф И.А., Пивник А.В., Идельсон Л.И. Антигенный маркер эритрокариоцитов человека, сходный с антигеном эритробластов мышей. Бюлл. эксп. биологии и медицины, 1978, 9, 330-332
7. Иевлева Е.С., Энгельгардт Н.В., Абелев Г.И. Антиген эритробластов при вирусных лейкомиях мышей. Бюлл. экспер. биологии и медицины. 1974:6: 82 – 87; Мечетнер Е.Б. Анализ популяций эритробластных клеток мыши и человека с помощью моноклональных антител. Автореф. канд. биолог. наук. Москва. 1985
8. Идельсон Л.И., Пивник А.В., Иевлева Е.С., Тер- Григоров В.С., Граф И.А., Тихонова Л.Ю. Обнаружение эритробластного антигена на поверхности бластов при некоторых формах острого лейкоза. Пробл. гематол. и перелив. крови 1981, 8, 16 – 21
9. 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. БЭБИМ. 1980, 10, 459-461
10. Эткин А.Ф.,Тер- Григоров В.С., Пивник А.В.,Омельяненко Н.М., Кожурин С.В., Кременецкая А.М., Идельсон Л.И. Аутоантитела против межвидового антигена мембраны эритрокариоцитов при анемиях и гемобластозах. Тер. архив, 1981,6, 99 – 103
11. Эткин А.Ф Иммунологическая характеристика аутоиммунных реакций против антигена эритрокариоцитов. Автореф. дисс. канд. биологич. наук, Москва, 1985
12. Эткин А.Ф., Пивник А.В.. Мамяляева З.Х. Олигоклональная парапротеинемия при парциальной красноклеточной аплазии костного мозга. Гематол. и трансфузиол. 1987, 4, 31 – 34
13. Ягужинская О.Е., Пивник А.В., Февралева И.С., Судариков А.Б., Лисовина Ю.С., Логинова И.В., Шитарева И.В. Диагностика инфекции парвовирусом В19 у гематологических больных, в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией костного мозга. Тер.архив 2001; 8:50-56
14. Diamond L.K., Blackfan K.D. Hypoplastic anemia. Am. J. Dis. Child. 1938, 56, 464-467
15. Gustavsson P., Geisster E.V., Alter B. The molecular defect in Diamond- Blackfan anemia. Restriction to 1.8 Mb. Natl Genet. 1997: 16: 368
16. Young N.S. Alter B.P. Diamond- Blackfan anemia. In: Young N.S. Alter B.P. (eds) Aplastic Anemia: Aquired and Inherited. WBSaunders.Philadelphia.1994; 361

17. Кравченко С.К., Браун К.Е., Грин С., Янг Н.С., Пивник А.В.- Диагностика В19 парвовирусной инфекции у больных анемиями. Пробл. гематол. и перелив. крови 1996: 2 : 30 -34
18. Лимборская С.А., Лунц М.Г.,Гарькавцева Р.Ф., Идельсон Л.И. Нарушение синтеза глобиновых цепей у больных без признаков талассемии. Гематол. и перелив. крови, 1980, 6, 40 – 44 ; Лимборская С.А., Гарькавцева Р.Ф., Пивник А.В., Идельсон Л.И. Синтез глобиновых цепей у больных с низким содержанием ретикулоцитов в периферической крови. Гематол. и трансфузиол. 1984, 6, 33 37
19. Дмитриева М.Г.,Зыбунова Е.Е., Валова Г.М., Кравченко С.К., Пивник А.В. Внутриэритроцитарный креатин – показатель состояния эритропоэза у больных. парциальной красноклеточной аплазией. Гематол. и трансфузиол. 2003; 5 : 18 – 21
20. Gluckman E., Esperou H., Devergie A. et al.Pediatric bone marrow transplantation for leukemia and aplastic anemia: report of 222 cases transplanted in a single center. Nouv. Rev.Fran. d’Hematol. 1989: 31: 111
21. Crosby W.H., Rappoport H Reticulocytopenia in autoimmune hemolytic anemia Blood, 1956, 11, 929 – 936
22. Eisemann G., Dameshek W. Splenectomy for “ pure red-cell” hypo plastic (aregenerative) anemia associated with autoimmune hemolytic disease: report of a case N.Engl. J.Med., 1954,251, 1044-8
23. Krantz S.B., Kao V. Studies on red cell Aplasia. I. Demonstration of a plasma inhibitor to heme synthesis and an antibody to erythroblast nuclei. Proc. Natl. Acad. Sci. USA,1967, 58, 493-500
24. Means R.T., Dessypris Emm.N., Krantz S.B. Treatment of refractory pure red cell Aplasia with cyclosporine A: disappearance of a inhibitor associated with clinical response. Brit.J.Haematol., 1991, 78. 114-119
25. Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Лорие Ю.Ю., Харазишвили Д.В., Шкловский – Корди Д.Е. «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы. Тер. архив 2001, 7 : 9-13
26. Никитин Е.А., Доронин В.А., Кравченко С.К., Рыжко В.В, Лорие Ю.Ю., Криволапов М.А., Судариков А.Б., Пивник А.В. Варианты клинического течения Т- клеточного лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов. Тер. архив 2001, 7 : 40-47
27. Сидорова Т.В. Определение клональности Т-клеточных опухолей Автореф. дисс канд. мед. наук. Москва, 2004
28. Matraz A und Priezel A. Uber einige Gewachse des Thymus. Beitr.path. Anot. 1928, 80: 270 – 306 ( Aug.1)
29. Идельсон Л.И., Пивник А.В., Кулькова Ц.А., Оксер Э.С., Багрова И.Н. Веретеночлеточная тимома в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией костного мозга. Клин. мед. 1975, 3: 136-139
30. Пивник А.В. Аутоиммунные депрессии красного ростка кроветворения: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дисс. докт. мед наук. Москва. 1997
31. Ягужинская О.Е., Пивник А.В., Февралева И.С, Судариков А.Б, Лисовина Ю.С., Логинова И.В., Шитарева И.В. Диагностика инфекции парвовирусом В19 у гематологических больных в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией. Тер. архив 2001, 8 : 50 – 56