

Аутоиммунные заболевания у детей с приобретенной апластической анемией

О.В. Горонкова¹, И.И. Калинина¹, Т.Ю. Салимова¹, Е.В. Сунцова¹, У.Н. Петрова¹,
Д.Д. Байдильдина¹, М.А. Масчан^{1,2}, Г.А. Новичкова^{1,2}, А.А. Масчан^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Сочетание апластической анемии (АА) с другими аутоиммунными заболеваниями (АЗ) встречается редко и до конца не изучено. Проведен анализ литературы, представлены собственные данные о частоте встречаемости и исходах АЗ в сочетании с АА и результаты лечения сопутствующих АЗ в ретроспективном одноцентровом исследовании 370 пациентов с АА, которые находились в РДКБ и НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в 1996–2014 годах и получали иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (296) или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (74) с медианой периода наблюдения 7 лет (0,5–18 лет). Клинические проявления АЗ наблюдались у 10 из 370 (2,7%) пациентов. Возраст на момент диагностики АА был сходным у пациентов с АЗ и без него (медиана – 10,9 и 10 лет соответственно; $p > 0,05$). У 3 пациентов, которым диагноз АЗ был установлен до начала лечения АА, ответ на антилимфоцитарный глобулин был достигнут со стороны АА (у 2 из 3 пациентов), но не достигнут со стороны АЗ (0 из 3). У 7 пациентов с дебютом АЗ после терапии первой линии по поводу АА медиана времени до развития АЗ составила 6 мес. (2 мес.–13,4 года). Ответ АА на антилимфоцитарный глобулин был достигнут у всех пациентов (7 из 7), однако лечение АЗ оказалось успешным лишь у 43% (3 из 7). Сочетание АА и АЗ у детей наблюдается очень редко. В большинстве случаев ИСТ была эффективна в отношении АА, однако не влияла на исход сопутствующего АЗ.

Ключевые слова: апластическая анемия, аутоиммунные заболевания, иммуносупрессивная терапия, дети.

Контактная информация:

Горонкова Ольга Владимировна, врач-гематолог, старший научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных заболеваний НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 5527
E-mail: goronkova@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-23-28

Autoimmune diseases in children with acquired aplastic anemia

O.V. Goronkova¹, I.I. Kalinina¹, T.Yu. Salimova¹, E.V. Suntsova¹, U.N. Petrova¹,
D.D. Baydildina¹, M.A. Maschan^{1,2}, G.A. Novichkova^{1,2}, A.A. Maschan^{1,2}

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Department of Hematology, Oncology and Radiotherapy Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The association of aplastic anemia (AA) with other autoimmune diseases (AID) is rarely described and so far not systematically evaluated. We have analysed the literature data and present our own experience. We assessed the incidence and the outcome of concomitant AID in a retrospective, single-center study of 370 patients with AA treated between 1996 and 2014 with either immunosuppression (296) or hematopoietic stem cell transplantation (74) and a median follow-up time of 7 years (0.5–18). Results: Clinically manifest AID were observed in 10 out of 370 (2.7%) patients. Age at diagnosis of AA was similar in patients without AID compared to patients with AID (median, 10.9 versus 10 years; $p > 0.05$). In 3 patients where the diagnosis of AID was done before AA therapy, response to antithymocyte globulin was good for AA (2 out of 3) but not for AID (0 out of 3). In 7 patients in which AID occurred after first-line therapy, the median time to the AID was 6 months (range 2 months–13.4 years). Response to antithymocyte globulin was good for AA (7 out of 7), but treatment of AID was successful in 43% (3 out of 7) patients. Conclusions: The association of AA with AID in children is very rare. Most cases of AA in association with AID benefitted from IST, but IST was not influence to outcome of concomitant AID.

Key words: aplastic anemia, autoimmune diseases, immunosuppressive therapy, children.

Correspondence:

Olga V. Goronkova, MD, Department of hematopoiesis depressions, myeloid leukemias, rare and inherited diseases, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 5527
E-mail: goronkova@yandex.ru

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) – исключительно редкое заболевание (в европейской популяции – 1–2 на 1 млн жителей в год), которое характеризуется панцитопенией в сочетании с резко сниженной клеточностью костного мозга. По современным представлениям, ПАА – это аутоиммунный синдром, опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами, вероятно, специфичными в отношении гемопоэтических стволовых клеток [1, 2].

При этом, в отличие от «классических» аутоиммунных заболеваний (АЗ), при ПАА восстановления гемопоэза невозможно достичь с помощью стандартных препаратов, направленных на хроническое подавление синтеза аутоантител, – глюкокортикоидов, ритуксимаба, антиметаболитов и антицитокиновых препаратов. Напротив, стойкое восстановление или значительное улучшение гемопоэза у пациентов, которым не может быть проведена аллогенная ТГСК

(алло-ТГСК), с высокой вероятностью достигается с помощью короткого курса антитимоцитарного глобулина (АТГ) и «поддерживающей терапии» циклоспирином А (ЦсА) [3, 4].

Сочетание ПАА с классическими АЗ встречается довольно редко: у взрослых описаны клинические случаи сочетания АА с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, аутоиммунным тиреоидитом [5, 6]. У детей такое сочетание встречается еще реже, в литературе описаны лишь единичные клинические случаи сочетания АА с целиакией [7–9].

В 2010 году S. Cesaro и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования Европейской группы по ТГСК (EBMT) по встречаемости и течению предшествовавших АЗ у пациентов с ПАА [10]. При анализе 1251 пациента из 18 европейских центров у 50 (22 – мужчины и 28 – женщины) выявлено сочетание ПАА и АЗ, что составляет 4%. Медиана возраста на момент диагностики АЗ – 46 лет, а на момент диагностики АА – 51 год. Информация о лечении ПАА была доступна у 49 пациентов: 38 из них получали только иммуносупрессивную терапию (ИСТ); 8 пациентам выполнена ТГСК. При медиане наблюдения 3,19 года были живы 32 из 50 пациентов, включая 7 из 8 пациентов, получивших ТГСК. Только 6 из 32 пациентов на момент последнего контакта продолжали получать ИСТ по поводу АА. Таким образом, результаты как трансплантации, так и ИСТ не отличались от таковых у пациентов без предшествующих АЗ, а влияние ИСТ на течение самих АЗ не могло быть оценено в связи с отсутствием данных.

В 2009 году в журнале «*Annals of hematology*» были опубликованы результаты одноцентрового исследования, в которое было включено 243 пациента с ПАА за период с 1974 по 2006 год. Из них у 24 пациентов на протяжении их жизни наблюдалось еще и АЗ [11].

В качестве терапии первой линии пациенты в возрасте до 40 лет с ПАА получали алло-ТГСК от идентичного донора при его наличии, все остальные – АТГ и ЦсА. Спленэктомия проводилась пациентам при отсутствии ответа на курс АТГ (ответ оценивали через 3 мес.) или при развитии рецидива заболевания. Восемью пациентам из группы сочетания ПАА и АЗ была выполнена спленэктомия, двум – в связи с идиопатической тромбоцитопенией.

Таким образом, у 24 пациентов (10% от всей группы) на протяжении их жизни, помимо ПАА, развилось АЗ. Медиана возраста пациентов в группе ПАА составила 20 лет (от 1 до 80 лет), а в группе с АЗ/ПАА – 52 года (от 9 до 75 лет) ($p = 0,001$). Диагноз сопутствующих АЗ устанавливали в соответствии с международными диагностическими критериями [12–18]. У 13 пациентов АЗ развилось до начала АА, а у

11 – после проведения терапии по поводу ПАА. У 4 пациентов было отмечено более одного АЗ. У двоих из этих 4 пациентов одно АЗ предшествовало развитию аплазии кроветворения, а второе и даже третье развилось уже после проведения курса комбинированной ИСТ.

Всего у 24 больных было зарегистрировано 16 различных видов и 30 «эпизодов» АЗ. Наиболее часто наблюдались аутоиммунный гастрит и аутоиммунный тиреоидит (каждый – у 6 пациентов); также были представлены сахарный диабет 1-го типа, эозинофильный фасциит, хронический ювенильный полиартрит, псориаз, синдром Шегрена, иммунная тромбоцитопения, системный васкулит, язвенный колит и синдром Гийена–Барре. Из 24 пациентов только четверо были младше 18 лет; у одного ребенка АЗ предшествовало развитию аплазии, у трех детей развилось после терапии АТГ.

Медиана интервала от момента возникновения АЗ до развития ПАА составила 40 мес. (от 0 до 259 мес.), 10 из 13 пациентов получали специфическую терапию АЗ. У одного больного с синдромом Гийена–Барре к моменту развития ПАА уже была достигнута ремиссия. После проведения лечения АТГ у двух больных получена ремиссия их АЗ, а у 10 течение АЗ оставалось без изменений. Вероятность ответа ПАА на ИСТ не отличалась от группы ПАА без АЗ.

Из 57 пациентов, которые в качестве первой линии терапии получили ТГСК, у двоих отмечено развитие АЗ. У одного больного через 9 мес. после ТГСК развилась идиопатическая тромбоцитопения, потребовавшая проведения спленэктомии, а у второго больного после неудачи ТГСК и восстановления собственного гемопоэза через 21 мес. развился диффузный токсический зоб, потребовавший проведения радиоiodтерапии.

Таким образом, очевидно, что наличие АЗ до дебюта АА не оказывает влияния на эффективность патогенетической терапии, будь то ТГСК или ИСТ. В то же время имеющиеся данные не позволяют сделать однозначных выводов ни о том, встречаются ли АЗ чаще у пациентов с АА, ни о влиянии специфической терапии АА на течение и исход АЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 370 детей с ПАА, госпитализированных в Российскую детскую клиническую больницу Минздрава России (1996–2011 годы) и НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (с января 2012 по сентябрь 2014 года), зарегистрированных в базе данных отделения детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Диагноз «АА» и степень тяжести определяли соглас-

Таблица 1

Сравнительная характеристика всех пациентов с приобретенной апластической анемией и пациентов с сочетанием приобретенной апластической анемии и аутоиммунного заболевания

Показатель	Все пациенты с ПАА	Пациенты с ПАА + АЗ
Число пациентов	370	10
Медиана возраста, годы	10,9 (0,9–18,9)	10 (3–15)
Медиана наблюдения, годы	6,7 (0,5–18)	7,2 (1,5–18)
Девочки : мальчики	174 : 206	5 : 5
Сверхтяжелая ПАА	239	7
Тяжелая ПАА	115	3
Нетяжелая ПАА	16	0
АТГ + ЦсА	285	8
Моно ЦсА	11	0
ТГСК	74	2
Терапия второй линии	142	5
Постгепатитная ПАА	56 (15%)	1 (10%)
Гематологический ответ (ПО + ЧО)	312 (84%)	8
Живы, %	310 (84%)	10

Примечание: ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ПАА – приобретенная апластическая анемия; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; АЗ – аутоиммунное заболевание; АТГ – антицитотоксический глобулин; ЦсА – циклоспорин А.

Таблица 2

Характеристики пациентов с сочетанием приобретенной апластической анемии и аутоиммунного заболевания

№	Аутоиммунное заболевание	Интервал ПАА–АЗ, мес.	Терапия ПАА	Терапия АЗ	Исход ПАА	Исход АЗ
1	АИМ тиреозит	12 до ПАА	Моно ЦсА	L-тироксин	ПО	Сохраняется
2	Псориаз	60 до ПАА	АТГ + ЦсА № 2, алемтузумаб	Нет	ЧО	Улучшение
3	Инсулинзависимый диабет 1-го типа	6 до ПАА	АТГ + ЦсА № 2, алло-ТГСК	Инсулин	ПО	Сохраняется
4	Алопеция	17 после АТГ	АТГ + ЦсА	Местная	ПО	Сохраняется
5	АИМ тиреозит	161 после АТГ	АТГ + ЦсА	Нет	ПО	Сохраняется
6	АИМ гемолитическая анемия	2 после АТГ	АТГ + ЦсА	ГКС, ВВИГ, ритуксимаб (Мабтера)	ПО	Ремиссия
7	Ювенильный ревматоидный артрит	5 после АТГ	АТГ + ЦсА	НПВС, инфликсимаб, лефлуномид	ПО	Сохраняется
8	АИМ гемолитическая анемия	6 после АТГ	АТГ + ЦсА № 2, ТГСК	ВВИГ	ПО	Ремиссия
9	Алопеция	6 после АТГ 1	АТГ + ЦсА № 2	Местная	ЧО	Сохраняется
10	Гломерулонефрит (с нефротическим синдромом)	18 после ТГСК	Алло-ТГСК	ГКС	ПО	Ремиссия

Примечание: АИМ – аутоиммунный; ПАА – приобретенная апластическая анемия; АТГ – антицитотоксический глобулин; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; АЗ – аутоиммунное заболевание; ЦсА – циклоспорин А; ГКС – глюкокортикостероиды; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ЧО – частичный ответ; ПО – полный ответ.

но международной классификации *Camitta* [19]. Соотношение по полу, медиана возраста и наблюдения, а также степень тяжести ПАА на момент установления диагноза представлены в *таблице 1*.

В качестве терапии первой линии 74 пациентам была выполнена алло-ТГСК, 285 пациентов получили курс ИСТ (АТГ и ЦсА) и 11 пациентов – монотерапию ЦсА. Спленэктомия не выполнялась ни одному больному.

Терапию второй линии получили 142 пациента, у которых отсутствовал ответ на первый курс ИСТ либо был зарегистрирован рецидив заболевания. В качестве терапии второй линии большинство пациентов (127 из 139) получили повторный курс АТГ + ЦсА, два пациента – алемтузумаб, один пациент – флударабин.

Группу сочетания ПАА с АЗ составили 10 (2,7%) человек; общие характеристики пациентов данной группы представлены в *таблице 2*. Диагноз сопутствующего АЗ был установлен в соответствии с международными диагностическими критериями [14–17].

Наиболее часто наблюдались аутоиммунная гемолитическая анемия (2 пациента), аутоиммунный тиреозит (2 пациента) и алопеция (2 пациента).

У 3 пациентов АЗ предшествовало развитию ПАА (*таблица 2*). Медиана интервала от момента возникновения АЗ до развития ПАА составила 12 мес. (6–60 мес.). У одной пациентки аутоиммунный тиреозит сохранялся, несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии ПАА и достижение полного

гематологического ответа. У другого пациента отмечено улучшение течения псориаза после проведения двух курсов иммуносупрессивной терапии АТГ+ЦсА, однако ответа со стороны показателей гемопоэза не было; частичный ответ (ЧО) был получен только после проведения терапии алемтузумабом. У третьей пациентки с инсулинзависимым сахарным диабетом 1-го типа после проведения двух курсов АТГ+ЦсА и алло-ТГСК от неродственного донора был достигнут полный ответ (ПО) со стороны ПАА, однако диабет 1-го типа сохраняется. Таким образом, у двух из трех пациентов после проведения 1–3 курсов ИСТ и ТГСК достигнут гематологический ответ со стороны ПАА, однако ремиссия со стороны АЗ не достигнута.

У 7 пациентов различные АЗ развились уже после проведения АТГ и потребовали назначения специфической терапии у 6 больных. Медиана времени от дебюта ПАА до развития АЗ составила 6 мес. (от 2 до 161 мес.). У этих пациентов на данный момент зарегистрирован гематологический ответ на терапию ПАА: у 6 пациентов – ПО, у одного – ЧО. Варианты терапии ПАА и АЗ у этих пациентов представлены в таблице 2. Ремиссия АЗ получена у двух пациентов с АИГА – у пациентки № 6 после терапии преднизолоном, внутривенным иммуноглобулином и ритуксимабом (Мабтера, Roche, Швейцария) и у пациентки № 8 после терапии ВВИГ. У пациентки № 10 через 18 мес. после проведения алло-ТГСК развился гломеруло-нефрит с классическим нефротическим синдромом, была проведена терапия преднизолоном с полным эффектом. У остальных 4 пациентов признаки АЗ сохраняются при медиане последующего наблюдения 7,2 года (от 1,5–18 лет).

Частота гематологического ответа на терапию по поводу ПАА (ПО+ЧО) в группе сочетания ПАА и АЗ составила 80% (8 из 10 пациентов), тогда как в общей группе ПАА без сопутствующего АЗ она составила 84% (304 из 360).

В группе сочетания ПАА и АЗ все 10 пациентов в настоящее время живы. В общей группе всех пациентов живы 310 (84%) пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют о том, что у пациентов с АА частота развития сопутствующих АЗ достаточно высока (по разным данным, от 10 до 25% и выше) и увеличивается с возрастом пациента на момент развития АА [11]. Так, более чем у 25% пациентов с АА, у которых диагноз был установлен в возрасте старше 50 лет, отмечено сопутствующее АЗ. В исследовании A. Stalder и соавт. частота сопутствующего АЗ составила около 10% (у 24 из 243 пациентов) при медиане возраста 20 лет (от 1 до 80 лет), а согласно нашим данным, у детей с АА (медиана воз-

раста – 10,9 года) она составляет 2,7% (у 10 из 370), что также косвенно свидетельствует об увеличении частоты сопутствующих АЗ с возрастом пациентов на момент дебюта АА. Частота достижения ответа АА на АТГ у пациентов с АЗ и без него оказалась сходной, однако ответ АЗ на АТГ был неудовлетворительным ([10, 11] и собственные данные).

Аутоиммунные заболевания, развивающиеся у пациентов с АА, имели некоторые отличия от таковых в общей популяции. Так, по сравнению с общей популяцией, в которой АЗ чаще встречаются у женщин [20], в описанном выше исследовании АЗ чаще наблюдались у мужчин – у 15 из 24 (62%), а по нашим данным, АЗ встречались у девочек и мальчиков с одинаковой частотой (5 : 5).

Основными сопутствующими АЗ у взрослых были аутоиммунный гастрит и тиреоидит. У детей в нашем исследовании чаще наблюдались аутоиммунная гемолитическая анемия, алопеция и аутоиммунный тиреоидит.

Принимая во внимание достаточно частое сочетание АА и АЗ, возникает вопрос: случайно ли это сочетание, и предположение о возможном наличии общих патофизиологических механизмов.

Известно, что приобретенная АА – это аутоиммунное нарушение, основная роль в патогенезе которого принадлежит Т-клеточным иммунным механизмам [5, 6, 21, 22]. У отдельных пациентов иногда удается установить связь аномального иммунного ответа с вирусной инфекцией либо с лекарственным или химическим воздействием, однако в большинстве случаев ПАА триггер для этой аутоиммунной реакции остается неизвестным. Еще меньше данных существует о механизмах, участвующих в развитии АЗ в сочетании с ПАА.

Что касается постгепатитной АА, большинство авторов склоняется к первичному вирусному поражению печени с последующим нарушением иммунной регуляции, приводящей к поражению костного мозга [23], хотя «чистый» иммунный генез гепатита также обсуждается [24].

В развитии как ПАА, так и АЗ принимают участие механизмы, опосредованные Т-клетками, однако существуют аргументы в пользу различных механизмов развития этих заболеваний: отсутствие ответа АЗ у пациентов, ответивших на иммуносупрессивную терапию ПАА, а также тот факт, что ПАА – Т-клеточно-опосредованное АЗ, тогда как в развитии большинства сопутствующих АЗ участвуют антитела.

Роль гуморального иммунитета при ПАА до сих пор не ясна, и участвующие в аутоиммунном процессе аутоантигены и клетки-мишени точно не установлены. С целью выявления аутоантигенов и клеток-мишеней, участвующих в аутоиммунном процессе при ПАА, М. Goto и соавт. провели иссле-

дование, в котором изучали наличие аутоантител и потенциальные клетки-мишени у 23 пациентов с ПАА; в группу контроля вошли пациенты с миелодиспластическим синдромом (МДС), ревматоидным артритом (РА) и здоровые добровольцы. В качестве мишеней использовали клеточные линии K562 (гемопозитические клетки) и hTS-5 (стромальные клетки костного мозга) [25]. Было продемонстрировано, что аутоантитела, выявляемые при ПАА, направлены преимущественно против гемопозитических (43,5%), а не стромальных клеток (21,7%). При этом в группах контроля повышенной частоты выявления аутоантител к антигенам гемопозитических стволовых клеток не выявлено. Авторы предполагают, что при ПАА мишенью иммунной атаки являются гемопозитические клетки; более высокие титры IgG-аутоантител имеют корреляцию с более высокой частотой ответа на ИСТ и могут использоваться в качестве прогностического фактора результатов ИСТ. Кроме того, наличие аутоантител можно использовать для дифференциальной диагностики ПАА, обусловленной иммунной патологией, и синдромов недостаточности костного мозга в результате других заболеваний, например, МДС или РА.

Что касается развития АЗ после проведения алло-ТГСК, то механизм их развития отличается от такового при сочетании АЗ с ПАА. После алло-ТГСК значительно повышена частота поздних вторичных аутоиммунных феноменов, являющихся возможными последствиями aberrантного и неполного восстановления иммунитета и нарушения тонкой регуляции между его звеньями [26].

ВЫВОДЫ

Медицинская литература, посвященная АЗ у пациентов с ПАА, крайне скудна и ограничена ретроспективными исследованиями [10, 11]. Наши собственные данные также получены в результате ретроспективного анализа, проведенного в одном

центре, с медианой периода последующего наблюдения более 7 лет. Одноцентровый характер исследования – это скорее достоинство, поскольку все пациенты получали одинаковое специфическое и сопроводительное лечение, их последующее наблюдение было регулярным и длительным. Интересно, что в исследуемой нами популяции пациентов выявлено по два случая АИГА и алопеции, которые не были описаны в двух вышеупомянутых исследованиях. В целом складывается впечатление, что частота клинически значимых аутоиммунных синдромов у детей с ПАА не повышена или повышена незначительно по сравнению с детьми, не страдающими ПАА.

В отношении ответа на ИСТ мы отмечаем точно такую же закономерность, как *A. Stalder* и соавт.: анамнез АЗ не влияет на вероятность достижения гематологического ответа на комбинированную иммуносупрессивную терапию АТГ и ЦсА, однако сами АЗ не отвечают на такую иммуносупрессию. Различия в вероятности терапевтического ответа на иммуносупрессивную терапию АТГ при АЗ и ПАА может свидетельствовать о различных, независимых иммунных механизмах, лежащих в основе этих заболеваний, при этом одно из заболеваний (ПАА или АЗ) или его терапия могут быть триггерами для развития вторичной иммунной дисрегуляции и развития второго заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.В. Горонкова <http://orcid.org/0000-0001-8571-5395>
Е.В. Сунцова <http://orcid.org/0000-0001-8404-1800>
Г.А. Новичкова <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
И.И. Калинина <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
У.Н. Петрова <http://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
Т.Ю. Салимова <http://orcid.org/0000-0002-2958-1705>
А.А. Масчан <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Zeng W., Nakao S., Takamatsu H., Yachie A., Takami A., Kondo Y., Sugimori N., et al. Characterization of T-cell repertoire of the bone marrow in immune-mediated aplastic anemia: evidence for the involvement of antigen-driven T-cell response in cyclosporine-dependent aplastic anemia. *Blood* 1999 May 1; 93 (9): 3008–16.
2. Melenhorst J.J., van Krieken J.H., Dreef E., Landegent J.E., Willemze R., Fibbe W.E. T-cells selectively infiltrate bone marrow areas with residual haemopoiesis of patients with acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1997; 99 (3): 517–9.
3. Bacigalupo A., Bruno B., Saracco P., Di Bona E., Locasciulli A., Locatelli F., Gabbas A., et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO)*. *Blood* 2000 Mar 15; 95 (6):1931–4.
4. Tichelli A., Schrezenmeier H., Socié G., Marsh J., Bacigalupo A., Dührsen U., Franzke A., et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF:

- a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2011 Apr 28; 117 (17): 4434–41.
5. Ahmad S.Q., Khan O., Zafar S.I., Zafar S.N. A case of systemic lupus erythematosus with aplastic anaemia. *The Journal of the Pakistan Medical Association* 2011; 61 (8): 817–9.
 6. de Oliveira L.R., Ferreira T.C., Neves Fde F., Meneses A.C. Aplastic anemia associated to systemic lupus erythematosus in an AIDS patient: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013; 35 (5): 366–8.
 7. Badyal R.K., Sachdeva M.U., Varma N., Thapa B.R. A rare association of celiac disease and aplastic anemia: case report of a child and review of literature. *Pediatr Dev Pathol* 2014; 17 (6): 470–3.
 8. Maheshwari A., Nirupam N., Aneja S., Meena R., Chandra J., Kumar P. Association of celiac disease with aplastic anemia. *Indian J Pediatr* 2012; 79(10): 1372–3.
 9. Grey-Davies E., Hows J.M., Marsh J.C. Aplastic anaemia in association with coeliac disease: a series of three cases. *Br J Haematol* 2008; 143 (2): 258–60.
 10. Cesaro S., Marsh J., Tridello G., Rovò A, Maury S., Montante B. et al. Retrospective survey on the prevalence and outcome of prior autoimmune diseases in patients with aplastic anemia reported to the registry of the European group for blood and marrow transplantation. *Acta Haematol* 2010; 124 (1): 19–22.
 11. Stalder M.P., Rovo A., Halter J., Heim D., Silzle T., et al. Aplastic anemia and concomitant autoimmune diseases. *Annals of hematology* 2009; 88 (7): 659–65.
 12. Strickland R.G., Mackay I.R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973; 18: 426–40.
 13. Albers J.W., Kelly J.J. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1989; 12: 435–51.
 14. Boin F., Hummers L.K. Scleroderma-like fibrosing disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 199–220.
 15. Dayan C.M., Daniels G.H. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99–107.
 16. Hochberg M.C. Classification criteria for childhood arthritic diseases. *J Rheumatol* 1995; 22: 1445–6.
 17. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44: S3–S11.
 18. Nikolaus S., Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670–89.
 19. Camitta B.M., Thomas E.D., Nathan D.G., Santos G., et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; 48: 63–70.
 20. Eaton W.W., Rose N.R., Kalaydjian A., Pedersen M.G., Mortensen P.B. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007; 29: 1–9.
 21. Young N.S. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 1: 72–7.
 22. Risitano A.M. Immunosuppressive therapies in the management of immune-mediated marrow failures in adults: where we stand and where we are going. *British Journal of haematology* 2011 Jan; 152 (2): 127–40.
 23. Lu J., Basu A., Melenhorst J.J., Young N.S., Brown K.E. Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia. *Blood* 2004; 103: 4588–93.
 24. Brown K.E., Tisdale J., Barrett A.J., Dunbar C.E., Young N.S. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1059–64.
 25. Goto M., Kuribayashi K., Takahashi Y., Kondoh T., Tanaka M., Kobayashi D., Watanabe N., et al. Identification of autoantibodies expressed in acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 160 (3): 359–62.
 26. Trendelenburg M., Gregor M., Pasweg J., Tichelli A. Altered immunity syndrome, a distinct entity in long-term bone marrow transplantation survivors. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1175–6.