Клиническая онкогематология. 2020;13(4):406–10

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Clinical oncohematology. 2020;13(4):406–10

ONCO clinical HEMATOLOGY

NON-NEOPLASTIC HEMATOLOGICAL DISEASES

Успешный опыт лечения апластической анемии в Кыргызской Республике

С.М. Маматов, Э.М. Садабаев, О.А. Джакыпбаев, М.О. Эралиева

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, ул. Ахунбаева, д. 92, Бишкек, Кыргызская Республика, 720020

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка результатов комбинированной иммуносупрессивной терапии у пациентов с тяжелой формой апластической анемии (АА), отражающих первый опыт использования антитимоцитарного глобулина и циклоспорина А в Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Материалы и методы. В исследование включено 24 пациента с АА (14 мужчин и 10 женщин) в возрасте 18–70 лет. Все пациенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию в отделении гематологии Национального центра онкологии и гематологии МЗ Кыргызской Республики (г. Бишкек).

Результаты. В начальные сроки иммуносупрессивной терапии АА эффект наблюдался у 15 (62,5 %) из 24 больных, у 9 (37,5 %) — отсутствовал. Через 12 мес. от начала комбинированной иммуносупрессивной терапии эффект отмечался у 18 (75 %) больных и отсутствовал — у 6 (25 %). Результаты комбинированной иммуносупрессивной терапии в нашем исследовании не зависели от возраста пациентов и тяжести заболевания.

Заключение. Первый опыт применения комбинированной иммуносупрессивной терапии у больных с тяжелой формой АА оказался весьма успешным в плане ее эффективности. Выбор иммуносупрессивной терапии должен стоять на первом месте при отсутствии возможности выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от родственного донора. Комбинированная иммуносупрессивная терапия, начатая непосредственно после постановки диагноза АА, позволяет надеяться на достижение стабильной ремиссии и независимости от трансфузий компонентов крови (эритроцитов, тромбоцитов).

Ключевые слова: апластическая анемия, комбинированная иммуносупрессивная терапия, антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А.

Получено: 15 мая 2020 г.
Принято в печать: 3 сентября 2020 г.

Successful Treatment of Aplastic Anemia in the Kyrgyz Republic

SM Mamatov, EM Sadabaev, OA Dzhakypbaev, MO Eralieva

IK Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92 Akhunbaev str., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720020

ABSTRACT

Aim. To assess the outcomes of combined immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anemia (AA) reflecting the first experience with the use of antithymocyte globulin and cyclosporine A at the National Center of Oncology and Hematology of Kyrgyz Republic Ministry of Health.

Materials & Methods. The trial included 24 AA patients (14 men and 10 women) aged 18–70 years. All patients received combined immunosuppressive therapy at the Hematology Department of the National Center of Oncology and Hematology of Kyrgyz Republic Ministry of Health (Bishkek).

Results. Initially the effect of immunosuppressive therapy was observed in 15 (62.5 %) out of 24 AA patients, 9 (37.5 %) patients did not respond to it. In 12 months after the start of combined immunosuppressive therapy the effect of it was reported in 18 (75 %) patients, 6 (25 %) patients showed no effect. The outcomes of combined immunosuppressive therapy in our study were independent of the age of patients and severity of the disease.

Conclusion. The first experience with the use of combined immunosuppressive therapy in patients with severe AA proved to be highly successful in terms of its efficacy. Immunosuppressive therapy comes first when allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a relative donor is not possible. Combined immunosuppressive therapy started immediately after AA diagnosis gives hope for achieving stable remission and blood components (erythrocytes, thrombocytes) transfusion independence.

Keywords: aplastic anemia, combined immunosuppressive therapy, antithymocyte globulin, cyclosporine A.

Received: May 15, 2020
Accepted: September 3, 2020

© 2020 практическая медицина

Для переписки: Сагынали Мурзаевич Маматов,
ул. Ахунбаева, д. 92, Бишкек, Кыргызская Республика, 720020;
тел.: 996(555)48-00-77; e-mail: s.480077@mail.ru

Для цитирования: Маматов С.М., Садабаев Э.М., Джакыпбаев О.А., Эралиева М.О. Успешный опыт лечения апластической анемии в Кыргызской Республике. Клиническая онкогематология. 2020;13(4):406–10.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-406-410

For correspondence: Sagynali Murzaevich Mamatov,
92 Akhunbaev str., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720020;
Tel.: 996(555)48-00-77; e-mail: s.480077@mail.ru

For citation: Mamatov SM, Sadabaev EM, Dzhakypbaev OA, Eralieva MO. Successful Treatment of Aplastic Anemia in the Kyrgyz Republic. Clinical oncohematology. 2020;13(4):406–10. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-406-410

ВВЕДЕНИЕ

Приобретенная апластическая анемия (АА) — редкое неопухолевое заболевание системы крови и, при тяжелой форме, потенциально фатальное. Характеризуется гипоклеточным костным мозгом и панцитопенией в периферической крови. Основным патофизиологическим механизмом развития аплазии костного мозга является разрушение или снижение пролиферативной активности гемопоэтических стволовых клеток индуцированными олигоклональными Т-лимфоцитами [1].

Наблюдается двухфазное возрастное распределение заболеваемости с пиками в 15–30 и старше 60 лет. Заболеваемость в Азии в 2–3 раза выше, чем в западных странах, где заболеваемость АА составляет 2 случая на 1 млн населения в год [2].

Определенное место в лечении АА занимает трансплантация аллогенного костного мозга (аллоТКМ). Наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — ситуация, при которой аллоТКМ может рассматриваться как терапия выбора в первой линии. Ограниченное применение аллоТКМ связано чаще с отсутствием доноров костного мозга у большинства больных. Тем не менее ТКМ в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения у молодых больных с тяжелой АА, имеющих гистосовместимого родственного донора костного мозга.

При отсутствии донора костного мозга, что наблюдается у 70 % пациентов АА, интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) выступает в качестве первой линии программного лечения АА [3].

Основными препаратами ИСТ остаются антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А (ЦсА), позволяющие получить стабильные ремиссии у 60–75 % больных АА [4]. Эффективность лечения зависит в первую очередь от своевременной диагностики АА, тяжести заболевания, возраста пациента, сопутствующей патологии и возможности проведения терапии вскоре после постановки диагноза и на более ранних этапах течения АА [5].

В Кыргызской Республике до настоящего времени при АА в основном назначаются глюкокортикостероиды (преднизолон) и выполняется спленэктомия. Это объясняется тем, что ТКМ от родственного донора пока остается сложной региональной проблемой. Что же касается ИСТ, то АТГ и ЦсА для лечения АА были зарегистрированы в Кыргызской Республике только в 2018 г. Однако высокая стоимость препаратов делает их недоступными как для самих пациентов, так и для государства в целом.

В последние годы стало возможным использование этих препаратов при АА в основном за счет средств самих пациентов и их родственников. В результате сегодня мы располагаем собственными данными по комбинированной ИСТ при тяжелой АА.

Цель исследования — оценить результаты комбинированной ИСТ у пациентов с тяжелой формой АА, отражающие первый опыт использования АТГ и ЦсА в Национальном центре онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 24 пациента, получавших комбинированную ИСТ (АТГ и ЦсА). Возраст пациентов колебался от 18 до 70 лет. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Диагноз АА ставили на основании клинических проявлений болезни и данных лабораторных исследований, включавших изучение гемограммы и костного мозга. Сроки от времени постановки диагноза АА до начала ИСТ колебались от 1 до 4 лет. Вариант течения АА устанавливали по общепринятым критериям [6]: у 22 пациентов имела место тяжелая форма АА и у 2 — сверхтяжелая АА.

Комбинированную ИСТ проводили в строгом соответствии с клиническими рекомендациями Е.А. Михайловой и соавт. [7]: 1 курс АТГ и ЦсА. АТГ назначался в дозе 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 ч в 1–5-й день. Суточная доза препарата вводилась в 1200–1600 мл физиологического раствора. Через 2–3 нед. от начала курса АТГ (после

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов с тяжелой апластической анемией

Показатель	Значение
Число больных, *n* (%)	24 (100,0)
Медиана (диапазон) возраста, лет	34 (18–70)
Мужской пол, *n* (%)	14 (58,3)
Женский пол, *n* (%)	10 (41,7)
Тяжелая АА, *n* (%)	22 (91,7)
Сверхтяжелая АА, *n* (%)	2 (8,3)

АА — апластическая анемия.

Таблица 2. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии у пациентов с тяжелой апластической анемией

Критерий эффективности	1-й курс ИСТ		Время развития ответа у больных АА от начала ИСТ					
			3 мес.		6 мес.		12 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полная ремиссия	0	0	1*	4,1	4*	16,6	4*	16,6
Частичная ремиссия	0	0	3*	12,5	7*	29,1	8*	33,3
Клинико-гематологическое улучшение	15	62,5	13*	54,1	7*	29,1	6*	25,0
Отсутствие эффекта	9	37,5	7*	29,1	6*	25,0	6*	25,0

АА — апластическая анемия; ИСТ — иммуносупрессивная терапия.
* $p < 0,05$ по сравнению с 1-м курсом ИСТ.

купирования симптомов сывороточной болезни) присоединяли терапию ЦсА. Стартовая суточная доза ЦсА составляла 10 мг/кг массы тела. Коррекция суточной дозы проводилась с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания ЦсА в сыворотке. Терапия ЦсА у больных АА продолжалась 18–24 мес. (≥ 12 мес. после достижения ремиссии).

Результаты лечения оценивали согласно следующим критериям [7]: ремиссия (полная или частичная) — полная или частичная нормализация показателей гемограммы (гемоглобин более 100 г/л, гранулоциты более 1,5 × 10^9/л, тромбоциты более 100 × 10^9/л) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови; клинико-гематологическое улучшение — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин более 80 г/л, гранулоциты более 0,5 × 10^9/л при тяжелой АА и более 1 × 10^9/л при нетяжелой АА, тромбоциты более 20 × 10^9/л); исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови. В нашем исследовании полная ремиссия фиксировалась только у пациентов с нормальными значениями всех трех показателей гемограммы (гемоглобина, гранулоцитов и тромбоцитов).

Статистический анализ

Статистический анализ данных и математическая обработка проводились с использованием программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0. Использовались методы описательной статистики (среднее, медиана, минимум, максимум, стандартное отклонение, 95%-й доверительный интервал стандартного отклонения) и оценка значимости различий доли в несвязанных и связанных выборках по *t*-критерию с применением вспомогательной переменной Фишера и, при необходимости (доля 0 или 100 %), поправки Йетса. Различие считалось статистически значимым при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашей работе комбинированная ИСТ проводилась 24 пациентам с АА, из них 22 были с тяжелой АА и 2 — со сверхтяжелой АА. До начала ИСТ больные имели 3–18 госпитализаций в лечебные стационары республики. Предшествующая терапия включала в себя преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела, заместительную гемотрансфузионную терапию (эритроцитная масса, тромбоконцентрат, свежезамороженная плазма) для поддержания в периферической крови допустимого минимального уровня гемоглобина (> 80 г/л) и числа тромбоцитов выше критической отметки 20 × 10^9/л. Спленэктомия включенным в настоящее исследование пациентам не выполнялась.

Результаты лечения представлены в табл. 2. Так, первоначальный ответ на 1-й курс ИСТ в виде клинико-гематологического улучшения отмечался у 15 (62,5 %) из 24 пациентов, из них у 1 — со сверхтяжелой АА. Остальные 9 (37,5 %) пациентов на лечение АТГ и ЦсА не ответили.

Через 3 мес. от начала ИСТ первоначальный ответ в виде ремиссии наблюдался уже у 4 (16,6 %) из 24 пациентов, из них полная ремиссия наступила у 1 больного, частичная — у 3. При этом уменьшилось количество пациентов с клинико-гематологическим улучшением и с отсутствием эффекта.

Спустя 6 мес. от начала ИСТ полная ремиссия имела место у 4 (16,6 %) из 24 пациентов, частичная ремиссия — у 7 (29,1 %). Клинико-гематологическое улучшение отмечено у 7 (29,1 %) больных. Не ответили на лечение 6 (25 %) пациентов.

По истечении 12 мес. ИСТ результаты особо не отличались от таковых, достигнутых к 6 мес. лечения. Исключение составили пациенты с частичной ремиссией. Их число увеличилось на 1 пациента.

Анализ характера и времени развития ответа у больных АА, которые положительно отреагировали на лечение, выявил следующие особенности (рис. 1). В первые дни после начала ИСТ (после 1-го курса АТГ) ни у кого из 24 пациентов ремиссии не достигнуто. Через 3 мес. от начала курса ИСТ ремиссии отмечались у 4 (16,6 %) пациентов, через 6 мес. — у 11 (45,8 %) и через 12 мес. — у 12 (50 %). Первоначальный ответ в виде клинико-гематологического улучшения установлен у 15 (62,5 %) пациентов, через 3 мес. — у 13 (54,1 %), через 6 мес. — у 7 (29,1 %) и через 12 мес. — только у 6 (25 %). На ИСТ первоначально не ответили 9 (37,5 %) пациентов, через 3 мес. — 7 (37,5 %), через 6 мес. — 6 (25 %) и через 12 мес. — 6 (25 %). Не ответившим на лечение 6 пациентам назначали 2-й курс АТГ на фоне ЦсА на срок 6 и 12 мес. Ко времени оформления статьи 4 пациентов получают второй 5-дневный курс АТГ на фоне постоянного лечения ЦсА.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Для наглядности приводим пример эффективности ИСТ у пожилого больного К.А.Т., 70 лет, с клиническим диагнозом тяжелой АА. Больной поступил в отделение

гематологии НЦОиГ 4.05.2018 г., где был поставлен диагноз: АА, тяжелая форма. До начала комбинированной ИСТ больной имел 3 госпитализации и каждый раз назначались преднизолон, антибактериальная и гемостатическая терапия, а также трансфузии компонентов крови для поддержания уровня гемоглобина (≥ 80 г/л), гранулоцитов (≥ 0,5 × 10^9/л) и тромбоцитов (≥ 20 × 10^9/л). Комбинированная ИСТ, включавшая АТГ и ЦсА, была назначена пациенту в стационаре нашего центра (4-я госпитализация). Показатели гемограммы в период ИСТ и динамика числа тромбоцитов на протяжении болезни отражены в табл. 3 и на рис. 2.

Таким образом, в нашем исследовании комбинированная ИСТ оказалась эффективной у 18 (75 %) из 24 больных, не ответили на лечение 6 (25 %) пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной ИСТ. Однако следует отметить, что в исследование включено малое число больных, поэтому вполне можно ожидать изменения результатов лечения по мере увеличения сроков и количества наблюдений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из современных методов лечения комбинированная ИСТ (АТГ и ЦсА) выступает в качестве более доступной опции для пациентов с АА, нежели аллоТГСК [8, 9]. В нашей стране при выборе терапии возможность выполнения аллоТКМ не обсуждается из-за отсутствия финансовых ресурсов как у государства, так и у самого пациента.

Эффективность комбинированной ИСТ у больных АА, по данным литературы, достигает 75 % [9]. Согласно исследованию Е.А. Михайловой и соавт., в результате комбинированной ИСТ, включавшей повторные курсы АТГ и длительную терапию ЦсА, эффект отмечался у 85 % больных АА [10]. В нашем исследовании положительный ответ в результате комбинированной ИСТ получен у 83 % больных. Высокий уровень эффективности в нашем исследовании, скорее всего, связан с относительно малой выборкой и небольшим сроком наблюдения. Следовательно, представленный нами высокий уровень эффективности ИСТ, вероятно, будет изменяться по мере включения в исследование новых пациентов и увеличения сроков наблюдения от начала лечения.

В недавнем Кокрановском систематическом обзоре показана 5-летняя выживаемость больных АА, которая варьировала от 47 до 84 % при аллоТКМ и от 45 до 87 % при ИСТ [11]. Нам предстоит изучить отдаленную выживаемость больных в процессе дальнейшего наблюдения. Следует отметить, что в нашей стране общая выживаемость больных АА до последнего времени не превышала 20 % к концу 1-го года наблюдения.

В целом успешное применение АТГ и ЦсА отражает широкий круг проблем, связанных с лечением АА, а также острую необходимость изменения подходов к ведению таких больных в Кыргызской Республике. Можно смело заявить, что комбинированная ИСТ в перспективе займет свое достойное место в лечении АА. Только благодаря широкому внедрению в Кыргызстане комбинированной ИСТ при АА можно будет пе-

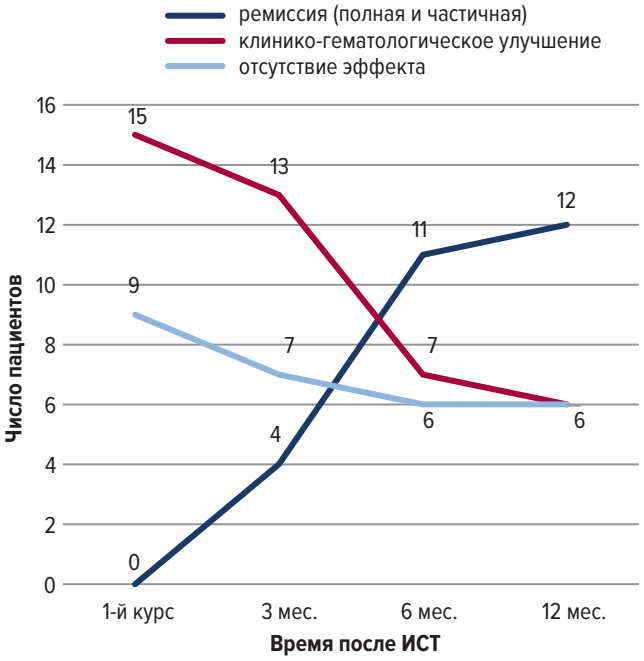

Рис. 1. Анализ характера и времени развития ответа на 1-й курс иммуносупрессивной терапии (ИСТ) у больных тяжелой апластической анемией

Fig. 1. Analysis of character and time of response to the 1st course of immunosuppressive therapy (ИСТ) in patients with severe aplastic anemia

Таблица 3. Показатели гемограммы пациента К.А.Т., 70 лет, в процессе иммуносупрессивной терапии тяжелой апластической анемии

Показатель гемограммы	Срок исследования			
	При поступлении	Через 3 мес. ИСТ	Через 6 мес. ИСТ	Через 12 мес. ИСТ
Гемоглобин, г/л	70	101*	100*	104*
Эритроциты, ×10^{12}/л	2,07	2,44*	3,54*	3,68*
Лейкоциты, ×10^9/л	1,19	3,13*	5,03*	4,94*
Лимфоциты, %	56	40*	42*	38*

ИСТ — иммуносупрессивная терапия.
* $p < 0,01$ по сравнению с показателями при поступлении в клинику.

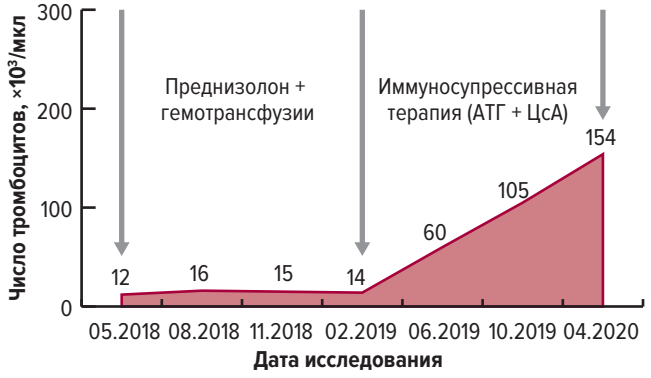

Рис. 2. Число тромбоцитов у пациента К.А.Т., 70 лет, в период каждой госпитализации и их динамика в процессе гормональной и иммуносупрессивной терапии
АТГ — антитимоцитарный глобулин; ЦсА — циклоспорин А.

Fig. 2. Thrombocyte count in patient K.A.T., aged 70 years, during each hospitalization, and its dynamics on hormonal and immunosuppressive therapies
АТГ — antithymocyte globulin; ЦсА — cyclosporine A.

ревести это заболевание из группы серьезных с крайне неблагоприятным прогнозом в группу болезней с высокой вероятностью длительной ремиссии.

Однако следует отметить причины, по которым применение ИСТ не всегда возможно. К ним относятся инфекционные осложнения, которые остаются основной причиной летальных исходов у больных АА, и высокая стоимость препаратов. Последнее обстоятельство делает препараты недоступными для пациентов, а государство до настоящего времени не закупает АТГ и ЦсА на бюджетные средства. В тех случаях, когда невозможно провести ИСТ, на первый план выступает спленэктомия, роль которой нельзя недооценивать [12]. Как основной метод лечения она пока сохраняет свою актуальность в нашей стране по настоящее время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование комбинированной ИСТ у больных АА способствовало раннему достижению ответа на лечение с последующей минимизацией трансфузий компонентов крови и сопроводительной терапии. Успешный первый опыт комбинированной ИСТ у пациентов с тяжелой и сверхтяжелой формами АА, по всей вероятности, может повлиять на закупку дорогостоящих препаратов на бюджетные средства, что позволит в перспективе охватить лечением, соответствующим самым высоким международным стандартам, всех нуждающихся пациентов в Кыргызской Республике.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.М. Маматов.

Сбор и обработка данных: Э.М. Садабаев, М.О. Эралиева, О.А. Джакыпбаев.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Э.М. Садабаев, М.О. Эралиева.

Подготовка рукописи: Э.М. Садабаев, О.А. Джакыпбаев, С.М. Маматов.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Young NS. Aplastic anemia. N Engl J Med. 2018;379(17):1643–56. doi: 10.1056/NEJMra1413485.

2. Montane E, Ibanez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008;93(4):518–23. doi: 10.3324/haematol.12020.

3. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2017;129(11):1428–36. doi: 10.1182/blood-2016-08-693481.

4. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012(1):292–300. doi: 10.1182/asheducation.v2012.1.292.3798310.

5. Feng X, Scheinberg P, Biancotto A, et al. In vivo effects of horse and rabbit antithymocyte globulin in patients with severe aplastic anemia. Haematologica. 2014;99(9):1433–40. doi: 10.3324/haematol.2014.106542.

6. Camitta BM, Rozman C, Marin P, et al. Criteria for severe aplastic anaemia. Lancet. 1988;331(8580):303–4. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90388-1.

7. Михайлова Е.А., Паровичникова Е.Н., Кулагин А.Д. и др. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия). М., 2018. 18 с.

[Mikhailova EA, Parovichnikova EN, Kulagin AD, et al. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu aplasticheskoi anemii (kombinirovannaya immunosupressivnaya terapiya). (Clinical guidelines for aplastic anemia treatment (combined immunosuppressive therapy).) Moscow; 2018. 18 p. (In Russ)]

8. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009;147(1):43–70. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.

9. Scheinberg P, Rios O, Scheinberg P, et al. Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia. Am J Hematol. 2014;89(6):571–4. doi: 10.1002/ajh.23692.

10. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н. и др. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антитимоцитарного глобулина. Гематология и трансфузиология. 2014;59(4):11–8.

[Mikhailova EA, Fidarova ZT, Ustinova EN, et al. Combined immunosuppressive therapy of aplastic anemia: efficacy of repeated courses of antithymocyte globulin. Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(4):11–8. (In Russ)]

11. Peinemann F, Labeit AM. Stem cell transplantation of matched sibling donors compared with immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anaemia: a Cochrane systematic review. BMJ Open. 2014;4(7):e005039. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005039.

12. Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии. Терапевтический архив. 2006;8:52–7.

[Mikhailova EA, Savchenko VG. Splenectomy in programmed therapy of aplastic anemia. Terapevticheskii arkhiv. 2006;8:52–7. (In Russ)]