

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

(лекция)

С. Гайдукова, С. Выдыборец, Н. Глушко¹, Ю. Попович²

Киевская медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шутика,

¹ Ивано-Франковская государственная медицинская академия,

- Ужгородский национальный университет

Апластическая анемия (АА) - тяжелое заболевание кроветворной системы с характерными признаками качественных и количественных изменений клеток гемопоэза и их микроокружения, проявлением чего является наличие панцитопении в периферической крови, гипоклеточности и жировой инфильтрации костного мозга.

Историческая справка. Первое описание клинического случая, который соответствует АА, было представлено Р. Ehrlich в 1889 году. Термин "апластическая анемия" был введен А. Chauffard в 1904 году.

Распространенность. АА встречается довольно редко. Так, в США заболеваемость АА составляет 6 случаев на 1 млн жителей в год, в странах Европы – в среднем 4–5 случаев, а в Швеции – 13. Чаше, чем в других регионах, заболевание встречается на Дальнем Востоке, в Японии, Таиланде. АА страдают лица всех возрастных групп, но наиболее часто заболевают в возрасте 10–25 и около 60 лет.

Этиология, патогенез. Поскольку отмечаются два возрастных пика заболеваемости АА – 10–25 и 60–65 лет, существует мнение о возможной этиологической роли вирусов (в молодом возрасте) и химических веществ (в пожилом). Однако большинство авторов склонно считать АА полиэтиологическим заболеванием. Различия форм АА обусловлены не столько выраженностью клинических проявлений, сколько степенью поражения костно-мозгового кроветворения, особенностями патогенеза и, соответственно, результатами лечения и прогнозом заболевания. Среди существующих форм АА выделяют варианты с известной этиологией и такие, при которых фактор, обусловивший возникновение патологического процесса и развитие АА, остается нераспознанным (их большинство). Вероятную причину развития АА удается выявить приблизительно у 40–50% больных. К возможным этиологическим факторам относят применение некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, сульфаниламиды, препараты золота, нестероидные противовоспалительные, седативные средства, транквилизаторы, цитостатики и т. д.), химические вещества (испарения ртути и кислот, красители, лаки, краски, средства бытовой химии, бензин, бензол и т. д.), физические факторы (ионизирующее излучение, СВЧ-излучение), инфекционные агенты (вирусы гепатита В, С, G, F, ТТ, цитомегаловирус и другие герпесвирусы, ретровирусы, микобактерии туберкулеза и др.), аутоиммунные процессы и заболевания (системная красная волчанка, синдром Шегрена, эозинофильный фасциит и т. д.). В генезе АА определенная роль принадлежит и генетической предрасположенности, хотя эта сторона вопроса

остается малоизученной. Решающее значение в развитии АА, очевидно, принадлежит индивидуальной реактивности организма на разнообразные влияния окружающей среды. В настоящее время обсуждаются три основные концепции, касающиеся возможных механизмов возникновения нарушений костно-мозгового кроветворения при АА: поражение стволовых кроветворных клеток, нарушение иммунологического контроля за процессами гемопоэза (клеточного и гуморального), дефектность гемопоэтического микроокружения.

Функциональная неполноценность кроветворения может проявляться как на уровне стволовой клетки, так и коммитированной клетки-предшественника. В последнем случае процесс носит избирательный характер и чаще всего распространяется только на один из ростков кроветворения, примером чего является парциальная красноклеточная аплазия костного мозга. Вместе с тем следует отметить, что многие из вопросов этиологии и патогенеза АА до сих пор остаются нераскрытыми и требуют дальнейшего изучения.

Анемия Фанкони является одним из вариантов АА, наследуется аутосомно-рецессивно. В настоящее время определено не менее семи ассоциированных с заболеванием генов, продуцирующих факторы, которые участвуют в патогенезе заболевания (A.D. D'Andrea, M. Grompe, 2003; M.D. Tichkoviz, S.V. Hodgson, 2003).

Клиника. Первые клинические проявления АА бывают разнообразными. В дебюте заболевания трудно выделить патогномонические симптомы. В одних случаях АА развивается внезапно и заканчивается летально, в других – имеет место латентное течение, особенно у лиц пожилого возраста. Острое начало АА наблюдается у 12–15% больных. Характерным является стремительное развитие анемии, выраженный геморрагический синдром, часто – наличие лихорадки. Острое начало, как правило, наблюдают у лиц молодого возраста. Чаще всего АА развивается медленно, проявляется постепенно нарастающими признаками анемического и геморрагического синдромов. Такое течение наблюдают у 85% больных.

У больных с АА поводом для первичного обращения к врачу могут быть нарастающая слабость, вялость, бледность, появление одышки и сердцебиения при ходьбе, боли в области сердца как проявление анемии.

ческой гипоксии. Вышеуказанные жалобы имеют 40-72% больных.

Иногда причиной обращения к врачу являются геморрагические проявления различной степени выраженности – носовые, кровотечения из десен, кожные геморрагии (от мелкоочечных до сплошных), меноррагии. Нередко наблюдают гематурию, кровотечения из органов пищеварительного тракта. Геморрагическими проявлениями АА дебютирует у 70-80% больных. У 84% больных при офтальмоскопии выявляются кровоизлияния в сетчатку. Нередко имеет место лихорадка, обусловленная некротическими изменениями слизистых оболочек ротовой полости, органов пищеварительного тракта, нагноением обширных кровоизлияний в органы и ткани.

Анемия Фанкони характеризуется своеобразной клинической картиной, в которой наряду с проявлениями аплазии костного мозга и цитопении имеют место физические дефекты. К ним относятся низкорослость, отставание в развитии, изменение пигментации кожи.

Таким образом, клинические проявления АА, сопровождающиеся изменениями в периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), включают анемический, геморрагический синдромы и синдромы инфекционных осложнений.

Диагностика АА. При типичном клиническом течении АА и характерных клинико-гематологических проявлениях установление диагноза заболевания не вызывает затруднений. Предварительный диагноз АА может быть установлен на основе использования общедоступных клинико-лабораторных методов исследования врачами общей практики, а уточнение диагноза, дифференциальная диагностика и лечение во всех случаях проводятся специалистами-гематологами. Однако в ряде случаев, когда у больного имеются нечетко выраженные клинические и гематологические проявления болезни, установить диагноз АА бывает нелегко.

Этапы обследования больных АА включают верификацию диагноза, установление формы и степени тяжести течения заболевания, проведение дифференциальной диагностики, после чего назначают патогенетически обоснованную терапию.

Основой диагностики является прижизненное исследование костного мозга. Диагноз АА устанавливается на основании выявления характерных изменений в анализах крови и костном мозге при отсутствии диспластических изменений клеток и других признаков клонального гемопоэза.

Критерии для установления диагноза АА следующие: концентрация гемоглобина - менее 100 г/л или показатели гематокрита – ниже 30%, количество лейкоцитов в периферической крови – менее $3,5 \cdot 10^9$ /л или гранулоцитов - менее $1,5 \cdot 10^9$ /л, количество тромбоцитов в периферической крови – менее $50,0 \cdot 10^9$ /л.

Диагноз АА считают достоверным при наличии двух из трех названных критериев в сочетании с гипоклеточностью костного мозга при отсутствии бластных форм/клеток в периферической крови и костном мозге. Исучётом изменений в периферической крови и миелограмме выделяют следующие клинические формы АА:

с нетяжелым течением, с тяжелым и со сверхтяжелым течением. Для АА с нетяжелым течением характерны следующие лабораторно-гематологические показатели: в периферической крови количество гранулоцитов - более $0,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов - более $20,0-50,0 \cdot 10^9$ /л, ретикулоцитов – свыше 1%. В костном мозге (по данным аспирационной биопсии костного мозга и трепанобиопсии) наряду с участками уменьшенной клеточности выявляют зоны сохраненного гемопоэза, при этом содержание немиелоидных клеток менее 50%, а также гипоплазию костного мозга.

АА с тяжелым течением характеризуется уменьшением количества гранулоцитов в периферической крови менее $0,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов - менее $20,0 \cdot 10^9$ /л, ретикулоцитов - менее 1%, а в костном мозге - снижено количество миелокариоцитов - менее $40,0 \cdot 10^9$ /л, содержание немиелоидных клеток - более 50%, по данным трепанобиопсии выявляют аплазию костного мозга.

Для АА со сверхтяжелым течением отличительными признаками являются острое начало и тяжелые клинические проявления заболевания, при лабораторном исследовании выявляются гранулоцитопения (менее $0,2 \cdot 10^9$ /л) и тромбоцитопения (ниже $20,0 \cdot 10^9$ /л).

АА чаще развивается на протяжении длительного времени (месяцы и годы), может сопровождаться вначале редукцией одной из ветвей кроветворения с постепенными изменениями со стороны клеток всех ростков гемопоэза. При анализе периферической крови у больных АА выявляют различной степени выраженности анемию нормохромного характера, концентрация гемоглобина может колебаться от 35 до 110 г/л. Характерными признаками наряду с анемией являются лейкопения с гранулоцитопенией и относительным лимфоцитозом. Тромбоцитопения часто выраженная, иногда в мазках крови определяются лишь единичные тромбоциты. Наблюдается значительное повышение СОЭ, особенно в случаях выраженной анемии, появление очагов некроза и массивные геморрагии. Особенностью АА является уменьшение количества ретикулоцитов в периферической крови. Вышепредставленные признаки являются отражением и проявлением гипорегенераторного характера АА.

Появление в периферической крови эритрокари-оцитов (нормобластов), морфологически измененных эритроцитов и лейкоцитов не является характерным для АА.

Аспирационная биопсия костного мозга при АА позволяет выявить уменьшение общего количества миелокариоцитов, а также угнетение всех ростков гемопоэза. При подсчете миелограммы выявляют значительные нарушения со стороны костно-мозгового кроветворения. Аспират (пунктат) костного мозга, как правило, является бедным на ядросодержащие элементы. Обращает внимание снижение суммарного процентного содержания клеточных элементов гранулопоэза за счет уменьшения содержания как молодых форм клеток нейтрофильного ряда, так и зрелых гранулоцитов. Часто отмечается увеличение относительного содержания лимфоцитов и плазматических клеток. Наблюдают задержку созревания клеток эритроидного ряда на

стадии полихроматофильных нормобластов (эритро-кариоцитов). При этом активность эритропоэза, по данным миелограммы, может быть как сниженной, так и несколько повышенной. Мегакариоциты встречаются в малых количествах, часто с дегенеративными изменениями, нарушением процесса отшнуровывания тромбоцитов. В пунктате в значительных количествах выявляют жировые клетки и элементы стромального происхождения.

Оценивая миелограмму больных с подозрением на АА, следует помнить, что на начальных этапах заболевания можно получить богатый пунктат костного мозга, особенно если он аспирирован из участков сохраненного гемопоэза. Костный мозг при АА повреждается неравномерно. В таких случаях правильно оценить состояние костно-мозгового кроветворения помогает гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости. **Трепанобиопсию необходимо считать обязательной для пациентов с подозрением на АА.** В гистологических препаратах трепанобиоптатов больных АА выявляют аплазию костного мозга с замещением кроветворной ткани жировой. При умеренной степени тяжести заболевания на фоне жировой ткани могут встречаться отдельные участки сохраненного гемопоэза. Мегакариоциты встречаются редко или отсутствуют. Могут выявляться участки с кровоизлияниями. По мере усугубления тяжести течения АА весь объем межбалочных промежутков заполняется жировой тканью, среди которой встречаются лимфоциты, плазматические клетки, единичные мастоциты, макрофаги, содержащие в цитоплазме гемосидерин.

Биохимические исследования не имеют существенного значения при верификации диагноза АА, однако являются важными для оценки функции печени и почек, поскольку ряд препаратов, которые применяют при лечении АА, имеют гепато- и нефротоксическое действие. Содержание железа в сыворотке крови больных АА, как правило, нормальное или несколько повышено.

Иммунологические исследования (при необходимости) во время диагностики АА проводят для определения групп крови по системе антигенов АВО и резус, а также для проведения HLA-типирования при подборе донора костного мозга для трансплантации.

Вирусологические исследования при АА сводятся к определению наличия или отсутствия антител к цитомегаловирусу (CMV). Это необходимо для того, чтобы серонегативные по CMV-инфекции больные не получали CMV-положительные компоненты крови. При необходимости прослеживают наличие маркеров гепатита, прежде всего гепатита В и С.

Цитогенетические исследования в сложных случаях помогают исключить анемию Фанкони и миелодиспластический синдром (МДС).

Для исключения анемии Фанкони наряду с морфологическим исследованием костного мозга проводят тесты, подтверждающие хромосомную нестабильность клеток после экспозиции с различными алкилирующими агентами. К таким пробам относится тест на повышенную ломкость хромосом. Он заключается в иссле-

довании кариотипа стимулированных фитогемагглютинином лимфоцитов крови после обработки диэпиксибутаном.

Дифференциальную диагностику АА проводят с заболеваниями, которые сопровождаются панцитопенией:

/ . Заболевания, сопровождающиеся инфильтрацией и замещением нормального костного мозга:

1. Острые лейкозы.
2. Волосатоклеточный лейкоз.
3. Остеомиелофиброз.
4. Множественная миелома.
5. Метастазы опухолей.
6. Злокачественные лимфомы.
7. Болезнь Альберс-Шенберга (Albers-Schönberg).

// . Заболевания и состояния, связанные с патологией селезенки:

1. Синдром гиперспленизма.
2. Болезнь Ниманна - Пика (Niemann - Pick).
3. Болезнь Гоше (Gaucher).
4. Болезнь Леттерера - Сиве (Letterer - Siwe).

III. Инфекционные болезни:

1. Бруцеллез.
2. Кала-азар.
3. Туберкулез.
4. Сифилис.
5. Вирусные гепатиты.

IV. Врожденные заболевания и синдромы:

1. Болезнь Симмондса (Simmonds).
2. Синдром Швахмана - Диамонда (Schwachman - Diamond).
3. Синдром Фанкони (Fanconi).

V. Другие заболевания и синдромы:

1. Миелодиспластический синдром.
2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
3. Мегалобластные анемии.
4. Дефицит витамина В₁₂.
5. Дефицит фолиевой кислоты.
6. Диффузный эозинофильный фасцит.
7. Системная красная волчанка.

В клинической практике чаще приходится проводить дифференциальную диагностику АА с острыми лейкозами, миелодиспластическим синдромом, анемией Фанкони, волосатоклеточным лейкозом, активным гепатитом, который протекает с гемолитическим компонентом и гипоплазией кроветворения, и т. д.

Клиническая картина острого лейкоза, который дебютирует панцитопенией, может не отличаться от таковой при АА. Проведение аспирационной биопсии костного мозга и трепанобиопсии позволяет верифицировать диагноз АА. При острых лейкозах выявляют бластные клетки и цитогенетические аномалии, может иметь место увеличение селезенки и/или лимфатических узлов.

Волосатоклеточный лейкоз также может протекать с аплазией костного мозга, но чаще сопровождается спленомегалией. Особые трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики в случаях, когда последняя отсутствует. При трепанобиопсии отмечают увеличение количества ретикулиновых воло-

кон и замену миелоидной ткани аморфным эозинофильным материалом. Применение метода проточной цитофотометрии позволяет выявить на клетках экспрессию рецепторов CD11c, CD22, CD25, CD103.

МДС часто бывает тяжело разграничить с АА. Единственным методом, который позволяет провести дифференциальную диагностику в сложных случаях, является цитогенетическое исследование. Наличие цитогенетических аномалий свидетельствует об МДС. **Цитогенетическое или молекулярно-генетические исследования необходимо считать обязательными в случаях возникновения трудностей при проведении дифференциальной диагностики АА и МДС.**

Таким образом, АА является сложным заболеванием, которое требует глубоких знаний врача-клинициста при установлении диагноза и проведении дифференциальной диагностики.

Лечение АА до сегодняшнего дня в значительной степени является нерешенной проблемой, поскольку отсутствуют фундаментальные знания о патогенезе заболевания, существует высокий риск фатальных осложнений при лечении тяжелых форм, а известные методы терапии являются несовершенными. Постоянно проводится поиск новых средств, методов, программ терапии АА. Большинство применяемых методов лечения разработано преимущественно на основании эмпирических результатов. Лечение больных АА целесообразно начинать сразу же после установления диагноза. **Двумя ведущими направлениями в лечении АА являются мероприятия, цель которых - восстановление костно-мозгового кроветворения и профилактика геморрагических и инфекционных осложнений, проявлений анемии.** Современные методы лечения АА можно систематизировать следующим образом:

1. Терапия, направленная на восстановление костно-мозгового кроветворения:

Иммуносупрессивная терапия:

Циклоспорин А
Антилимфоцитарный глобулин (АЛГ)
Антитимоцитарный глобулин (АТГ)
Кортикостероиды
Преднизолон
Метилпреднизолон
Трансплантация костного мозга (ТКМ).

2. Заместительная терапия компонентами крови, лечение и профилактика инфекционных осложнений:

Трансфузионная компонентная терапия:

Эритроциты
Гранулоциты
Тромбоциты
Свежезамороженная плазма.

Терапия инфекционных осложнений:

Антибактериальная терапия
Противогрибковые средства
Противовирусная терапия.

3. Методы терапии, которые могут применяться как симптоматические:

Андрогенные стероиды:
Тестостерона пропионат

Метилтестостерон

Оксиметолон

Спленэктомия.

Колонистимулирующие факторы:

Гранулоцитарный (Г-КСФ)

Гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ).

Оценку ответа на проведенное лечение рекомендуют проводить, основываясь на следующих показателях. Полной ремиссией считают состояние, когда у больного в периферической крови уровень гемоглобина \geq свыше 100 г/л, количество гранулоцитов \geq свыше $1,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов \geq более $100,0 \cdot 10^9$ /л и нет необходимости в проведении гемотрансфузий.

В качестве частичной ремиссии принято считать состояние больного АА, при котором концентрация гемоглобина \geq выше 80 г/л, количество гранулоцитов \geq более $0,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов \geq более $20,0 \cdot 10^9$ /л и нет необходимости в гемотрансфузиях.

Критериями клинко-гематологического улучшения являются: положительная динамика (сдвиг) гематологических показателей, уменьшение потребности в заместительной гемокомпонентной терапии на протяжении двух и более месяцев.

Признаком отрицательного ответа на лечение является сохранение зависимости от гемотрансфузионной терапии на фоне отсутствия положительных сдвигов исходных гематологических показателей.

Прогноз при АА является неблагоприятным. АА — тяжелое заболевание системы крови с высокой летальностью. Без лечения при тяжелых формах погибает до 50% больных в первые 6 мес. В случае своевременной терапии выживаемость до 1 года среди больных с тяжелой и сверхтяжелой формами АА составляет 60–80%, до 2 лет — 50–75%. Для прогнозирования течения АА зарубежными авторами разработан ряд индексов, которые, однако, имеют относительное практическое значение. Приводим некоторые из них.

Прогностический индекс Lynch et al. (1975).

$C = -0,01796(B) + 0,011272(S) - 0,000008(OFV) - 0,00359(R) - 0,000002(N) - 0,00018(P) + 0,00046(NM)$,

где: В — наличие геморрагического синдрома при установлении диагноза (0 — присутствует, 1 — отсутствует); S — пол (1 — женский, 2 — мужской); OFV — интервал между появлением первых признаков заболевания и первым визитом к врачу (месяцы); R — исходное количество ретикулоцитов, в %; N — число нейтрофильных гранулоцитов в микролитре ($n \cdot 10^9$ /л); NM — процент немиелоидных клеток в первичном аспирате костного мозга (в первой миелограмме).

Интерпретация индекса. Если 0,041, то вероятность смерти в первые 4 мес для мужчин и женщин является одинаковой и составляет 91%, а если $C < 0,041$, то вероятность выживания — 81%.

Прогностический индекс Najean Y. et al. (1979).

$PMI = 0,544A + 0,027B - 0,416C - 0,209D + 0,024E + 0,134F + 0,053G$,

где: А — % миелоидных клеток (миелокариоцитов в костном мозге);

В — количество ретикулоцитов ($\cdot 10^9$ /л); С — геморрагический синдром (1 — присутствует, 2 — средней степе-

ни выраженности, 3 - выраженный); D - пол (1 - мужской, 2 - женский); E - количество гранулоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$); F - количество тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$); G - время от появления первых симптомов до момента обращения к врачу (месяцы).

Интерпретация индекса. Если $\text{PMI} > 75$, то вероятность летального исхода - менее 60%, а если $\text{PMI} < 25$ - вероятность смерти больного составляет более 60%.

Основными причинами смерти после трансплантации костного мозга являются отторжение трансплантата, острая и хроническая формы болезни "трансплантат против хозяина", присоединение инфекционных осложнений. Наибольшую летальность после трансплантации костного мозга наблюдают в течение первого года.

Основными причинами смерти больных, получавших иммуносупрессивную терапию, являются геморрагические и инфекционные осложнения, прогрессирующие аглазии при проводимом лечении.

В определенной степени прогноз АА зависит от степени иммунологических нарушений, хотя такая зависимость прослеживается не всегда. Выявляют зависимость тяжести течения АА и ответа на терапию в зависимости от генотипа больного. Ряд аллелей групп HLA-DR ассоциированы либо с положительным эффектом от проводимой терапии, либо, напротив, с отсутствием ответа на лечение.

При анемии Фанкони прогноз также неблагоприятен, особенно при прогрессировании костно-мозговой аглазии, а также высок риск возникновения острого миелоидного лейкоза и различных больших опухолей. По данным проспективных исследований, анемия Фанкони сопровождается неопластическими заболеваниями у 23% больных, среди которых у 60% наблюдаются гемобластозы и у 40% - опухоли (Kulter D.I. et al., 2003).

Из-за сложности лечения АА на современном этапе невозможно рекомендовать практическому врачу приоритетные методы терапии. Но следует отметить, что для клинициста оптимальным будет такой подход, который опирается на международные стандарты диагностики и лечения АА, краткое изложение которых предложено в данной лекции.

Рекомендованная литература

1. Абдулкадыров КМ. Апластическая анемия // Гематология: новейший справочник. - М: Эксмо; СПб: Сова. 2004. - С. 327-337.
2. Аркадьева Г.В. Анемии. - М: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. - 72 с.
3. Воробьев ПА. Анемический синдром в клинической практике. - М: Ньюдиамед, 2001. - 168 с.
4. Гайдукова СМ., Выдыборец СВ. Дифференциальная диагностика анемий // Метод. рекомендации. - К., 1998. - 28 с.
5. Гайдукова С.Н., Выдыборец СВ., Глушко Н.Л. Апластическая анемия: современные методы лабораторной диагностики и лечения // Лаб. диагностика. - 2003. - № 1. - С. 56-61.
6. Гана/шее АА., Абдулкадыров КМ., Афанасьев ВВ. Частота и характер осложнений терапии антилимфоцитарным глобулином у больных апластической анемией // Терапевт. арх. - 2003. - № 8. - С. 68-71.
7. Гематология і трансфузіологія / За ред. проф. СМ. Гайдукової. - К: Три крапки, 2001. - 756 с.
8. Гусева СА, Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения. - К: Фахівець, 1999. - 288 с.
9. Гусева СА, Вознюк В.П. Болезни системы крови: Справочник. - М: Медпрессинформ, 2004. - 488 с.
10. Демидова АВ. Анемии. - М: Оверлей, 1993. - 88 с.
11. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца, В.И. Макарова. - М: Триада Х, 1997. - 480 с.
12. Козарезова Т.И., Климович Н.Н. Болезни крови у детей. - Минск: Белорусская наука, 2001. - 383 с.
13. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. - М: Медпрессинформ, 2001. - 400 с.
14. Михайлова ОВ. Анемия и другие заболевания крови. - СПб: Невский проспект, 2002. - 128 с.
15. Наследственные и приобретенные гематологические синдромы в клинической практике: Справочник / Под ред. проф. СА. Гусевой. - К: Логос, 2000. - 206 с.
16. Папаян АВ, Жукова Л.Ю. Анемии у детей. - СПб.; М.; Харьков: Питер. 2001. - 384 с.
17. Рагимов АА, Байрамабейли ИЗ. Основы диагностики, профилактики и лечения анемий. - М: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2002. - 288 с.
18. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови / Пер. с англ. - М; СПб: БИНОМ - Невский диалект, 2000. - 448 с.
19. Corcimaru I. Anemie. - Chisinau, 2003. - 160 p.
20. Corcimaru I. Hematologie clinica. - Chisinau, 2001. - 298 p.
21. Hematology Basic Principles and Practice / Ed. R. Hoffman et al. - 2nd, ed. - New York; Edinburgh; London; Melbourne; Tokyo: Churchill Livingstone, 1995. - 2369 p.
22. Hoffbrand AV., Pettit J.E., Hoelzer D. Roche Grundrurs Hamatologie. - Berlin; Wienn: Blacrwel Wissenschafts-Varlag, 1997. - 476p.
23. Rodak B.F. Diagnostic hematology. - Philadelphia ect.: Saunders, 1995. - 720p.