

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.04.2020
Принята к печати 30.04.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-178-183

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при трансфузионно-зависимой форме β-талассемии. Обзор литературы

И.О. Тайшихина, М.Е. Лохматова, Л.Н. Шелихова

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

Талассемия – наиболее распространенная форма наследственных анемий из группы гемоглобинопатий. Генетическое расстройство, лежащее в основе талассемии, приводит к нарушению созревания эритроцитов, их гемолизу и развитию неэффективного эритропоэза с гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге и экстрамедуллярно. Стандартной терапией больных β-талассемией являются регулярные гемотрансфузии и хелаторная терапия. Этот метод увеличивает продолжительность жизни, но не улучшает ее качество и не излечивает от болезни. В настоящее время единственным радикальным методом лечения талассемии остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В работе рассмотрены исторические аспекты развития аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в контексте лечения трансфузионно-зависимой формы β-талассемии.

Ключевые слова: β-талассемия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, химеризм, кондиционирование, донор

Тайшихина И.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 178–183.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-178-183

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with transfusion-dependent β-thalassemia. Review article

I.O. Taishikhina, M.E. Lokhmatova, L.N. Shelikhova

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

Thalassemia is the most common form of hereditary anemia from the hemoglobinopathy group. The genetic disorder underlying thalassemia leads to impaired erythrocyte maturation, hemolysis, and the development of ineffective erythropoiesis with erythroid gland hyperplasia in the bone marrow and extramedullary. Regular blood transfusions and chelator therapy are standard therapy for patients with β-thalassemia. This method increases life expectancy, but does not improve its quality and does not cure the disease. Currently, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the only radical treatment for thalassemia. The paper discusses the historical aspects of the development of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the context of transfusion-dependent form of β-thalassemia treatment.

Key words: β-thalassemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, chimerism, conditioning, donor

Taishikhina I.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 178–183.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-178-183

Контактная информация:
Тайшихина Ирина Олеговна, врач-педиатр приемного отделения, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: irina_taishikhina@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 02.04.2020
Accepted 30.04.2020

Correspondence:
Irina O. Taishikhina, Pediatrician Admission Department, Clinical Resident of the 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
E-mail: irina_taishikhina@mail.ru

Талассемия – наиболее распространенная форма наследственных анемий из группы гемоглобинопатий [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, 1,5% населения мира являются носителями β-талассемии [2]. В России точных данных о распространенности β-талассемии нет. Отдельные источники указывают, что среди русского населения частота гена β-талассемии в гетерозиготном состоянии составляет примерно 1% [3].

β-Талассемия представляет собой генетическое расстройство, в результате которого отсутствует или снижен синтез β-глобиновых цепей, входящих в состав гемоглобина А, составляющего почти 97% общего гемоглобина эритроцитов. Дефект влияет на все этапы процесса созревания эритроцитов с отложением α2-цепей в их предшественниках. Это приводит к гемолизу и развитию неэффективного эритропоэза с

гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге и экстрамедуллярно.

Стандартным ведением больных β-талассемией являются регулярные гемотрансфузии и хелаторная терапия. При таком подходе ожидаемая продолжительность жизни пациентов с большой формой β-талассемии превышает 40 лет, и она ничем не отличается от ожидаемой продолжительности жизни больных с промежуточной формой данного заболевания в развитых странах [4]. Однако такая поддерживающая терапия не улучшает качество жизни и не излечивает от болезни. Активно ведутся исследования различных вариантов реактивации производства гемоглобина F при β-талассемии [5]. Совсем недавно стала возможна замена генов в аутологических гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) с использованием вирусных векторов [6, 7]. Первые резуль-

таты применения генной терапии на небольших группах пациентов указывают на ее эффективность – снижается или полностью исчезает зависимость от трансфузионной терапии [8]. Результаты других исследований ожидаются в скором времени. В настоящее время единственным радикальным методом лечения БТ остается аллогенная трансплантация ГСК (ТГСК) [9]. В течение последних 50 лет были проведены многочисленные исследования, посвященные этой теме. Результатом накопленных знаний и опыта стало достижение высоких показателей исхода ТГСК для пациентов с β -талассемией: общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составляют 90% (95% доверительный интервал (ДИ): 89–92) и 84% (95% ДИ: 82–85) соответственно [10].

Факторы риска

Перегрузка железом. Пациенты с большой формой β -талассемии подвержены перегрузке железом вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и наличия неэффективного эритропоэза. В результате емкости трансферрина переполняются и в плазме крови появляется несвязанное с трансферрином железо (NTBI). Компонент NTBI, называемый лабильным пулом железа (LPI), является мощным окислительно-восстановительным агентом, способным проникать в клетки неконтролируемым образом и проявлять токсические эффекты, прежде всего в клетках печени, сердца и поджелудочной железы [11]. Клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются развитие фиброза/цирроза печени, токсической кардиомиопатии, сахарного диабета и других эндокринопатий.

Еще в 1990-х годах итальянской группой исследователей Пезаро были выделены 3 связанные с перегрузкой железом фактора, значительно снижающие исход ТГСК у пациентов с β -талассемией: гепатомегалия, портальный фиброз и нерегулярная хелатотерапия до трансплантации. На основании выделенных факторов была предложена классификация педиатрических пациентов на группы риска (классы по Пезаро), применяемая и в настоящее время (таблица 1) [12, 13].

Таблица 1

Классы риска больных талассемией

Table 1

Risk classes of patients with thalassemia

Факторы риска Risk factors	Класс 1 Class 1	Класс 2 Class 2	Класс 3 Class 3
Гепатомегалия Hepatomegaly	< 2 см	Присутствие 1 или 2 факторов риска Presence of 1 or 2 risk factors	> 2 см
Фиброз печени Liver fibrosis	–		Присутствует Presence
Хелаторная терапия Chelation therapy	Регулярная Regular		Нерегулярная Irregular

Показатели выживаемости пациентов 3-го класса значительно уступали таковым в других классах [12]: ОВ и БСВ у пациентов 3-го класса 61% и 53%, у паци-

ентов 1-го класса – 94% и 94%, и у пациентов 2-го класса – 80% и 77% соответственно. Высокая летальность в группе пациентов 3-го класса была обусловлена печеночной токсичностью.

В 2007 г. команда исследователей под руководством V. Mathews [14] выделила в группе пациентов 3-го класса подгруппу очень высокого риска: пациенты старше 7 лет с гепатомегалией (> 5 см из-под края реберной дуги). Пятилетняя ОВ и БСВ в данной подгруппе пациентов составляли 39% и 23,9% соответственно.

Таким образом, предотвращение накопления избытка железа является ключевым моментом, определяющим исход ТГСК. Необходима длительная и регулярная хелатотерапия за годы до проведения трансплантации.

Наши знания о патофизиологии обменных процессов железа значительно улучшились за последние два десятилетия. Есть исследования, указывающие на токсическое воздействие NTBI на микросреду костного мозга, мезенхимальные клетки, а также на ГСК трансплантата, в результате чего нарушается восстановление гемопоэза [15]. Предшествующая ТГСК перегрузка железом усугубляется увеличением NTBI и LPI вследствие переливания эритроцитов в раннем посттрансплантационном периоде и массивной мобилизации отложений железа в результате разрушения клеток костного мозга после миелоаблативного воздействия кондиционирования, а нарушение эритропоэза, вторичное к аблации, не позволяет физиологически высвободить железо из насыщенного трансферрина. На сегодняшний день нет определенного подхода в отношении хелатотерапии в перитрансплантационном периоде, однако следует учитывать этот метод в случае медленного, отсроченного или неполного восстановления костномозгового кроветворения и высокой насыщенности трансферрина.

Экстрамедуллярные очаги кроветворения. Эритропоэз в условиях тяжелой некомпенсированной анемии приводит к массивной эритроидной гиперплазии в костном мозге и интенсивному экстрамедуллярному эритропоэзу в печени, селезенке и лимфоузлах [16]. В тяжелых случаях внекостные массы гемопоэтической ткани образуются в грудной, брюшной полостях и полости таза. Такая гиперпролиферация ассоциирована с риском неполной миелоаблации при проведении кондиционирования и, как следствие, с повышением частоты отторжения трансплантата. Лечебный подход определяется объемом новообразования и его локализацией [17, 18]. Терапией выбора являются регулярная гемотрансфузионная терапия, терапия гидроксимочевой (Hu), низкодозная лучевая терапия и хирургические методы.

Стремление проводить ТГСК в раннем возрасте до развития осложнений перегрузки железом и неэф-

фективного эритропоза достоверно улучшает исход трансплантации. По данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), ОВ и БСВ при различных вариантах трансплантации выше у пациентов младше 14 лет: 92% и 87% соответственно. Для пациентов старше 14 лет эти показатели составляют 85% и 81% соответственно [10].

Режим кондиционирования

Пациенты с β -талассемией характеризуются гиперпролиферативным потенциалом гемопоэтической ткани и высокой аллосенсибилизацией вследствие длительного трансфузионного анамнеза. Использование миелоаблативного режима кондиционирования в составе бусульфана (Bu) и циклофосфида (Cy) для подготовки к ТГСК от HLA-идентичного сиблинга ранее считалось стандартом для этой группы пациентов, так как обеспечивало эффективную миелоабляцию и иммуносупрессию [12–14, 19]. Тем не менее этот режим был связан с повышенной печеночной и сердечной токсичностью из-за перегрузки железом и побочных эффектов Bu и Cy.

В попытке снизить токсичность кондиционирования был увеличен интервал между введениями Bu и Cy, внедрена внутривенная форма Bu, которая характеризуется более предсказуемой и управляемой фармакокинетикой [20], снижена доза Cy [21].

Разработан протокол с тресульфаном, тиотепой (Thio) и флударабином (Flu) в составе кондиционирования вместо Bu и Cy [22]. Результаты ТГСК при его использовании оказались сопоставимы с группой контроля.

Для более полной эрадикации гемопоэтической ткани хозяина и эффективной иммуносупрессии без повышения токсичности предложено кондиционирование с добавлением Ну и азатиоприна (Aza) [23]. В некоторых протоколах в целях снижения риска отторжения трансплантата включены анти timoцитарный глобулин (АТГ) и алемтумумаб [24, 25].

Все эти модификации привели к улучшению показателей ОВ у пациентов очень высокой группы риска до 80–90% [26].

Выбор донора

HLA-идентичный сиблинг. HLA-идентичный сиблинг – идеальный донор для пациентов с β -талассемией. По данным отчета крупного международного исследования, проведенного EBMT в группе пациентов ($n = 2936$), получивших различные варианты ТГСК с 2000 по 2017 г., лучшие показатели ОВ и БСВ получены при трансплантации от HLA-идентичного сиблинга [10]. Сравнительные данные результатов ТГСК от различных доноров представлены в таблице 2. В свою очередь, предпочтительным источ-

Таблица 2

Двухлетняя ОВ и БСВ пациентов с талассемией после ТГСК от различных доноров [10]

Table 2

Two years overall and event-free survival in patients with thalassemia after HSCT from various donors [10]

Показатель Indicator	HLA-идентичный сиблинг HLA-identical sibling	HLA-идентичный неродственный донор HLA-identical unrelated donor	Гаплоидентичный донор Haploidentical donor
ОВ, % Overall survival, %	93 (91–94)	87 (84–91)	82 (74–92)
БСВ, % Event-free survival, %	86 (84–88)	81 (76–85)	73 (64–84)

ником ГСК является костный мозг. ОВ при ТГСК костного мозга выше по сравнению с периферической кровью – 91% против 85% ($p < 0,001$) [10].

HLA-совместимый неродственный донор. Только 30% больных талассемией имеют HLA-идентичного родственного донора. Открытие методов HLA-типирования с высоким разрешением сделало возможным проведение успешной трансплантации от неродственного донора с вероятностью нахождения HLA-идентичного донора для граждан России в Международной поисковой системе доноров костного мозга (Bone Marrow Donors Worldwide) до 70% [27].

Главными препятствиями для проведения таких трансплантаций являются высокая частота развития тяжелых острой и хронической реакций «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также риск отторжения трансплантата из-за недостаточной совместимости донора и реципиента [28–30].

В 2014 г. L. Chunfu и соавт. [31] предложен протокол кондиционирования NF-08-TM с использованием внутривенной формы Bu, Cy, Flu и Thio. В исследование были включены 293 пациента с большой формой талассемии, получившие ТГСК: 143 – от HLA-совместимого неродственного донора и 126 – от HLA-идентичного сиблинга. В группе неродственной ТГСК 3-летняя ОВ и БРВ составили 92,3% и 90,4%, а в группе родственной – 90,0% и 83,3% соответственно. Отторжение трансплантата в группе неродственной ТГСК развилось в 1,9% случаев, а РТПХ III–IV степени – в 9,6%. В группе HLA-идентичной ТГСК эти показатели составили 6,9% и 3,6% соответственно. Аналогичные результаты получены H. Yuelin и соавт. в 2017 г. при использовании того же режима кондиционирования. Для профилактики РТПХ пациенты получали АТГ, циклоспорин А (CsA), микофенолата мофетил и короткий курс метотрексата [32]. Таким образом, результаты совместимой неродственной и родственной ТГСК от сиблинга при использовании протокола NF-08-TM оказались сопоставимы.

Трансплантация стволовых клеток пуповинной крови (СКПК). В последние два десятилетия СКПК от

HLA-идентичного сиблинга все чаще используются для трансплантации пациентов со злокачественными или незлокачественными гематологическими заболеваниями.

Крупное исследование на эту тему проведено кооперативной группой Eurocord. В нем приняли участие 44 пациента с талассемией и серповидноклеточной анемией (СКА), получивших СКПК от HLA-идентичного сиблинга. Авторы сообщили об отсутствии смертельных осложнений, связанных с трансплантацией, указывая на безопасность использования данного варианта ТГСК [33]. По данным отчета EBMT за 2000–2017 гг., результаты трансплантации СКПК и ГКС костного мозга от HLA-идентичного сиблинга сопоставимы [10].

Результаты трансплантации СКПК от HLA-идентичного неродственного донора менее удовлетворительные. Сообщается о неприемлемо высокой частоте отторжения трансплантата [34].

Таким образом, пуповинная кровь от HLA-идентичного сиблинга может быть использована как альтернативный источник стволовых клеток для пациентов с талассемией.

ТГСК от гаплоидентичного донора. Альтернативным источником ГСК являются родители пациента, а также непользуемые сиблинги, однако частое развитие тяжелой формы РТПХ ограничивало его применение. Предложенная методика неселективной Т-лимфодеплеции трансплантата для предупреждения развития РТПХ повысила частоту его отторжения и инфекционных осложнений из-за задержки иммунной реконституции [35].

Группой исследователей из Германии было показано, что Су индуцирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов [36]. Это свойство Су нашло применение в профилактике РТПХ. Была подобрана оптимальная схема его использования: Су 50 мг/кг/сут в Д+3 и Д+4, CsA и такролимус с Д+5 [37]. Такая схема профилактики РТПХ исследована и в группе пациентов с β -талассемией (возраст от 2 до 20 лет) [38]. Кондиционированию в составе АТГ, Flt и внутривенного Bu предшествовали 2 курса иммуносупрессивной терапии (ИСТ): Flt и дексаметазон с Д–68 по Д–64 и с Д–40 по Д–36. В результате частота развития острой РТПХ I–II степени составила 30%, хронической – 16%, отторжения трансплантата – 16%.

Группой исследователей под руководством профессора F. Locatelli впервые были опубликованы результаты гаплоидентичной ТГСК с селективной деплецией $TCR\alpha\beta^+$ и $CD19^+$ -лимфоцитов у детей с незлокачественными заболеваниями крови (49 пациентов с талассемией и 5 – с СКА) [39–41]. Такая обработка трансплантата обеспечила его надежное приживление, быструю иммунореконституцию и эффективную профилактику РТПХ. Пациенты

были разделены на 2 группы: группа А ($n = 40$) – контрольная, получившая Т-деплецированный трансплантат, и группа В ($n = 14$) – получившая $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецированный трансплантат. Режим кондиционирования состоял из Bu, Thio, Cy и АТГ, которым предшествовали Hu (60 мг/кг/сут) и Aza (3 мг/кг/сут) с Д–59 по Д–11 и Flt в дозе 30 мг/м² с Д–17 по Д–11, обеспечившие эффективную иммуносупрессию и облегчившие приживление трансплантата. Результатом оказались 5-летняя ОВ и БРВ в группе В 84% и 69%, в группе А – 78% и 39% соответственно. Частота отторжения трансплантата в группах А и В составила 45% и 14% соответственно. Период восстановления иммунного статуса значимо не отличался из-за посттрансплантационной ИСТ, что по-прежнему определяло высокий риск развития инфекций [41].

В 2018 г. завершено международное мультицентровое исследование, в котором после гаплоидентичной ТГСК с использованием $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецированного трансплантата (24 ребенка в возрасте от 2 до 14 лет) проводилась инфузия донорских генетически модифицированных Т-лимфоцитов – индуцибельной каспазы-9 (ВРХ-501) для снижения риска инфекционных осложнений и профилактики отторжения [42]. ВРХ-501 содержат индуцибельную каспазу-9, активируемую введением римидуцида, и усеченный CD19 для их мониторинга. Поликлональная природа ВРХ-501 обеспечивает широкий противовирусный иммунитет, а возможность управления каспазой-9 – быстроту и надежность устранения симптомов РТПХ. Инфузия ВРХ-501 проводилась с Д+14 \pm 4 от ТГСК. Средняя продолжительность введения 17 (10–36) дней. ОВ и БСВ составили 90,7% и 82,2% соответственно. Частота отторжения трансплантата – 8,7%. Частота острой РТПХ I степени составила 13,6%, острой РТПХ III–IV степени или хронической РТПХ не отмечено. Римидуцид вводился 1 пациенту с кожной формой РТПХ II степени с достижением полного ответа. Восстановление (выше 500/мкл) популяций $CD3^+$ и $CD3^+CD4^+$ -Т-клеток отмечено через 180 и 270 дней, а показателей иммуноглобулинов классов А и М – к 30-му и 180-му дням соответственно.

В настоящее время результаты гаплоидентичной ТГСК приближаются к таковым при совместимой неродственной трансплантации.

Смешанный химеризм

Персистенция остаточных гемопоэтических клеток реципиента наблюдается у значительной части пациентов с талассемией после ТГСК [43]. В отличие от онкогематологических заболеваний, при которых успех проведения аллогенной ТГСК зависит от полноты эрадикации опухолевого клона, при талассемии достижение устойчивого смешанного химеризма (СХ) приводит к достаточной коррекции патологиче-

ского кроветворения [44]. Выявляемый в ранние сроки СХ зачастую транзитный и имеет 2 пути развития – полный донорский химеризм (ПХ) или отторжение трансплантата. Причины, по которым у некоторых пациентов СХ является транзитным, в то время как у других развивается иммунологическая толерантность, до сих пор неизвестны [45].

В одном из исследований G. Lucarelli и соавт. частота встречаемости СХ из 335 пациентов с талассемией составила 32% через 2 мес после ТГСК от HLA-идентичного сиблинга [46]. У пациентов с ПХ не отмечено случаев отторжения трансплантата, в то время как у 32,4% пациентов с СХ отторжение трансплантата наступило в течение 2 лет после ТГСК. Таким образом, СХ после ТГСК является фактором риска отторжения трансплантата [45, 47]. Инфузия донорских лимфоцитов способствует удалению остаточных клеток хозяина [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллогенная ТГСК – единственный метод, доступный в настоящее время для полного излечения пациентов с трансфузионно-зависимой формой талассемии. Результатом многолетних исследований стало достижение ОВ 90% и БСВ 84% для всех больных, получивших ТГСК.

Лучшие показатели выживаемости получены при ТГСК костного мозга от HLA-идентичного сиблинга.

Результаты трансплантации СКПК и ГСК костного мозга от HLA-идентичного сиблинга оказались сопоставимы. В случае, если HLA-идентичный родственник донор отсутствует, открытие методов HLA-типирования с высоким разрешением сделало возможным проведение успешной трансплантации от совместимого неродственного донора, в ином случае может быть использован альтернативный источник ГСК – гаплоидентичный донор. Новые стратегии проведения эффективной и безопасной ТГСК от совместимых неродственных и гаплоидентичных доноров позволяют достичь результатов, приближающихся к таковым у реципиентов ГСК от HLA-идентичных сиблингов.

Целями последующих исследований, как и прежде, остаются поиск оптимального режима кондиционирования и подбор эффективной схемы профилактики РТПХ. Появившийся подход к генной терапии необходимо будет сравнить с достигнутыми результатами ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Taishikhina I.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9209-7238>

Lokhatova M.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4222-2915>

Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Литература

- Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; 115 (22): 4331–6. DOI: 10.1182/blood-2010-01-251348
- Galanello R., Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 11. DOI: 10.1186/1750-1172-5-11
- Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогенова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2009; 87 (4): 46–9.
- Vitrano A., Calvaruso G., Lai E., Colletta G., Quota A., Gerardi C., et al. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: Is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? *Br J Haematol* 2017; 176 (1): 124–30. DOI: 10.1111/bjh.14381
- Psatha N., Reik A., Phelps S., Zhou Y., Dalas D., Yannaki E., et al. Disruption of the BCL11A Erythroid Enhancer Reactivates Fetal Hemoglobin in Erythroid Cells of Patients with β -Thalassemia Major. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018; 10: 313–26. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.08.003
- Dong A., Rivella S., Breda L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Transl Res* 2013; 161 (4): 293–306. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.12.011
- Negre O., Eggimann A.V., Beuzard Y., Ribeil J.A., Bourget P., Borwornpinyo S., et al. Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the β (A(T87Q))-Globin Gene. *Hum Gene Ther* 2016; 27 (2): 148–65. DOI: 10.1089/hum.2016.007
- Walters M.C., Rasko J., Hongeng S., Kwiatkowski J., Schiller G.J., Kletzel M., et al. Update of Results from the Northstar Study (HGB-204): A Phase 1/2 Study of Gene Therapy for Beta-Thalassemia Major Via Transplantation of Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced ex-vivo with a Lentiviral Beta AT87Q-Globin Vector (LentiGlobin BB305). *Blood* 2015; 126: 201.
- Forman S.J., Negrin R.S., Antin J.H., Appelbaum F.R. (eds.). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Wiley-Blackwell; 2015.
- Baronci D., Dalissier A., Gaziev J., Gaziev J., Yesilipek A., Zecca M., et al. Hematopoietic cell transplantation in thalassaemia and sickle cell disease: report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry: 2000–2017. *Blood* 2018; (132): 168.
- Angelucci E., Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassaemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1368 (1): 115–21. DOI: 10.1111/nyas.13027
- Lucarelli G., Galimberti M., Polchi P., Angelucci E., Baronci D., Giardini C., et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassaemia. *N Engl J Med* 1990; 322 (7): 417–21. DOI: 10.1056/NEJM199002153220701
- Lucarelli G., Clift R.A., Galimberti M., Polchi P., Angelucci E., Baronci D., et al. Marrow transplantation for patients with thalassaemia: results in class 3 patients. *Blood* 1996; 87 (5): 2082–8.
- Mathews V., George B., Deotare U., Lakshmi K.M., Viswabandya A., Daniel D., et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassaemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (8): 889–94. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.004
- Angelucci E., Pilo F., Coates T.D. Transplantation in thalassaemia: revisiting

- the Pesaro risk factors 25 years later. *Am J Hematol* 2017; 92 (5): 411–3. DOI: 10.1002/ajh.24674
16. Кумар В., Аббас А.К., Фаустор Н., Астер Дж.К.; пер. с англ.; под ред. Коган Е.А., Серова Р.А., Дубовой Е.А., Павловой К.А. Основы патологии заболеваний по Роббинсону и Котрану. В 3 т. М.: Логосфера; 2016. Том 2: глава 14: 737.
 17. Haidar R., Mhaidli H., Taher A.T. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 2010; 19 (6): 871–8. DOI: 10.1007/s00586-010-1357-2
 18. Karimi M., Cohan N., Pishdad P. Hydroxyurea as a first-line treatment of extramedullary hematopoiesis in patients with beta thalassemia: Four case reports. *Hematology* 2015; 20 (1): 53–7. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000168
 19. Lucarelli G., Galimberti M., Giardini C., Polchi P., Angelucci E., Baronciani D., et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 5 (3): 549–56.
 20. Gaziev J., Nguyen L., Puozzo C., Mozzi A.F., Casella M., Donnorso M.P., et al. Novel pharmacokinetic behavior of intravenous busulfan in children with thalassemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic profile with therapeutic drug monitoring. *Blood* 2010; 115 (22): 4597–604. DOI: 10.1182/blood-2010-01-265405
 21. Lucarelli G. Bone marrow transplantation for thalassaemia. *J Intern Med Suppl* 1997; 740: 49–52.
 22. Bernardo M.E., Piras E., Vacca A., Giorgiani G., Zecca M., Bertaina A., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood* 2012; 120 (2): 473–6. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423822
 23. Sodani P., Gaziev D., Polchi P., Erer B., Giardini C., Angelucci E. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004; 104 (4): 1201–3. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2800
 24. Law J., Cowan M.J., Dvorak C.C., Musick L., Long-Boyle J.R., Baxter-Lowe L.A., et al. Busulfan, fludara-bine, and alemtuzumab as a reduced toxicity regimen for children with malignant and nonmalignant diseases improves engraftment and graft-versus-host disease without delaying immune reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (11): 1656–63. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.05.006
 25. Mohty M. A bit of antithymocyte globulin can take you a long way! *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (5): 617–8. DOI: 10.1038/bmt.2012.6
 26. Srivastava A., Ramachandran V. Cure for thalassemia major – from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *Haematologica* 2017; 102 (2): 214–23. DOI: 10.3324/haematol.2015.141200
 27. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (2): 68–75.
 28. Angelucci E., Matthes-Martin S., Baronciani D., Bernardin F., Bonanomi S., Cappellini M.D., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014; 99 (5): 811–20. doi: 10.3324/haematol.2013.099747
 29. Jawdat D.M., Saleh S.A., Sutton P., Anazi H.A., Shubaili A., Tamim H., et al. Chances of finding an HLA-matched sibling: The Saudi experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (10): 1342–4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.013
 30. Gaziev D., Galimberti M., Lucarelli G., Polchi P., Giardini C., Angelucci E., et al. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25 (8): 815–21. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702242
 31. Chunfu L., Xuedong W., Yuelin H., Xiaoqin F., Jianyun L., Xiaohui Z., et al. Updated Outcomes of NF-08-TM Protocol in HSCT for Patients with b-Thalassemia Major: A Large Prospective Study from Single Center. *Blood* 2014; 124: 2577.
 32. Yuelin H., Hua J., Changgang L. Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Full Matched Alternative Donor Has Same Results As Those from Matched Sibling for Patients with Beta-Thalassemia Major – a Large-Cohort Multicenter Study from China. *Blood* 2017; 130: 3329.
 33. Locatelli F., Rocha V., Reed W., Bernardin F., Ertem M., Grafakos S., et al. Eurocord Transplant Group. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101 (6): 2137–43. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2090
 34. Ruggeri A., Eapen M., Scaravadou A., Cairo M.S., Bhatia M., Kurtzberg J., et al. Eurocord Registry; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; New York Blood Center. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (9): 1375–82. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.01.012
 35. Willasch A., Hoelle W., Kreyenberg H., Niethammer D., Handgretinger R., Lang P., et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Haematologica* 2006; 91 (6): 788–94.
 36. Strauss G., Osen W., Debatin K.M. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 2002; 128 (2): 255–66. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01777.x
 37. Luznik L., Jones R.J., Fuchs E.J. High dose cyclophosphamide for GVHD prevention. *Curr Opin Hematol* 2010; 17 (6): 493–9. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3283328332eaf1b
 38. Anurathapan U., Hongeng S., Pakakasama S., Sirachainan N., Songdej D., Chuan-sumrit A., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Homozygous β Thalassemia and β Thalassemia/Hemoglobin E Patients from Haploidentical Donors. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (6): 813–8. DOI: 10.1038/bmt.2016.7
 39. Bertaina A., Merli P., Locatelli F., Pagliara D., Bernardo M.E., Masetti R., et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ + T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014; 124 (5): 822–6. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563817
 40. Airolidi I., Bertaina A., Locatelli F., Zorzoli A., Pagliara D., Cocco C., et al. $\alpha\beta$ T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ lymphocytes. *Blood* 2015; 125 (15): 2349–58. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599423
 41. Gaziev J., Isgrò A., Sodani P., Paciaroni K., De Angelis G., Marziali M., et al. Haploidentical HSCT for hemoglobinopathies: improved outcomes with TCR $\alpha\beta$ /CD19⁺-depleted grafts. *Blood Adv* 2018; 2 (3): 263–70. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012005
 42. Galaverna F., Pagliara D., Manwani D. Administration of BPX-501 Following α -T and B-Cell Depleted Haplo-HSCT in Children with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Blood* 2018; 132: 166.
 43. Andreani M., Testi M., Gaziev J., Condello R., Bontadini A., Tazzari P.L., et al. Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease. *Haematologica* 2011; 96 (1): 128–33. DOI: 10.3324/haematol.2010.031013
 44. Трахтман П.Е. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении врожденных и приобретенных незлокачественных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.
 45. Andreani M., Nesci S., Lucarelli G., Tonucci P., Rapa S., Angelucci E., et al. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (4): 401–4. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702151
 46. Lucarelli G., Andreani M., Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 16 (2): 81–5. DOI: 10.1054/blre.2002.0192
 47. Hill R.S., Petersen F.B., Storb R., Appelbaum F.R., Doney K., Dahlberg S., et al. Mixed hematologic chimerism after allogeneic marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986; 67: 811–6.
 48. Abraham A., Sindhuvi E., Korula A., Fouzia N.A., Srivastava A., George B., et al. Donor Lymphocyte Infusion in Patients with Thalassemia Major Who Have Mixed Chimerism Following Allogeneic Stem Cell Transplant *Blood* 2015; 126: 1965.