

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-4-68-75>



Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с гемолитической анемией вследствие нестабильного гемоглобина Calgary (HBB: с.194G>T)

Л.В. Ольхова, Е.В. Скоробогатова

Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский проспект, 117

Контактные данные: Людмила Владимировна Ольхова rylkova87@mail.ru

В данной статье описан единственный в России случай нестабильного гемоглобина Calgary у двухлетнего русского мальчика с тяжелой трансфузионно-зависимой анемией, возникшей в результате точечной de novo мутации гена β -глобина (HBB: с.194G>T). Сочетание клинической картины тяжелой анемии, протекающей по типу большой формы β -талассемии, с отсутствием специфических лабораторных признаков затруднило диагностический поиск, который был завершён только благодаря современным молекулярно-генетическим методам. В настоящее время единственным радикальным методом терапии трансфузионно-зависимых гемоглобинопатий является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Представлен обзор литературы, демонстрирующий общие сведения о заболевании, данные международных источников о проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при нестабильных гемоглобинопатиях, а также собственный опыт успешного применения данного метода.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аномальные гемоглобины, нестабильный гемоглобин, гемоглобин Calgary

Для цитирования: Ольхова Л.В., Скоробогатова Е.В. Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с гемолитической анемией вследствие нестабильного гемоглобина Calgary (HBB: с.194G>T). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):68–75.

Информация об авторах

Л.В. Ольхова: к.м.н., врач — детский онколог, гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-код: 3968-0470

Е.В. Скоробогатова, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>; SPIN-код: 9723-6623

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад.

Experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric patient with hemolytic anemia due to unstable hemoglobin Calgary (HBB: с.194G>T)

L.V. Olkhova, E.V. Skorobogatova

Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

This article describes the only case of unstable hemoglobin Calgary in Russia in a two-year-old Russian boy with severe transfusion-dependent anemia caused by a de novo point mutation in the β -globin gene (HBB: с.194G>T). The combination of the clinical picture of severe anemia, occurring as a major form of β -thalassemia, with the absence of specific laboratory signs complicated the diagnostic search, which was completed only thanks to modern molecular genetic methods. Currently, the only radical method of treating transfusion-dependent hemoglobinopathies is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A literature review is presented demonstrating general information about the disease, international literature data on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for unstable hemoglobinopathies, as well as our own experience of successful use of this method. The patient's parents have given consent for the use of information, including photographs of the child, in scientific research and publications.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, abnormal hemoglobins, unstable hemoglobin, hemoglobin Calgary

For citation: Olkhova L.V., Skorobogatova E.V. Experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric patient with hemolytic anemia due to unstable hemoglobin Calgary (HBB: с.194G>T). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):68–75.

Information about the authors

L.V. Olkhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Hematologist of Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>; SPIN-code: 9723-6623

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

Информированное согласие. От законных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Введение

Талассемические синдромы – это большая группа наследственных гемолитических анемий с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных количественным нарушением синтеза полипептидных цепей, входящих в состав гемоглобина (Hb). Развитие β -талассемии вызвано мутацией в β -глобиновом гене, в результате чего уменьшается или отсутствует синтез β -цепей с накоплением избыточного количества свободных α -глобиновых цепей. Поломки α -глобиновых генов обуславливают нарушение синтеза α -цепей, приводя к дисбалансу глобиновых цепей за счет снижения или повышения количества α -глобина [1, 2].

Эти состояния часто называют аутосомно-доминантными β -талассемиями, или нестабильными гемоглинопатиями, и в большинстве случаев они вызваны мутациями *de novo* [3, 4]. В отличие от гомозиготных вариантов при аутосомно-доминантном варианте происходит продукция нестабильных β -глобинов, которые совместно с избытком α -глобинов преципитируют на внутренней поверхности клеточной мембраны эритроцитов и эритробластов, повреждая их цитоскелет и приводя к их гибели. Это влечет за собой гемолиз и развитие неэффективного эритропоэза с гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге и экстрamedулярно. Степень нестабильности определяет фенотипические проявления в виде гемолитической анемии различной степени тяжести и/или неэффективного эритропоэза [4, 5].

Обычно причиной доминантной β -талассемии являются миссенс-мутации, нарушающие структуру цепи глобина, вследствие чего не формируются стабильные тетрамеры или синтезированный Hb нестабилен и быстро разрушается в эритроблестах костного мозга [4]. Некоторые из этих вариантов, такие как Hb Nakari (*HBB*: c.95T>G), Hb Chesterfield (*HBB*: c.86T>G), Hb Terre Haute (*HBB*: c.320T>G), Hb Cagliari (*HBB*: c.182T>A) и Hb London–Ontario (*HBB*: 332T>G), вызывают тяжелую анемию и требуют проведения постоянных гемотрансфузий [6–11].

Hb Calgary – это крайне редкий вариант β -глобина, который впервые был упомянут в 2015 г. у пациента из Канады, но были представлены только результаты генетических исследований, а подробные клинические данные изначально отсутствовали [12]. В дальнейшем в 2021 г. Martin et al. представили подробное клиническое описание 2 детей с крайне нестабильным вариантом Hb с фенотипом большой формы β -талассемии (в том числе пациента, упомянутого ранее) [13]. Его особенностями являются крайне тяжелое течение

с манифестацией в неонатальном периоде и высокая гемотрансфузионная зависимость с дальнейшей перегрузкой железом, что подчеркивает важность раннего генетического тестирования для постановки точного диагноза [14]. На территории Российской Федерации Hb Calgary ранее не встречался.

Диагностика гемоглинопатий в рутинной практике включает подсчет эритроцитов, эритроцитарных индексов, проведение электрофореза Hb и/или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), тем не менее эти методы не всегда могут быть эффективными при диагностике некоторых вариантов нестабильных гемоглинопатий. Это затрудняет своевременную постановку диагноза, а процесс поиска генетической причины заболевания может затянуться на годы. Использование метода высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) может быть полезным дополнением в диагностике данных патологий.

Стандартом ведения пациентов с гемоглинопатией Calgary, как и пациентов с трансфузионно-зависимой β -талассемией, являются регулярные гемотрансфузии и хелаторная терапия. В международной литературе отсутствует описание случаев применения метода аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при этой патологии (ввиду отказа родителей пациентов). Приводим описание клинического случая впервые выявленного аномального Hb Calgary (*HBB*: c.194G>T) на территории Российской Федерации у этнически русского ребенка, возникшего в результате спонтанной мутации, с последующей успешной алло-ТГСК.

Клинический случай

Мальчик, 2 года, славянского происхождения, поступил в отделение трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы для выполнения алло-ТГСК.

Из анамнеза известно, что ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне анемии, уреоплазмоза, миопии, третьих самостоятельных родов на сроке 39 недель, масса тела при рождении – 3600 г, рост – 53 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Ухудшение состояния ребенка отмечено через 6 ч – наблюдались общая слабость, желтушность кожных покровов, гипербилирубинемия, гиперлейкоцитоз, в дальнейшем – анемия и тромбоцитопения.

С учетом данных анамнеза, клинической картины, групп крови матери и ребенка – O(I) резус-положительная и B(III) резус-положительная соответствен-

но — данная ситуация расценена как гемолитическая болезнь новорожденного по системе АВ0, внутриутробная инфекция неуточненная. Проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая и фототерапия. Впервые заместительная трансфузия эритроцитарной взвеси выполнена на 8-е сутки жизни, после чего уровень Hb с 77 г/л повысился до 142 г/л. Однако уже к 4-недельному возрасту, несмотря на проведение терапии препаратами железа, вновь отмечена анемия до 68 г/л на фоне нормализации билирубина и лактатдегидрогеназы. В дальнейшем потребность в проведении заместительных гемотрансфузий эритроцитарной массы стала регулярной — каждые 3–4 нед, суммарное количество трансфузий за 2 года составило 29.

В возрасте 2 месяцев мальчику выполнена пункция костного мозга. Заключение (пересмотр в федеральном центре): эритроидный росток расширен, преобладает в составе, эритропоэз с чертами мегалобластозности, выраженными чертами диспоэза (уродливость ядер, кольца Кебота, тельца Жолли, цитоплазматические мостики, фрагментации ядра).

В возрасте 6 месяцев выполнено молекулярно-генетическое обследование методом NGS с использованием кастомных панелей генов «Гемолитические анемии, эритроцитозы и гемохроматозы». В гене HBB в экзоне 2 обнаружена замена одного нуклеотида с.194G>T в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты р.(Gly65Val). Данный вариант не зарегистрирован в базе данных аллельных вариантов человека dbSNP, не имеет популяционных частот и описан в литературе как патогенный в гетерозиготном состоянии, приводящий к формированию крайне нестабильного аномального Hb Calgary. По совокупности данных вариант был классифицирован как патогенный. У сиблингов и родителей данная мутация не обнаружена, в связи с чем она расценена как *de novo*.

В возрасте 10 месяцев пациенту проведено определение патологических форм Hb методом ВЭЖХ — аномальных цепей не выявлено. Тельца Гейнца в периферической крови также не выявлены.

На фоне продолжающихся заместительных трансфузий эритроцитарной массы у ребенка в возрасте 1 года 3 месяцев отмечены признаки перегрузки железом, в связи с чем начато лечение деферазироксом в терапевтических дозах. Ребенок неоднократно консультирован в федеральных центрах, рекомендовано продолжить заместительные гемотрансфузии и хелаторную терапию.

В возрасте 2 лет в Российской детской клинической больнице по данным HLA-генотипирования семьи у пациента определен HLA-идентичный сибс (сестра), полностью совместимый с ним также и по системе АВ0. Согласно стандарту терапии трансфузионно-зависимых гемоглобинопатий [15] принято решение о проведении алло-ТГСК от родственного HLA 10/10-совместимого донора (сестры).

При поступлении в отделение трансплантации костного мозга у пациента отмечены анемический

синдром (Hb 82 г/л, ретикулоциты 0,2 ‰), признаки хронической посттрансфузионной перегрузки железом (ферритин 1825 нг/мл, гепатоспленомегалия, подтвержденная данными ультразвукового исследования, пальпаторно печень +3 см, селезенка +4 см из-под края реберной дуги).

В связи с тем, что пациенты с талассемическими синдромами характеризуются гиперпролиферативным потенциалом гемопоэтической ткани, высокой степенью аллосенсибилизации вследствие длительного трансфузионного анамнеза, было принято решение о проведении миелоаблативного режима кондиционирования для минимизации риска отторжения трансплантата. В целях обеспечения условий для максимально эффективного приживления трансплантата и снижения риска развития его клинически значимых дисфункций в кондиционирование перед алло-ТГСК включены тресульфат 42 г/м², флударабин 150 мг/м², мелфалан 140 мг/м², тимоглобулин 3 мг/кг. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась в составе ритуксимаба, абатацепта и ингибиторов янус-киназ. Источником гемопоэтических стволовых клеток послужил неманипулированный костный мозг, содержание в трансплантате клеток CD34+ составило $4,7 \times 10^6$ /кг, CD3+ — $0,6 \times 10^8$ /кг массы тела реципиента. В период кондиционирования, проводимого на фоне стандартной сопроводительной терапии, и миелоинфузии у ребенка не было отмечено развития осложнений.

Восстановление гемопоэза у ребенка отмечено на +17-й день, по данным контроля гемопоэтического химеризма на +30, +60, +100, +180-й дни после алло-ТГСК зафиксирован полный донорский химеризм.

В раннем посттрансплантационном периоде на фоне аплазии кроветворения у ребенка отмечено развитие аденовирусной инфекции с множественными локациями (аденовиремия, энтероколит, ринофарингит), в связи с чем проводилась заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами и специфическая противовирусная терапия цидофовиром [16] до полной элиминации вируса. Фебрильная нейтропения и воспалительные изменения перианальной, ягодичной областей и промежности были купированы на фоне комплексной антимикробной терапии и восстановления гемопоэза. Минимальные проявления токсического гепатита были купированы с помощью гепатопротекторных средств и редукции гепатотоксичных препаратов. Аденовирусная инфекция явилась триггером развития интестинальной формы острой РТПХ до III степени, что потребовало назначения дополнительной иммуносупрессивной терапии ведолизумабом [17] и будесонидом.

Пациент был выписан из отделения трансплантации костного мозга на +47-й день после алло-ТГСК в стабильном состоянии для амбулаторного наблюдения гематологом по месту жительства, трансфузионная зависимость, инфекционные, иммунные и токсические осложнения отсутствовали. В дальнейшем ребенок регулярно проходил плановое посттрансплантационное обследование. По данным наблюдения в течение 12 мес

после алло-ТГСК у пациента отмечаются стабильный соматический статус, удовлетворительная функция трансплантата, полный донорский химеризм, отсутствие трансфузионной зависимости, инфекционных и иммунных осложнений.

Обсуждение

Нестабильные гемоглобинопатии представляют собой группу редких врожденных заболеваний, которые клинически проявляются неиммунной гемолитической анемией различной степени тяжести. В настоящее время с помощью секвенирования ДНК обнаружено более 100 нестабильных вариантов Hb [18]. Частота возникновения этих редких расстройств относительно низкая, поэтому сообщается только об отдельных случаях каждого варианта. Как сообщалось ранее, впервые Hb Calgary был описан Henderson et al. в 2015 г. у ребенка из Канады и назван по месту первичной диагностики данной гемоглобинопатии. Hb Calgary также зарегистрирован в базе HbVar (ID 2999) [19]. Согласно американским рекомендациям по классификации вариантов [20] мутация Hb Calgary считается высоковероятно патогенной, так как была выявлена *de novo* у 2 пациентов с аналогичными клиническими проявлениями, отсутствует в популяционных базах данных, а также вызывает значительные структурные изменения в той области белка, где ранее уже были описаны нестабильные варианты Hb. Фенотипически Hb Calgary проявляется в виде тяжелого дизэритропоэза и высокой трансфузионной зависимости уже с раннего младенческого возраста. Настолько раннее проявление тяжелой анемии необычно для мутаций β -глобина, поскольку в неонатальном периоде уровень фетального Hb еще высок. Однако предполагается, что нестабильность Hb Calgary настолько выражена, что серьезно нарушает продукцию эритроцитов, даже если мутантная форма составляет менее половины общего Hb.

Как и при других гипернестабильных вариантах Hb, аномальный Hb при мутации Hb Calgary не выявляется при электрофорезе [6] и не сопровождается значительным повышением HbA2 [7–9, 11], что делает обязательным проведение секвенирования гена β -глобина для постановки диагноза.

Большинство гетерозиготных миссенс-мутаций в β -глобине, вызывающих нестабильные формы Hb, находятся в экзоне 3, которым кодируются критически важные участки взаимодействия $\alpha\beta$ -димеров, необходимые для правильной сборки Hb [21, 22]. Тем не менее мутации в экзонах 1 и 2 также могут приводить к значительным структурным нарушениям белковой цепи [4, 7, 10, 11].

Мутация Hb Calgary (HBB: c.194G>T) находится в экзоне 2 гена Hb и приводит к замене глицина на валин в кодоне 64. Этот участок расположен внутри E-спирали в собранной молекуле Hb, рядом с дистальным гистидином. E- и V-спирали Hb плотно упакованы, что обеспечивается малым размером

боковых цепей высококонсервативных остатков глицина в положениях Gly24 (B6) и Gly64 (E8) [23]. Замена глицина на более объемный валин в этих позициях увеличивает расстояние между спиралями, нарушая ориентацию His63 относительно гема, что делает молекулу нестабильной и изменяет ее сродство к кислороду. В международной литературе ранее описано всего 3 случая этого варианта нестабильного Hb, у всех пациентов отмечалась высокая трансфузионная зависимость [12–14]. В соответствии с нашим клиническим наблюдением и данными литературы, мутация Hb Calgary является спонтанной (*de novo*). Кроме того, описанные случаи заболевания отмечены у разных этнических групп, что свидетельствует об отсутствии географической или расовой предрасположенности к данной мутации.

У нашего пациента выявлен крайне нестабильный фенотип Hb, при этом патологические фракции Hb не определялись при электрофорезе. Поэтому для точной диагностики потребовалось секвенирование генов глобина. По данным литературы, гипернестабильные варианты Hb вызывают клинические проявления, схожие с большой формой β -талассемии. В представленном нами случае также отмечалось развитие глубокой анемии в младенческом возрасте, потребовавшее частых заместительных гемотрансфузий и терапии хелаторами железа. Следует отметить отрицательные стороны симптоматической гемотрансфузионной терапии. Во-первых, многократные переливания эритроцитов повышают риск формирования аллоантител, что ограничивает возможность подбора совместимых доноров и увеличивает вероятность осложнений. Во-вторых, прогрессирующее накопление железа приводит к сидерозу органов-мишеней (печень, миокард, поджелудочная железа и гипофиз). В результате пациенты, получающие длительную трансфузионную поддержку, склонны к развитию органной дисфункции, тяжесть которой нарастает с возрастом. Дополнительно следует учитывать высокую экономическую нагрузку, связанную с пожизненными гемотрансфузиями и хелаторной терапией, а также значительное потребление ресурсов здравоохранения, что подчеркивает необходимость использования радикального метода лечения. Несмотря на то, что спленэктомия может незначительно улучшить состояние пациентов с нестабильными гемоглобинопатиями, она не является лечебной опцией и может повысить риск инфекционных и тромботических осложнений [24].

В настоящее время алло-ТГСК может рассматриваться как единственный доступный метод радикального лечения гемоглобинопатий, в том числе и нестабильных. Ввиду редкости этой нозологии при оценке эффективности данного метода мы можем полагаться на опыт применения алло-ТГСК при талассемиях. Так, результаты ТГСК от HLA-совместимых родственных доноров значительно улучшились за последние десятилетия благодаря совершенствованию протоколов, обеспечивая общую выживаемость

более 90 % при большой форме β -талассемии [25]. В ретроспективном исследовании с участием 137 пациентов с большой формой β -талассемии, перенесших алло-ТГСК, 39-летняя общая выживаемость достигла 81,4 %, что говорит о возможности их полного излечения [26]. Для пациентов, не имеющих HLA-совместимых родственных или неродственных доноров, все чаще рассматриваются гаплоидентичные доноры (в педиатрической практике чаще всего один из родителей) [27]. Однако из-за крайне низкой распространенности нестабильных гемоглобинопатий не существует единых рекомендаций по их лечению. В настоящее время, по данным международной литературы, успешные случаи алло-ТГСК при нестабильных вариантах Hb крайне редки [28–34]. Эти случаи представлены в таблице.

Режим кондиционирования также играет ключевую роль в успехе алло-ТГСК. Миелоаблативные режимы с усиленной иммуносупрессией и применением стратегий Т-клеточной деплеции – как *ex vivo* (CD3⁺/CD19⁻ или TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁻-деплекция), так и *in vivo* (посттрансплантационное введение циклофосфида или использование клеток, мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в сочетании с антитимоцитарным глобулином) – значительно улучшили результаты алло-ТГСК, в том числе и от гаплоидентичных доноров [28–34]. У нашего пациента также был использован миелоаблативный режим, включающий треоосульфат, флударабин, мелфалан, тимоглобулин. У ребенка

в течение 12 мес после алло-ТГСК от HLA-идентичной сестры сохраняется полный донорский химеризм, нет трансфузионной зависимости, признаков инфекционных и иммунных осложнений.

Вывод

Впервые описанный в Российской Федерации случай диагностики и лечения нестабильной гемоглобинопатии Calgary у этнически русского ребенка протекал с тяжелой трансфузионно-зависимой анемией, схожей с доминантной талассемией, характеризовался ранним дебютом заболевания, отсутствием результатов от проведения рутинного диагностического поиска, в том числе включавшего исследование цепей глобина методом ВЭЖХ, тельца Гейнца в периферической крови также не определялись. При обследовании членов семьи данной мутации выявлено не было, что позволяет охарактеризовать ее как возникшую *de novo*. Применение современных молекулярно-генетических методов исследования, а именно – NGS ДНК с использованием кастомной панели «Гемолитические анемии, эритроцитозы и гемохроматозы», позволило завершить диагностический поиск. В дальнейшем ребенку была выполнена успешная алло-ТГСК от родственного HLA 10/10-совместимого донора (сестры). На основании представленного клинического случая можно утверждать, что алло-ТГСК должна рассматриваться как потенциально излечивающий метод лечения у пациентов с трансфузионно-зависимой формой нестабильных гемоглобинопатий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kattamis A., Kwiatkowski J.L., Aydinok Y. Thalassemia. *Lancet*. 2022;399(10343):2310–24. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00536-0. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691301.
2. Гемоглинопатии и талассемические синдромы. Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной. М.: Практическая медицина, 2015. 448 с. [Hemoglobinopathies and thalassemic syndromes. Ed. by A.G. Rummyantsev, Yu.N. Tokarev, N.S. Smetanina. M.: Practical Medicine, 2015. 448 p. (In Russ.)].
3. Tesio N., Bauer D.E. Molecular basis and genetic modifiers of thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(2):273–99. doi: 10.1016/j.hoc.2022.12.001. PMID: 36907603; PMCID: PMC10122828.
4. Thein S.L. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5):a011700. doi: 10.1101/cshperspect.a011700. PMID: 23637309; PMCID: PMC3633182.
5. Lv A., Li J., Chen M., Wang W., Xu L., Huang H. Global trends on β -thalassemia research over 10 years: a bibliometric analysis. *Int J Gen Med*. 2024;17:3989–4001. doi: 10.2147/IJGM.S479493. PMID: 39281038; PMCID: PMC11402362.
6. Bienz M.N., Hsia C., Waye J.S., Bode M., Solh Z. A novel human β -globin gene variant [Hb London–Ontario, *HBB*: c.332T>G] is associated with transfusion-dependent anemia in a patient with a hemoglobin electrophoresis pattern consistent with β -thalassemia trait. *Hemoglobin*. 2019;43(2):129–31. doi: 10.1080/03630269.2019.1619575. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31246535.
7. Kanathezath B., Hazard F.K., Guo H., Kidd J., Azimi M., Kuypers F.A., Vichinsky E.P., Lal A. Hemoglobin Hakkari: an autosomal dominant form of beta thalassemia with inclusion bodies arising from de novo mutation in exon 2 of beta globin gene. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(2):332–5. doi: 10.1002/pbc.22167. PMID: 19852066.
8. Coleman M.B., Steinberg M.H., Adams J.G. 3rd. Hemoglobin Terre Haute arginine beta 106. A posthumous correction to the original structure of hemoglobin Indianapolis. *J Biol Chem*. 1991;266(9):5798–800. PMID: 2005117.
9. Adams J.G. 3rd, Boxer L.A., Baehner R.L., Forget B.G., Tsistrakis G.A., Steinberg M.H. Hemoglobin Indianapolis (beta 112[G14] arginine). An unstable beta-chain variant producing the phenotype of severe beta-thalassemia. *J Clin Invest*. 1979;63(5):931–8. doi: 10.1172/JCI109339. PMID: 447835; PMCID: PMC372034.
10. Thein S.L., Best S., Sharpe J., Paul B., Clark D.J., Brown M.J. Hemoglobin Chesterfield (beta 28 Leu–Arg) produces the phenotype of inclusion body beta thalassemia. *Blood*. 1991;77(12):2791–3. PMID: 1675132.
11. Podda A., Galanello R., Maccioni L., Melis M.A., Rosatelli C., Perseu L., Cao A. Hemoglobin Cagliari (beta 60 [E4] Val–Glu): a novel unstable thalassemic hemoglobinopathy. *Blood*. 1991;77(2):371–5. PMID: 1985702.
12. Henderson S.J., Timbs A.T., McCarthy J., Gallienne A.E., Proven M., Rugless M.J., Lopez H., Eglinton J., Dziedzic D., Beardsall M., Khalil M.S., Old J.M. Ten years of routine α - and β -globin gene sequencing in UK hemoglobinopathy referrals reveals 60 novel mutations. *Hemoglobin*. 2016;40(2):75–84. doi: 10.3109/03630269.2015.1113990. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26635043.
13. Martin G., Grimholt R.M., Le D., Bechensteen A.G., Klingenberg O., Fjeld B., Fourie T., Perrier R., Proven M., Henderson S.J., Roy N.B.A. Hb Calgary (*HBB*: c.194G>T): a highly unstable hemoglobin variant with a β -thalassemia major phenotype. *Hemoglobin*. 2021;45(4):215–9. doi: 10.1080/03630269.2021.1956947. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34311670.
14. Jiang H., Li D.Z. Early onset of severe anemia caused by Hb Calgary (*HBB*: C.194G>T): another case report. *Hemoglobin*. 2024;48(2):118–20. doi: 10.1080/03630269.2024.2315188. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38344813.
15. Gratwohl A., Apperley J., Baldomero H., Chabannon C., Corbacioglu S., Gluckman E. et al. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Cham: Springer; 2024. Available from: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2024-04/978-3-031-44080-9.pdf>.
16. Yusuf U., Hale G.A., Carr J., Gu Z., Benaim E., Woodard P., Kasow K.A., Horwitz E.M., Leung W., Srivastava D.K., Handgretinger R., Hayden R.T. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation*. 2006;81(10):1398–404. doi: 10.1097/01.tp.0000209195.95115.8e. PMID: 16732176.
17. Chen Y.B., Mohty M., Zeiser R., Teshima T., Jamy O., Maertens J., Purtill D., Chen J., Cao H., Rossiter G., Jansson J., Fløisand Y. Vedolizumab for the prevention of intestinal acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2024;30(8):2277–7. doi: 10.1038/s41591-024-03016-4. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38844797; PMCID: PMC11333288.
18. Giardine B.M., Joly P., Pissard S., Wajcman H., Chui D.H.K., Hardison R.C., Patrinos G.P. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D1192–6. doi: 10.1093/nar/gkaa959. PMID: 33125055; PMCID: PMC7778921.
19. Patrinos G.P., Giardine B., Riemer C., Miller W., Chui D.H., Anagnou N.P., Wajcman H., Hardison R.C. Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations for population and sequence variation studies. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(Database issue):D537–41. doi: 10.1093/nar/gkh006. PMID: 14681476; PMCID: PMC308741.
20. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehms H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
21. Coleman M.B., Lu Z.H., Smith C.M. 2nd, Adams J.G. 3rd, Harrell A., Plonczynski M., Steinberg M.H. Two missense mutations in the beta-globin gene can cause severe beta thalassemia. Hemoglobin Medicine Lake (beta 32[B14]leucine –>glutamine; 98 [FG5] valine –>methionine). *J Clin Invest*. 1995;95(2):503–9. doi: 10.1172/JCI117691. PMID: 7860732; PMCID: PMC295500.
22. Kazazian H.H. Jr, Dowling C.E., Hurwitz R.L., Coleman M., Stoeckel A., Adams J.G. 3rd. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood*. 1992;79(11):3014–8. PMID: 1586746.
23. Thom C.S., Dickson C.F., Olson J.S., Gell D.A., Weiss M.J. Normal and abnormal hemoglobins. In: Orkin S.H., Fischer D.E., Look A.S., Look A.T., Fisher D.E., Lux S. (eds.). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed. Philadelphia (PA, USA): Elsevier, 2015. Pp. 652–665.
24. Taher A.T., Musallam K.M., Cappellini M.D. β -Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021;384(8):727–43. doi: 10.1056/NEJMra2021838. PMID: 33626255.
25. Yesilipek M.A., Uygun V., Kupesiz A., Karasu G., Ozturk G., Ertem M., Şaşmaz İ., Daloğlu H., Güler E., Hazar V., Fisgin T., Sezgin G., Kansoy S., Kuşkonmaz B., Akıncı B., Özbek N., İnce E.Ü., Öztürkmen S., Küpesiz F.T., Yağcı K., Anak S., Bozkurt C., Karakükçü M., Küpeli S., Albayrak D., Öniş H., Aksoylar S., Okur F.V., Albayrak C., Yenigürbüz F.D., Bozkaya İ.O., İleri T., Gürsel O., Karagün B.Ş., Kintrup G.T., Çelen S., Elli M., Aksoy B.A., Yılmaz E., Tanyeli A., Akyol Ş.T., Siviş Z.Ö., Özek G., Uçkan D., Kartal İ., Atay D., Akyay A., Bilir Ö.A., Çakmaklı H.F., Kürekçi E., Malbora B., Akbayram S., Demir H.A., Kılıç S.Ç., Güneş A.M., Zengin E., Özmen S., Antmen A.B. Thalassemia-free and graft-versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell

- transplantation for thalassemia major, Turkish experience. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):760–7. doi: 10.1038/s41409-022-01613-w. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35210564.
26. Santarone S., Angelini S., Natale A., Vaddinelli D., Spadano R., Casciani P., Papola F., Di Lembo E., Iannetti G., Di Bartolomeo P. Survival and late effects of hematopoietic cell transplantation in patients with thalassemia major. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(11):1689–97. doi: 10.1038/s41409-022-01786-4. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36002533; PMCID: PMC9400570.
 27. Oikonomopoulou C., Goussetis E. HSCT remains the only cure for patients with transfusion-dependent thalassemia until gene therapy strategies are proven to be safe. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(12):2882–8. doi: 10.1038/s41409-021-01461-0. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34531544.
 28. Urban C., Preisegger K.H., Hopmeier P., Schwinger W., Lackner H., Kerbl R., Dornbusch H.J., Benesch M. Allogeneic bone marrow transplantation in a child with hemoglobinopathy olmsted. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(5):417–9. doi: 10.1097/00043426-200206000-00020. PMID: 12142796.
 29. Croteau S.E., Luo H.Y., Lehmann L.E., Chui D.H., Neufeld E.J. Novel dominant β -thalassemia: Hb Boston-Kuwait [codon 139/140(+T)]. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(10):E131–4. doi: 10.1002/pbc.24611. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23776097.
 30. Kumar K., Badiger S., Damodar S., Bhat S. Haploidentical stem cell transplantation with TCR alpha/beta and CD19 depletion in a case of unstable hemoglobin disease. *Transplantation.* 2018;102(2):e45–6. doi: 10.1097/TP.0000000000001986. PMID: 29084024.
 31. Li S., Chen K., Huang C., Zhang N., Jiang H., Jiang S. First report of successful treatment for hemoglobin Bristol-Alesha by hemopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2022;101(3):617–9. doi: 10.1007/s00277-021-04721-7. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34851438.
 32. Chan W.Y.K., Chan N.C.N., So J.C.C., Lee P.P.W., Cheuk D.K.L., Ha S.Y., Chan G.C.F., Leung W. Successful haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and durable engraftment by repeated donor lymphocyte infusions for a Chinese patient with transfusion-dependent hemoglobin (Hb) Hammersmith and massive splenomegaly. *Pediatr Transplant.* 2022;26(5):e14278. doi: 10.1111/ptr.14278. Epub 2022 Apr 9. PMID: 35396908.
 33. Zhang Q., Huo Y., Sun Q., Liu N., Shi H., Wang M., Xiao J., Yuan H., Tang X. Case report: curing a rare, unstable hemoglobin variant Hb Bristol-Alesha using haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2023;14:1188058. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188058. PMID: 37457725; PMCID: PMC10348747.
 34. Li C., Yang G.H., Liu L.J., Chen Y.H., Zhou X.M., Lai Y.R., Liu R.R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hb Mizuho of unstable hemoglobinopathy: a case report. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2023;44(6):524. [In Chinese]. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.018. PMID: 37550215; PMCID: PMC10450552.

Статья поступила в редакцию: 27.07.2025. Принята в печать: 28.10.2025.

Article was received by the editorial staff: 27.07.2025. Accepted for publication: 28.10.2025.