

# Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер

А. С. Боровкова<sup>1</sup>, К. И. Киргизов<sup>2,3</sup>, Е. В. Скоробогатова<sup>3</sup>, Л. С. Зубаровская<sup>1</sup>, Б. В. Афанасьев<sup>1</sup>, А. Г. Румянцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница, г. Москва

**Цель исследования:** сравнить эффективность миелоаблативного кондиционирования (МАК) и кондиционирования редуцированной интенсивности (РИК) при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у детей с синдромом Гурлер.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты алло-ТГСК, выполненной 31 пациенту с синдромом Гурлер (общее число трансплантаций — 33). Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составляла 15 месяцев (3–24), на момент аллогенной трансплантации — 22 месяца (9–42). В качестве подготовки к алло-ТГСК использовали МАК (24 трансплантации у 23 детей) или РИК (9 трансплантаций у 8 детей). Источники трансплантата — родственные и неродственные доноры.

**Результаты.** При медиане наблюдения около 50 месяцев (7–140) живы 26 пациентов. Четырехлетняя общая выживаемость составила  $69,5 \pm 0,16\%$  независимо от интенсивности режима подготовки.

**Заключение.** При подготовке детей с синдромом Гурлер к алло-ТГСК эффективность режимов кондиционирования со сниженной и полной интенсивностью сопоставима.

**Ключевые слова:** дети, мукополисахаридоз I типа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

## Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Children with Hurler's Syndrome

A. S. Borovkova<sup>1</sup>, K. I. Kirgizov<sup>2,3</sup>, E. V. Skorobogatova<sup>3</sup>, L. S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, B. V. Afanasiev<sup>1</sup>, A. G. Rumyantsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Raisa Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation Medicine, I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>3</sup> Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow

**Study Objective:** To compare the efficacy of myeloablative conditioning (MAC) and reduced-intensity conditioning (RIC) regimens used for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT) in children with Hurler's syndrome.

**Materials and Methods:** We analyzed the outcomes of allo-HSCT in 31 patients with Hurler's syndrome (total number of procedures 33). The median age was 15 months (3–24 months) at the time of diagnosis and 22 months (9–42 months) at the time of allogeneic transplantation. The preparation for allo-HSCT included MAC (24 procedures in 23 children) or RIC (9 procedures in 8 children).

**Study Results:** Twenty-six patients are still alive; the median follow-up is about 50 months (7–140 months). The overall 4-year survival rate is  $69.5 \pm 0.16\%$ , irrespective of the intensity of the preparatory regimen.

**Conclusion:** When used in children with Hurler's syndrome as part of preparation for allo-HSCT, full-intensity and reduced-intensity conditioning regimens show similar efficacy.

**Keywords:** children, mucopolysaccharidosis type I, hematopoietic stem-cell transplantation.

**М**укополисахаридоз I типа — лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы, ответственного за деградацию гликозаминогликанов. Самая тяжелая клиническая форма заболевания — синдром Гурлер. Заболеваемость

синдромом Гурлер составляет 0,61–1,30 : 100 000 живорожденных [21].

В основе патогенеза синдрома Гурлер лежит накопление в тканях дерматансульфата и гепарансульфата, что приводит к поражению внутренних органов: ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени и селезенки, — а также

**Афанасьев Борис Владимирович** — д. м. н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «ЛСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: bvafan@gmail.com

**Боровкова Анастасия Святославовна** — врач-детский онколог отделения трансплантация костного мозга для детей № 1 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «ЛСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: bonastasya@mail.ru

**Зубаровская Людмила Степановна** — д. м. н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «ЛСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: zubarovskaya\_ls@mail.ru

**Киргизов Кирилл Игоревич** — к. м. н., заведующий отделом научных исследований и клинических технологий ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: kirgiz-off@yandex.ru

**Румянцев Александр Григорьевич** — д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

**Скоробогатова Елена Владимировна** — д. м. н., заведующая отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «РДКБ» Минздрава России. 119571, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117. E-mail: skorobog.e@mail.ru

к прогрессирующей задержке психомоторного развития, ухудшению зрения и слуха, органомегалии и деформации скелета [22].

Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составляет 10–12 месяцев [3, 15]. Ожидаемая продолжительность жизни больных синдромом Гурлер без лечения не превышает 10 лет (медиана — 5,3 года) [4, 21]. При своевременном начале ферментозаместительной терапии рекомбинантным препаратом ларонидазой улучшаются функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, повышается качество жизни пациентов, однако препарат, к сожалению, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не предотвращает поражение ЦНС [11].

В настоящее время единственным радикальным методом лечения синдрома Гурлер служит аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Первая успешная алло-ТГСК при синдроме Гурлер выполнена в 1980 г. [10]. В настоящее время в мире накоплен большой положительный опыт лечения синдрома Гурлер с помощью алло-ТГСК; по данным разных авторов, долгосрочная выживаемость составляет 50–85% [1, 5, 8, 13, 14].

При выполнении алло-ТГСК у детей с болезнями накопления, в частности с синдромом Гурлер, традиционно применяют миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК). Тем не менее эти режимы подготовки могут увеличивать риск развития тяжелых осложнений, приводя к повышенной летальности, связанной с трансплантацией, особенно у пациентов с низким общесоматическим статусом, характерным для детей с синдромом Гурлер в продвинутой стадии заболевания (т. е. более старшего возраста). Показано, что летальность реципиентов алло-ТГСК с общесоматическим статусом менее 80% после трансплантации составляет 28,3% против 16% в группе детей, имевших статус Карновского в модификации Ланского 80–100% [17].

Вследствие поражения миокарда и коронарных сосудов мукополисахаридами у пациентов с синдромом Гурлер чаще развиваются фатальные сердечно-сосудистые осложнения [16], ввиду специфического поражения повышен риск развития веноокклюзионной болезни печени [20]. В отдаленном периоде после алло-ТГСК описаны нарастание неврологического дефицита и нарушения поведения, связанные и с токсичностью МАК.

Внедрение режимов кондиционирования сниженной интенсивности доз (кондиционирование редуцированной интенсивности — РИК) и повышение качества сопроводительной терапии позволили снизить токсичность подготовки пациентов с синдромом Гурлер к алло-ТГСК. Это особенно актуально для детей старшего возраста, у которых, как правило, более выражены клинические проявления основного заболевания [12]. С другой стороны, по данным различных исследований, применение РИК у пациентов с синдромом Гурлер увеличивает вероятность отторжения трансплантата и, как следствие, ухудшает общую выживаемость.

**Цель работы:** сравнить эффективность и токсичность МАК и РИК при подготовке к алло-ТГСК у детей с синдромом Гурлер.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 33 алло-ТГСК, выполненных 31 пациенту с синдромом Гурлер в период с 2004 по 2015 г. в трех клиниках Российской Федерации: ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ (главный врач — профессор, д. м. н. Н. Н. Ваганов),

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (генеральный директор — академик РАН, д. м. н., профессор А. Г. Румянцев), НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова МЗ РФ (директор — профессор, д. м. н. Б. В. Афанасьев).

Диагноз синдрома Гурлер устанавливали на основании клинических проявлений заболевания, результатов оценки активности альфа-L-идуронидазы, содержания гликозаминогликанов в моче и генетического исследования.

Анализ общей выживаемости выполнен методом Каплана — Мейера с использованием программных пакетов SPSS 17.0 и Statistica 8.0. Для вычисления медиан применяли табличный процессор Microsoft Office Excel 2007.

Медиана возраста на момент установления диагноза составила 15 месяцев (3–24), на момент алло-ТГСК — 22 месяца (9–42); РИК — 28 месяцев, МАК — 18 месяцев. В качестве подготовки к алло-ТГСК использовали МАК (24 трансплантации у 23 детей) или РИК (9 трансплантаций у 8 детей). В группе с РИК алло-ТГСК выполняли от неродственного донора, полностью совместимого по генам HLA-системы (10/10, n = 6) или имеющего различие с реципиентом в 1 гене (9/10, n = 3). В группе с МАК неродственная алло-ТГСК проведена 18 пациентам (10/10, n = 17; 9/10, n = 1), родственная — 5 пациентам.

В большинстве случаев в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) использовали костный мозг (63,6%, n = 21), для 10 трансплантаций (30,3%) применяли периферические стволовые клетки крови (ПСКК), в 2 случаях (6,1%) — клетки пуповинной крови.

При РИК применяли мелфалан (в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>), флударабин (в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>) и антитимоцитарный иммуноглобулин (Атгам по 60 мг/кг). В основе МАК был треосульфан (42 г/м<sup>2</sup>) в комбинации с флударабином, мелфаланом и антитимоцитарным иммуноглобулином (в случае алло-ТГСК от неродственного донора), в 4 случаях вместо треосульфана использовали бусульфан (в дозе 6 мг/кг), в 4 случаях мелфалан заменяли на тиотепу (10 мг/кг). Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) применяли циклоспорин или такролимус в комбинации с мето-трексатом или микофенолата мофетиллом. Шести пациентам в группе с МАК перед алло-ТГСК дополнительно вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. Ввиду высокого содержания Т-лимфоцитов в трансплантате ПСКК у 3 пациентов в группе с РИК дополнительно проводили иммуномагнитную CD3/CD19-деплецию на приборе CliniMACS.

Восстановление гемопоэза фиксировали при достижении числа лейкоцитов в периферической крови выше 1000/мкл, нейтрофилов — более 500/мкл при отсутствии стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Оценку донорского химеризма в периферической крови проводили на 30, 60, 90–100, 180 и 360-й дни после алло-ТГСК. Более 95% донорских клеток расценивали как полный донорский химеризм. В периоде после алло-ТГСК всем пациентам определяли активность альфа-L-идуронидазы. Клиническую стадию острой РТПХ и степень органного поражения оценивали в соответствии с общепринятой классификацией [18]. Выраженность клинических проявлений хронической РТПХ определяли по шкале NIN 2005 (NIN Consensus Conference, пересмотр 2014 г.), токсичность — по шкале NCI CTC ver. 3.0 (2006).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент анализа данных живы 26 пациентов с медианой наблюдения 50 месяцев (7–140).

## Восстановление кроветворения

У всех пациентов зафиксировано приживание трансплантата с достижением полного донорского химеризма к 30-му дню после ТГСК и нормальной активностью альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах. Медиана восстановления числа нейтрофилов (более 500/мкл) составила 20 дней (11–29).

У 2 пациентов после РИК и 5 пациентов после МАК в различные сроки после алло-ТГСК зафиксирован смешанный гемопоэтический химеризм, с целью коррекции которого пациенты получали инфузии донорских лимфоцитов. В настоящее время у 2 из них сохраняется стабильный смешанный химеризм, у 5 пациентов (4 после МАК, 1 после РИК) отмечено вторичное отторжение трансплантата.

Четырехлетняя общая выживаемость после алло-ТГСК в общей группе составила  $69,5 \pm 0,16\%$ . При сравнении общей выживаемости после использования МАК и РИК статистически значимых различий не получено: 72,75% и 75,00% соответственно ( $p = 0,24$ , *рис.*).

## Осложнения

После алло-ТГСК с МАК у 7 из 23 (30,4%) пациентов наблюдали мукозит III–IV степени. У пациентов после алло-ТГСК с РИК мукозита III–IV степени не зарегистрировано.

Токсические гепатиты I–II степени выявлены у 5 (62,5%) больных после алло-ТГСК с РИК и у 8 (34,8%) пациентов после алло-ТГСК с МАК ( $p = 0,3$ ). В группе пациентов, получивших МАК, кожная токсичность II–III степени отмечена в 17 случаях (73,9%), после алло-ТГСК с РИК кожной токсичности не зарегистрировано ( $p = 0,002$ ). В общей группе пациентов ( $n = 29$ ) острая РТПХ II–IV степени развилась у 16 пациентов, в том числе клинически значимая (III–IV степени) — в 2 случаях; при этом оба случая клинически значимой острой РТПХ зарегистрированы у пациентов с РИК. Локализованная форма хронической РТПХ отмечена у 3 из 6 (50,0%) пациентов после РИК и у 2 из 23 (8,7%) пациентов после МАК ( $p = 0,07$ ). Распространенной формы хронической РТПХ не зарегистрировано ни в одной группе (*табл.*).

## Летальность

В группе пациентов, получивших МАК, во всех 3 случаях причиной смерти были инфекционные осложнения. Среди

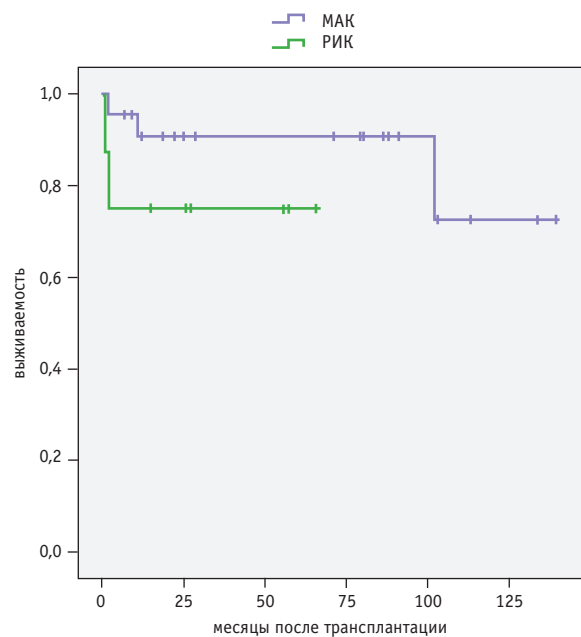
причин смерти после алло-ТГСК с РИК — острая РТПХ IV степени (1 пациент), TRALI-синдром (1 пациент).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Алло-ТГСК — единственный радикальный метод лечения, позволяющий значительно уменьшить выраженность клинических проявлений синдрома Гурлер, особенно поражения ЦНС.

Согласно большинству исследований, для больных синдромом Гурлер рекомендовано использование МАК [5, 19]. Однако у пациентов старшей возрастной группы с низким общесоматическим статусом применение МАК может быть ограничено. По данным Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation), оптимальным сроком выполнения алло-ТГСК является возраст до 2 лет, когда меньше степень мультиорганного вовлечения и возможно максимальное сохранение функций ЦНС. По литературным сведениям, у пациентов, перенесших трансплантацию в возрасте до 17 месяцев, зафиксирована лучшая бессобытийная выжи-

Рис. Общая выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от режима кондиционирования



Таблица

Осложнения у пациентов с синдромом Гурлер после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от режима кондиционирования

Осложнения	РИК, n (%)	МАК, n (%)	p
Мукозит I–II степени	7/8 (87,5)	16/23 (69,6)	0,5
Мукозит III–IV степени	0/8	7/23 (30,4)	0,2
Гепатотоксичность I–II степени	5/8 (62,5)	8/23 (34,8)	0,3
Кожная токсичность II–III степени	0/8	17/23 (73,9)	<b>0,002</b>
Острая реакция «трансплантат против хозяина»	4/8 (50,0)	12/23 (52,2)	<b>n. s.</b>
Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»	3/6 (50,0%), легкая степень с поражением кожи, слизистых оболочек	2/23 (8,7), кожа	0,07
Смешанный химеризм	2/8 (25,0)	5/23 (21,7)	<b>n. s.</b>
Отторжение трансплантата	1/8 (12,5)	4/23 (17,4)	<b>n. s.</b>

ваемость: 71% при трансплантации до 17 месяцев против 55% — после этого возраста [5].

Одной из причин выбора РИК в нашем исследовании послужил старший возраст пациентов, медиана которого в этой группе составила 28 месяцев. В одном мультицентровом исследовании медиана возраста — 13,5 месяца [2], по другим данным — 18 месяцев [9].

В нашем исследовании общая выживаемость при алло-ТГСК с РИК и МАК не различалась (75,00% и 72,75%,  $p = 0,24$ ). У всех пациентов к 30-му дню после алло-ТГСК зарегистрировано приживление трансплантата с достижением полного донорского химеризма. В целом частота развития ранних токсических осложнений в группах сопоставима. Тем не менее в раннем периоде после алло-ТГСК при использовании РИК не зафиксировано токсических осложнений III–IV степени, тогда как у 7 пациентов (30,4%) после МАК отмечено развитие мукозита III степени, у 5 пациентов (21,7%) — кожной токсичности III степени. Кожную токсичность II–III степени наблюдали только после МАК (73,9% vs 0%,  $p = 0,002$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aldenhoven M., Jones S., Bonney D., Borrill R. E. et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21. N 6. P. 1106–1109.
2. Aldenhoven M., Wynn R. F., Orchard P. J., O'Meara A. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study // *Blood.* 2015. Vol. 125. N 13. P. 2164–2172.
3. Beck M., Arn P., Giugliani R., Muenzer J. et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry // *Genet. Med.* 2014. Vol. 16. N 10. P. 759–765.
4. Bjoraker K. J., Delaney K., Peters C., Krivit W. et al. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation // *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2006. Vol. 27. N 4. P. 290–296.
5. Boelens J. J., Aldenhoven M., Purtill D., Ruggeri A. et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning // *Blood.* 2013. Vol. 121. N 19. P. 3981–3987.
6. Boelens J. J., Rocha V., Aldenhoven M., Wynn R. et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009. Vol. 15. N 5. P. 618–625.
7. Boelens J. J., Wynn R. F., O'Meara A., Veys P. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure // *Bone Marrow Transplant.* 2007. Vol. 40. N 3. P. 225–233.
8. D'Aco K., Underhill L., Rangachari L., Arn P. et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *Eur. J. Pediatr.* 2012. Vol. 171. N 6. P. 911–919.
9. Hansen M. D., Filipovich A. H., Davies S. M., Mehta P. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen // *Bone Marrow Transplant.* 2008. Vol. 41. N 4. P. 349–353.
10. Hobbs J. R., Barrett A. J., Chambers D., James D. C. O. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation // *Lancet.* 1981. Vol. 2. N 8249. P. 709–712.
11. Jameson E., Jones S., Wraith J. E. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 11. CD009354.
12. Marsh R. A., Rao M. B., Gefen A., Bellman D. et al. Experience with Alemtuzumab, Fludarabine, and Melphalan reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation in patients with nonmalignant diseases reveals good outcomes and that the risk of mixed chimerism depends on underlying disease, stem cell source, and Alemtuzumab regimen // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21. N 8. P. 1460–1470.
13. Mitchell R., Nivison-Smith I., Anazodo A., Tiedemann K. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry // *Pediatr. Transplant.* 2013. Vol. 17. N 6. P. 582–588.
14. Orchard P. J., Milla C., Braunlin E., DeFor T. et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome // *Bone Marrow Transplant.* 2010. Vol. 45. N 7. P. 1239–1246.
15. Pastores G. M., Arn P., Beck M., Clarke J. T. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I // *Mol. Genet. Metab.* 2007. Vol. 91. N 1. P. 37–47.
16. Peters C., Shapiro E., Anderson J., Henslee-Downey P. J. et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group // *Blood.* 1998. Vol. 91. N 7. P. 2601–2608.
17. Prasad V., Mendzibal A., Parikh S. H., Szabolcs P. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcome // *Blood.* 2008. Vol. 112. N 7. P. 2979–2989.
18. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H. G. et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading // *Bone Marrow Transplant.* 1995. Vol. 15. N 6. P. 825–828.
19. Sauer M., Meissner B., Fuchs D., Gruhn B. et al. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005 // *Bone Marrow Transplant.* 2009. Vol. 43. N 5. P. 375–381.
20. Strasser S., McDonald G. B. Gastrointestinal and hepatic complication // *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* Oxford, 2004. P. 635–664.
21. Wiseman D. H., Mercer J., Tylee K., Malaiya N. et al. Management of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler's syndrome) presenting in infancy with severe dilated cardiomyopathy: a single institution's experience // *J. Inher. Metab. Dis.* 2013. Vol. 36. N 2. P. 263–270.
22. Wraith J. E., Jones S. Mucopolysaccharidosis type I // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2014. Vol. 12. Suppl. 1. P. S102–106. ■

Библиографическая ссылка:

Боровкова А. С., Киргизов К. И., Скоробогатова Е. В., Зубаровская Л. С. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер // *Доктор.Ру. Гематология.* 2016. № 5 (122). С. 40–44.