DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-111-115

Тяжелая гиперхолестеринемия на фоне холестатической формы острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением печени у ребенка после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.Д. Шутова, С.К. Аракелян, Э.И. Людовских, Е.И. Гутовская, А.П. Васильева, С.Н. Козловская, И.П. Шипицына, Ю.В. Скворцова, Д.Н. Балашов

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

Гиперхолестеринемия является одним из осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В ее этиологии могут играть роль различные факторы, в том числе реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением печени. В статье представлен клинический случай тяжелой гиперхолестеринемии на фоне острой РТПХ с поражением печени у пациента с синдромом Ниймеген. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. При исследовании соотношения липидных фракций с помощью электрофореза периферической крови с их последующим типированием был верифицирован высокий уровень липопротеина Х. Данный лабораторный феномен является характерным проявлением при нарушении липидного обмена, ассоциированного с холестазом, сопровождающим печеночную форму РТПХ. Клиническое улучшение и снижение уровня холестерина достигнуто после интенсификации иммуносупрессивной терапии. Представленный клинический случай актуализирует необходимость своевременного выявления и дифференцированной оценки тяжелой гиперхолестеринемии у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: *гиперхолестеринемия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», гепатит, холестаз, липопротеин Х, дислипидемия*

Шутова А.Д. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (2): 111–5.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-111-115

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 24.04.2025
Принята к печати 21.05.2025

EDN: RKQVDW

Контактная информация:
Шутова Александра Дмитриевна, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexandra.shutova@dgoi.ru

Severe hypercholesterolemia due to the cholestatic form of acute graft-versus-host disease with liver damage in a child following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

A.D. Shutova, S.K. Arakelyan, E.I. Lyudovskikh, E.I. Gutovskaya, A.P. Vasilieva, S.N. Kozlovskaya, I.P. Shipitsyna, Yu.V. Skvortsova, D.N. Balashov

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

Hypercholesterolemia is one of the complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Various factors may contribute to its etiology, including graft-versus-host disease (GVHD) of the liver. This publication presents a clinical case of severe hypercholesterolemia associated with acute GVHD with the liver involvement in a patient with Nijmegen syndrome. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. A high level of lipoprotein X was detected by peripheral blood electrophoresis and subsequent typing. This laboratory phenomenon is a characteristic manifestation of dyslipidaemia associated with cholestasis accompanying the hepatic form of GVHD. Clinical improvement and a reduction of cholesterol levels were achieved after intensification of immunosuppressive therapy. This clinical case highlights the necessity for early recognition and differential assessment of severe hypercholesterolemia in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: *hypercholesterolemia, hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, hepatitis, cholestasis, lipoprotein X, dyslipidemia*

Shutova A.D., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (2): 111–5.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-111-115

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 24.04.2025
Accepted 21.05.2025

Correspondence:
Alexandra D. Shutova, a hematologist at the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No.2 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: alexandra.shutova@dgoi.ru

Дислипидемия – одно из осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). К хорошо известным факторам, способствующим такого рода нарушениям, относятся иммуносупрессивная терапия, эндокринные нарушения, а также поражение печени различной этиологии. На настоящий момент имеется ограниченное количество опубликованных данных о развитии дислипидемии на ранних сроках после аллогенной ТГСК и подходах к терапии данного

осложнения. По результатам ретроспективного анализа, куда был включен 761 взрослый пациент, перенесший аллогенную ТГСК в Институте онкологии Дана-Фарбер с 1998 по 2008 г., частота гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии в первые два года после трансплантации составила 73,4% и 72,5% соответственно, из них 32,0% имели гиперхолестеринемию до трансплантации [1]. Такое широкое распространение гиперхолестеринемии у взрослых, вероятнее всего, связано с алиментарными факторами.

В настоящее время имеется ограниченное количество публикаций, посвященных нарушениям липидного обмена у детей, в особенности после аллогенной ТГСК. Значительное повышение уровня общего холестерола (выше 25 ммоль/л) в этой группе встречается редко и требует исключения наследственных нарушений обмена липидов, заболеваний печени, сопровождающихся выраженным холестазом, что часто ассоциировано с образованием аномальных фракций липопротеинов [2].

К причинам развития гиперхолестеринемии после аллогенной ТГСК относят нарушение диеты с преобладанием жиров в рационе, токсические эффекты иммуносупрессивной терапии, в частности рапамицина [3], циклоспорина [4], такролимуса [5], глюкокортикостероидов [6], а также поражение печени на фоне течения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [7, 8] и тяжелого вторичного гипотиреоза [9]. Ряд исследований демонстрируют данные о значительном нарастании уровня холестерина при холестатической форме РТПХ с поражением печени, возникающим вследствие снижения выведения холестерола и желчных кислот, что, в свою очередь, приводит к образованию липопротеина X (Лп-X) [10–13]. Данная фракция представляет собой аномальный подкласс липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), для которого характерны высокое содержание неэтерифицированного холестерина и фосфолипидов и низкое содержание белка, триглицеридов, эфиров холестерина. Большую часть белковой фракции Лп-X составляет альбумин, также особенностью, отличающей Лп-X от других фракций ЛПНП, является отсутствие аполипопротеина B (апо-B), что обеспечивает длительную циркуляцию в кровотоке. В основе патогенеза образования Лп-X лежат нарушение оттока желчи при холестазе, обратное всасывание липидных фракций из желчи в плазму, где они связываются с альбумином, образуя аномальный Лп-X. Дальнейший метаболизм Лп-X осуществляется через ретикулоэндотелиальную систему и почечный клиренс [14].

Накопление Лп-X приводит к тяжелой гиперхолестеринемии, но это не сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий и атеросклероза [15, 16]. Одним из потенциальных механизмов снижения атерогенности ЛПНП при ЛпX-гиперхолестеринемии являются предотвращение их окисления и защита клеток эндотелия от повреждения [17]. Основными осложнениями при этом остаются развитие ксантом, а также нарушение реологических свойств крови, что может приводить к тромботическим осложнениям [14].

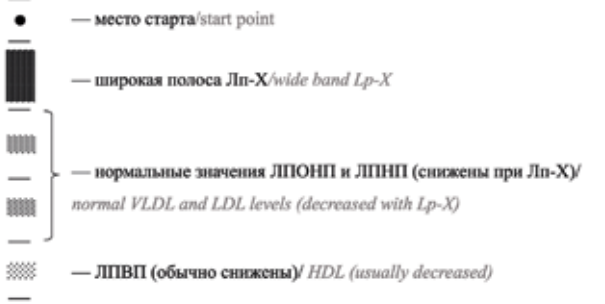
Для диагностики наличия Лп-X используется электрофорез липидных фракций в агарозном геле, при котором фракция Лп-X отличается от всех других фракций липопротеинов за счет отсутствия мицеллярной структуры и апо-B в своем составе (*рисунок*) [14, 18].

Также следует отметить, что лабораторно может отмечаться псевдогипонатриемия, ассоциированная с гиперхолестеринемией [10, 12].

Основными подходами в лечении гиперхолестеринемии, ассоциированной с холестазом, является терапия, направленная на его разрешение, а также соблюдение диеты с низким содержанием жиров. При развитии жизнеугрожающих состояний, таких как синдром гипервязкости и тромбоэмболия легочной артерии, проводятся эфферентные методы лечения, например экстракорпоральный аферез липидов [2, 9, 19]. В качестве дополнительных опций может быть рассмотрено применение урсодезоксихолиевой кислоты и фенофибрата [20] и полиненасыщенных жирных кислот [21]. Терапия, традиционно применяющаяся при гиперхолестеринемии, такая как назначение ингибиторов гидроксиметилглутарил-кофермента А-редуктазы (статинов), в данном случае является неэффективной в связи с тем, что Лп-X не подвергается печеночному клиренсу, опосредованному рецепторами ЛПНП, в связи с отсутствием апо-B в своей структуре [22]. Важно отметить, что в описанных ранее клинических случаях терапия

Рисунок
Электрофорез липидных фракций при гиперхолестеринемии, ассоциированной с образованием Лп-X (принципиальная схема)
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности

Figure
Electrophoresis of lipid fractions in hypercholesterolemia associated with the formation of lipoprotein X (Lp-X) (schematic diagram)
VLDLs – very-low-density lipoproteins; LDLs – low-density lipoproteins; HDLs – high-density lipoproteins



статинами была неэффективна при применении препаратов у данной когорты пациентов, что ставит под сомнение целесообразность такого лечения. Применение эзетимиба также было неэффективно, поскольку его действие основано на снижении всасывания холестерина в кишечнике, что вносит минимальный вклад в патогенез развития гиперхолестеринемии [22].

Таким образом, тяжелая гиперхолестеринемия на фоне холестатической формы острой РТПХ с поражением печени является достаточно редким посттрансплантационным осложнением, особенно в детской популяции. До настоящего момента было опубликовано всего 2 случая гиперхолестеринемии, ассоциированной с поражением печени при РТПХ у детей [12, 23].

Клинический случай

Мальчик Ш., 9 лет, в возрасте 2,5 лет установлен диагноз: Т-лимфобластная лимфома с поражением лимфатических узлов шеи, средостения, подмышечной области, правой почки, костного мозга, IV стадия. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Проводилась специфическая терапия по протоколу BFM-90, на фоне чего достигнута полная ремиссия.

Учитывая фенотипические изменения, характерные для синдромов нарушения репарации ДНК («птичьи» черты лица, микроцефалия, гипоплазия нижней челюсти, гипостатурное телосложение), в возрасте 7 лет ребенку было выполнено генетическое исследование. В результате выявлена мутация в гене *NBN* c.657_661delACAAA, p.Lys219AsnfsTer16 в гомозиготном состоянии, на основании чего был установлен диагноз: первичный иммунодефицит – синдром Ниймеген, который стал основанием для проведения ТГСК в возрасте 9 лет от неродственного полностью совместимого донора (HLA 10/10).

Перед аллогенной ТГСК проведено стандартное кондиционирование согласно используемому в клинике протоколу: флударабин 150 мг/м^2, треосульфан 21 г/м^2, тимоглобулин 5 мг/кг, ритуксимаб 375 мг/м^2. В качестве профилактики РТПХ были использованы циклофосфамид 25 мг/кг/сут на +3-й, +4-й дни, руксолитиниб 8 мг/м2 с +5-го дня.

Приживление мегакариоцитарного ростка зафиксировано на +12-й день, лейкоцитарного ростка – на +17-й день.

С +21-го дня зафиксировано нарастание уровня аланинаминотрансферазы до 1454 Ед/л, аспартатаминотрансферазы до 1051 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы до 355 Ед/л, лактатдегидрогеназы до 532 Ед/л, затем отмечался энтероколит (стул объемом 4 л/сут). Данные проявления расценены как течение острой РТПХ III стадии с поражением печени и интестинального тракта. Несмотря на терапию метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг, отмечалась разнонаправленная динамика: снижение уровня печеночных трансаминаз и прирост уровня билирубина преимущественно за счет прямой фракции (общий билирубин 143 мкмоль/л, прямой – 104 мкмоль/л), течение энтероколита сохранялось в прежнем объеме.

Проводилась иммуносупрессивная терапия в следующем объеме: метилпреднизолон, этанерцепт, циклоспорин (позднее заменен на рапамицин), ведолизумаб, будесонид, экстракорпоральный фотоферез.

Несмотря на положительную динамику в течении энтероколита, не отмечалось выраженного ответа со стороны маркеров поражения печени.

При контрольном обследовании на +60-е сутки выявлена гиперхолестеринемия до 30,5 ммоль/л с последующим нарастанием до 41 ммоль/л, при этом ЛПНП 11,66 ммоль/л, ЛПВП 0,23 ммоль/л, а уровень триглицеридов не превышал референсные значения. Кроме того, отмечалось снижение уровня натрия в сыворотке крови до 127 ммоль/л, требующее коррекции.

При проведении дифференциально-диагностических мероприятий было подтверждено, что ранее уровень холестерина у пациента всегда соответствовал возрастным нормам, также не было получено данных о наследственной и вторичной (повышенный катаболизм на фоне анорексии, глубокий вторичный гипотиреоз) гиперхолестеринемии. В связи с невозможностью исключения токсических эффектов фармакотерапии произведена отмена всех потенциально гепатотоксичных препаратов, включая руксолитиниб и рапамицин, однако положительной динамики не получено.

В качестве следующего этапа лабораторной диагностики проведен электрофорез липидов с их последующим типированием. В результате получены данные о наличии у пациента Лп-Х, что в сочетании с холестатическими маркерами, и учитывая опубликованные данные, коррелирует с проявлениями и тяжестью РТПХ с поражением печени после аллогенной ТГСК. На основании полученных результатов и сделанных выводов было принято решение об эскалации иммуносупрессивной терапии за счет назначения руксолитиниба (13 мг/м^2 перорально ежедневно) и циклофосфамида (200 мг/м^2 внутривенно 1 раз/нед, №3). В результате проводимой терапии зарегистрирована положительная динамика – снижение общего билирубина до 26 мкмоль/л (прямая фракция 13 мкмоль/л) и холестерина до

11,3 ммоль/л, а также нормализация уровня натрия в крови.

В настоящее время на сроке 5 мес после ТГСК пациент разрешил острую РТПХ, остается на базисной терапии руксолитинибом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперхолестеринемия в раннем посттрансплантационном периоде у детей остается малоизученным и недооцененным осложнением, особенно в контексте острой РТПХ с поражением печени. Представленный случай демонстрирует крайне редкий пример гиперхолестеринемии, ассоциированной с образованием Лп-Х, у ребенка после аллогенной ТГСК. В литературе описано ограниченное количество подобных наблюдений в педиатрической популяции, что делает данный случай ценным с точки зрения полученного опыта, отработки алгоритма диагностики и подходов к терапии.

Важно отличать Лп-Х-гиперхолестеринемию от иных гиперхолестеринемий, связанных с метаболическим синдромом или наследственными дислипидемиями, так как терапевтическая тактика в этих ситуациях принципиально различается. Еще раз следует подчеркнуть, что развитие холестатической формы РТПХ может приводить к обратному транспорту липидов и формированию Лп-Х, обладающего уникальными метаболическими свойствами, включая устойчивость к печеночному клиренсу и относительную неатерогенность [14, 15].

Подтверждение наличия Лп-Х, а также отсутствие ответа на отмену потенциально гепатотоксичной терапии и сохранение гиперхолестеринемии на фоне активной острой РТПХ с поражением печени стало важным дополнительным аргументом для трактовки причин дислипидемии в данном случае.

Кроме того, выявленная у пациента гипонатриемия, вероятно, имела псевдогипонатриемический генез, что также описано в литературе как лабораторный феномен при Лп-Х-гиперхолестеринемии [10, 12]. В данном случае гипонатриемия успешно разрешилась параллельно с нормализацией липидного профиля после купирования холестаза. Это дополнительно подчеркивает необходимость комплексного анализа клинико-лабораторных данных у пациентов с подобными нарушениями.

Важно отметить, что стандартная гиполипидемическая терапия (статины, эзетимиб) в таких ситуациях неэффективна, что определяет необходимость дифференцированного подхода к лечению, которое в первую очередь должно быть направлено на устранение причин дислипидемии, т. е. холестаза и аллоиммунного поражения печени, что и было реализовано в описанном случае путем эскалации иммуносупрессивной терапии. Отсутствие атерогенного эффекта при образовании Лп-Х также не является поводом для применения радикальных методов терапии, в частности плазмафереза или сорбции липидов.

Таким образом, данное наблюдение расширяет представления о спектре осложнений после ТГСК и подчеркивает необходимость включения Лп-Х в дифференциальную диагностику тяжелой гиперхолестеринемии, особенно при сопутствующем холестазе. В условиях педиатрической трансплантационной практики это приобретает особую актуальность ввиду ограниченности данных и потенциально тяжелых последствий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.

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

ORCID
Shutova A.D. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1814-6772
Arakelyan S.K. ORCID: https://orcid.org/0009-0005-7866-7256
Lyudovskikh E.I. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0717-2019
Gutovskaya E.I. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3800-8927
Vasilieva A.P. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3949-248X
Kozlovskaya S.N. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1754-1220
Shipitsyna I.P. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8687-5497
Skvortsova Yu.V. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0566-053X
Balashov D.N. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2689-0569

Литература / References

1. Blaser B.W., Kim H.T., Alyea E.P., Ho V.T., Cutler C., Armand P., et al. Hyperlipidemia and statin use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18 (4): 575–83.
2. Fellin R., Manzato E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2019; 29 (1): 4–8.
3. Couriel D.R., Saliba R., Escalón M.P., Hsu Y., Ghosh S., Ippoliti C., et al. Sirolimus in combination with tacrolimus and corticosteroids for the treatment of resistant chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol 2005; 130 (3): 409–17.
4. Ballantyne C.M., Podet E.J., Patsch W.P., Harati Y., Appel V., Gotto A.M., et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. JAMA 1989; 262 (1): 53–6.
5. Hiraoka A., Ohashi Y., Okamoto S., Moriyama Y., Nagao T., Kodera Y., et al. Phase III study comparing tacroli-

mus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 28 (2): 181–5.
6. Macfarlane D.P., Forbes S., Walker B.R. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. J Endocrinol 2008; 197 (2): 189–204.
7. Lu Y., Yuan D., Pan J., Fang X., Ding M., Lu K., et al. Dyslipidemia in the first 100 days and the association with acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a single-center retrospective study in China. Transpl Immunol 2023; 78: 101829.
8. Griffith M.L., Savani B.N., Boord J.B. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. Blood 2010; 116 (8): 1197–204.
9. Pearce E.N. Hypothyroidism and dyslipidemia: Modern concepts and approaches. Curr Cardiol Rep 2004; 6 (6): 451–6.
10. Turchin A., Wiebe D.A., Seely E.W., Graham T., Longo W., Soiffer R. Severe hypercholesterolemia mediated by lipoprotein X in patients with chronic graft-versus-host disease of the liver. Bone Marrow Transplant 2005; 35 (1): 85–9.
11. Inamoto Y., Teramoto T., Shirai K., Tsukamoto H., Sanda T., Miyamura K., et al. Severe hypercholesterolemia associated with decreased hepatic triglyceride lipase activity and pseudohyponatremia in patients after allogeneic stem cell transplantation. Int J Hematol 2005; 82 (4): 362–6.
12. Coakley J.C., Vervaart P.P., McKay M.R.G. Factitious hyponatremia in a patient with cholestatic jaundice following bone marrow transplantation. Pathology 1986; 18 (1): 158–9.
13. Joukhadar R., Chiu K. Severe hypercholesterolemia in patients with graft-vs-host disease affecting the liver after stem cell transplantation. Endocr Pract 2012; 18 (1): 90–7.
14. Kattah L., Gómez A., Gutiérrez S., Puerto K., Moreno-Pallares E.D., Jaramillo A., et al. Hypercholesterolemia due to lipoprotein X: Case report and thematic review. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2019; 12: 1179551419878687.
15. Loaeza-del Castillo A.M., Gaytán-Santillán A., López-Tello A., Merit M.V.A., Milke-García M del P., Flores-Rodríguez J., et al. Patterns of serum lipids derangements and cardiovascular risk assessment in patients with primary biliary cholangitis. Ann Hepatol 2019; 18 (6): 879–82.
16. Solaymani-Dodaran M., Aithal G.P., Card T., West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2008; 103 (11): 2784–8.
17. Chang P.Y., Lu S.C., Su T.C., Chou S.F., Huang W.H., Morrisett J.D., et al. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. J Lipid Res 2004; 45 (11): 2116–22.
18. Ćwiklińska A., Mickiewicz A., Kowalski R., Kortas-Stempak B., Kuchta A., Mucha K., et al. Detection of Lipoprotein X (LpX): A challenge in patients with severe hypercholesterolaemia. J Med Biochem 2020; 39 (3): 283–9.
19. Wong M.L., Raghavan R.P., Hedger N.A., Ellis R.D., Meeking D.R., Albon L. The use of plasmapheresis in managing primary biliary cirrhosis presenting with profound hypercholesterolaemia. Br J Diabetes Vasc Dis 2012; 12 (3): 156–8.
20. Liberopoulos E.N., Florentin M., Elisaf M.S., Mikhailidis D.P., Tsianos E. Fenofibrate in primary biliary cirrhosis: a pilot study. Open Cardiovasc Med J 2010; 4 (1): 120–6.
21. Calder P.C. n–3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 2006; 83 (6): 1505S–19S.
22. Nemes K., Åberg F., Gylling H., Isoniemi H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. World J Hepatol 2016; 8 (22): 924.
23. Zidan H., Lo S., Wiebe D., Talano J., Alemzadeh R. Severe hypercholesterolemia mediated by lipoprotein X in a pediatric patient with chronic graft-versus-host disease of the liver. Pediatr Blood Cancer 2008; 50 (6): 1280–1.