

## Сахарный диабет и семейная гиперхолестеринемия у ребенка — реальность?

Л.Ф. Галимова<sup>1</sup>, Д.И. Садыкова<sup>2</sup>, И.В. Леонтьева<sup>3</sup>, Е.С. Слестникова<sup>1,2</sup>, М.Р. Шайдуллина<sup>1</sup>,  
Н.В. Криницкая<sup>1</sup>, А.Р. Шакирова<sup>1</sup>, О.Г. Печерица<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>3</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Diabetes and family hypercholesterolemia in a child: is it real?

L.F. Galimova<sup>1</sup>, D.I. Sadykova<sup>2</sup>, I.V. Leontyeva<sup>3</sup>, E.S. Slastnikova<sup>1,2</sup>, M.R. Shaidullina<sup>1</sup>,  
N.V. Krinickaya<sup>1</sup>, A.R. Shakirova<sup>1</sup>, O.G. Pecheritsa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Children's Hospital, Kazan, Russia;

<sup>2</sup> Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>3</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Сахарный диабет 1-го типа — одно из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста, при котором отмечаются расстройства углеводного, жирового и белкового обменов, обусловленные нарушением действия инсулина на ткани-мишени. При этом изменения липидного профиля могут быть как вторичными, так и первичными. Приведен клинический случай сочетания у ребенка сахарного диабета 1-го типа и семейной гиперхолестеринемии. Представлены клинико-лабораторные результаты обследования ребенка и его родителей. Семейная гиперхолестеринемия подтверждена выявлением мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR* в гетерозиготном состоянии. Кроме того, у пробанда установлен полиморфизм гена *SLCO1B1*, что следует учитывать при назначении терапии. Продемонстрированный клинический случай показывает, что семейная гиперхолестеринемия может протекать как самостоятельное заболевание, усугубляющее течение сахарного диабета и требующее коррекции терапии.

**Ключевые слова:** дети, семейная гиперхолестеринемия, сахарный диабет 1-го типа.

**Для цитирования:** Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С., Шайдуллина М.Р., Криницкая Н.В., Шакирова А.Р., Печерица О.Г. Сахарный диабет и семейная гиперхолестеринемия у ребенка — реальность? Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 88–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-88-91

Diabetes mellitus type 1 is one of the most common chronic diseases among children. It is a pathology of carbohydrate, fat and protein metabolism caused by insulin deficiency in the target tissue. Changes in the lipid profile can be both secondary and primary. The article describes a clinical case of a combination of diabetes mellitus type 1 and family hypercholesterolemia in a child. It presents the clinical and laboratory results of the examination of the child and his parents. Familial hypercholesterolemia is confirmed by mutation of the low density lipoprotein receptor gene (*LDLR*) in the heterozygous state. In addition, the proband has a polymorphism of the *SLCO1B1* gene, which should be considered when prescribing therapy. The demonstrated clinical case shows that familial hypercholesterolemia can be an independent disease, aggravating the course of diabetes mellitus and requiring correction of the therapy.

**Key words:** family hypercholesterolemia, children, type 1 diabetes mellitus.

**For citation:** Galimova L.F., Sadykova D.I., Leontyeva I.V., Slastnikova E.S., Shaidullina M.R., Krinickaya N.V., Shakirova A.R., Pecheritsa O.G. Diabetes and family hypercholesterolemia in a child: is it real? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(4): 88–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-88-91

Сахарный диабет — этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина либо сочетанием этих нарушений. Почти 90% всех случаев сахарного диабета в детском и под-

ростковом возрасте приходится на сахарный диабет 1-го типа, при котором наблюдается абсолютная недостаточность инсулина [1].

Сахарный диабет 1-го типа — одно из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста, с частотой случаев 1 на 350 детей до 18 лет.

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., врач Детской республиканской клинической больницы,  
ORCID ID: 0000-0001-5576-5279  
e-mail: lilu1@inbox.ru

Слестникова Евгения Сергеевна — врач Детской республиканской клинической больницы, асп. кафедры госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-1732-7443

Шайдуллина Мария Рустемовна — к.м.н., врач эндокринологического отделения Детской республиканской клинической больницы,  
ORCID ID: 0000-0002-2783-5759

Криницкая Наталья Валерьяновна — зав. эндокринологическим отделением Детской республиканской клинической больницы  
Шакирова Алмазия Раисовна — зав. педиатрическим отделением №5

Детской республиканской клинической больницы,

ORCID ID: 0000-0001-9975-3632

Печерица Оксана Григорьевна — к.м.н., врач эндокринологического отделения Детской республиканской клинической больницы  
420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 1400

Динара Ильгизаровна Садыкова — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета,  
ORCID ID: 000-0002-6662-3548

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева,  
ORCID ID: 0000-0002-5273-6859

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В последние два десятилетия заболеваемость неуклонно увеличивается, особенно среди детей младше 5 лет [2].

Известно, что при сахарном диабете отмечаются расстройства углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени. При этом достаточно часто встречаются изменения липидного обмена. Большинство больных сахарным диабетом умирают от сердечно-сосудистых осложнений, а ишемическая болезнь сердца занимает среди причин смерти лидирующие позиции. В связи с этим информация о роли и клинических вариантах нарушений липидного обмена при сахарном диабете чрезвычайно важна [1].

Принято считать, что гиперхолестеринемия при сахарном диабете имеет вторичный характер. При стабилизации основного процесса уровни общего холестерина должны нормализоваться, что служит одним из критериев компенсации. Однако не всегда удается этого достичь. В ряде случаев возникает вопрос: с чем может быть связан повышенный уровень общего холестерина, не поддающийся коррекции с помощью стандартной терапии сахарного диабета?

Следует отметить, что гиперхолестеринемия бывает как вторичной, так и первичной. Одна из первичных форм – семейная гиперхолестеринемия. Это аутосомно-доминантное заболевание, возникающее у человека с рождения, сопровождающееся увеличением концентрации в крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности [3–5]. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в большинстве случаев связана с мутациями в следующих генах: гене рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR* (до 95% случаев), аполипопротеина В-100 *APOB* (4–5%) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа *PCSK9* (1%) [6]. Вероятность передачи мутации потомству составляет 50%. Распространенность заболевания в общей популяции 1:200 – 1:500 [7]. Без лечения семейная гиперхолестеринемия ассоциируется с развитием преждевременного атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и смертью уже в третьей–четвертой декаде жизни [8].

В настоящей статье мы приводим клинический пример ребенка Г. 7 лет, страдающего одновременно сахарным диабетом 1-го типа и семейной гиперхолестеринемией.

Таблица 1. Исходные показатели липидограммы ребенка Г.  
Table 1. Baseline parameters of the child's G. lipidogram

Биохимический показатель	Ребенок Г.	Целевые уровни показателей липидного обмена при сахарном диабете [9]
Общий холестерин, ммоль/л	7,27	<4,5
Триглицериды, ммоль/л	0,72	<1,7
ЛПВП, ммоль/л	1,2	>1,3
ЛПНП	5,54	<2,8

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

**Клинический случай.** В апреле 2017 г. ребенок Г. в возрасте 6 лет впервые обратился за медицинской помощью с жалобами на слабость, вялость, головокружение, полидипсию, полиурию, «липкую» мочу, в связи с чем был госпитализирован в эндокринологическое отделение.

Ребенок от второй беременности, первых срочных родов. При рождении масса пациента была 3650 г, длина 50 см. Семейный анамнез по эндокринным заболеваниям отягощен: мама страдает сахарным диабетом 1-го типа, дядя со стороны мамы – сахарным диабетом 2-го типа. На момент обращения уровень холестерина в крови у родителей и близких родственников целенаправленно не изучался.

Проведенные при госпитализации обследования выявили гипергликемию 23,5 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина 10,7%, отмечался декомпенсированный метаболический ацидоз (рН крови 7,28), в общем анализе мочи – глюкозурия 55 ммоль/л, кетонурия 15 ммоль/л, глюкоза в суточной моче 56 ммоль/л. При осмотре ребенка обращали внимание дефицит массы тела, сухость кожных покровов, выраженный запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

На основании типичных жалоб, клинической картины и специфических изменений лабораторных тестов диагностирован сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный (фаза декомпенсации), осложненный диабетическим кетоацидозом. В целях регидратации и дезинтоксикации проведена инфузионная терапия, начато введение инсулина базисно-болюсным методом в режиме многократных подкожных инъекций.

После купирования симптомов кетоацидоза, снижения токсичного уровня гликемии было проведено общепринятое обследование ребенка. Выявлены изменения в липидограмме в виде гиперхолестеринемии и увеличения уровня липопротеинов низкой плотности, показатели превышали как лабораторный референс, так и целевые параметры, рекомендованные при сахарном диабете [9] (табл. 1). Изменения были расценены как проявления острого метаболического стресса на фоне критического абсолютного дефицита инсулина.

Ребенку было проведено инструментальное обследование. Эхокардиография: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. Признаков

легочной гипертензии нет. Заключение: пролапс митрального клапана 1-й степени с минимальной регургитацией. ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 92 уд/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий не выявило патологии.

При офтальмологическом осмотре обнаружены признаки ангиопатии сетчатки: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, вены расширены, полнокровны. Артерии среднего калибра, макула – без особенностей.

После завершения подбора дозы инсулина, обучения мамы в «Школе сахарного диабета» ребенок был выписан домой с диагнозом: сахарный диабет 1-го типа, фаза субкомпенсации. Дислипидемия. Ангиопатия сетчатки. Рекомендовано ограничить в рационе рафинированные углеводы, продолжить введение инсулина в базисно-болюсном режиме в дозе 0,55 ед/кг/сут под ежедневным многократным контролем уровня гликемии и на фоне обязательного определения углеводной ценности пищи провести контроль липидного состава крови через 6 мес.

Динамическое наблюдение за ребенком позволило констатировать удовлетворительный уровень компенсации нарушений углеводного обмена (уровни гликированного гемоглобина и гликемического профиля свидетельствовали об оптимальном гликемическом контроле). Несмотря на это, на протяжении более 8 мес в каждой липидограмме отмечалось стойкое нарушение липидного обмена (см. рисунок) – клинически значимое повышение уровня общего холестерина (от 7,27 до 9,66 ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности (от 5,52 до 7,06 ммоль/л).

Для исключения семейного характера нарушений было проведено обследование родителей и ближайших родственников пациента. Анализ биохимических показателей выявил отклонение у отца в виде гиперхолестеринемии (7,82 ммоль/л), повышении уровня

липопротеинов низкой плотности (4,84 ммоль/л; табл. 2). Изменения липидного обмена у отца послужили основанием для генетического тестирования с целью исключения семейной гиперхолестеринемии. Результат генетической диагностики оказался положительным и подтвердил наличие патогенной мутации в гене рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR*: гетерозигота, вариант NP\_000518.1:p.Cys82Tyr NM\_000527.4:c.245G>A NC\_000019.9:g.11213394G>A.

Известно, что отсутствие или дисфункция рецептора липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов вследствие мутации в гене *LDLR* ведет к выраженному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в плазме крови и раннему возникновению атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [6]. Мутации в этом гене ассоциированы с развитием семейной гиперхолестеринемии с ауто-сомно-доминантным типом наследования.

Кроме того, генетическое исследование выявило полиморфизм гена *SLCO1B1* – вариант NP\_006437.3:p.Val174Ala NM\_006446.4:c.521T>C NC\_000012.11:g.21331549T>C. Ген *SLCO1B1* кодирует белок OATP1B1, – один из основных мембранных белков-транспортеров. OATP1B1 экспрессируется на мембране гепатоцитов человека и регулирует клеточное

Таблица 2. Липидограмма родителей ребенка Г.

Table 2. Lipidogram of parents of a child G.

Показатель	Результаты обследования	
	Отец	Мать
Общий холестерин, ммоль/л	7,82	4,97
Триглицериды, ммоль/л	0,81	0,71
ЛПВП, ммоль/л	1,2	1,7
ЛПНП, ммоль/л	4,84	2,78

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

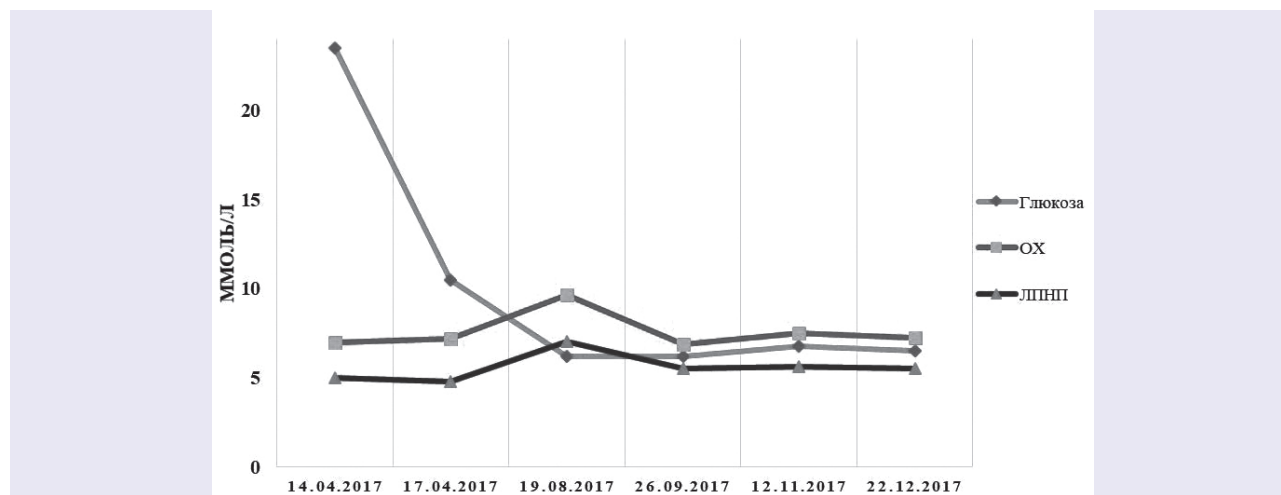


Рисунок. Динамика уровней глюкозы, общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у ребенка Г.  
Figure. Dynamics of parameters of glucose, total cholesterol and low-density lipoproteins in child G.

поглощение ряда эндогенных веществ и клинически важных лекарственных препаратов [10]. В частности, полиморфизм гена *SLCO1B1* связан с увеличением концентрации в плазме почти всех статинов, что делает носителей более восприимчивыми к ассоциированному со статинами поражению мышечной ткани [11]. Выявление данного полиморфизма требует тщательного контроля за пациентом, получающим статины, и имеет большое клиническое значение для подбора правильной липидснижающей терапии.

Итак, был выставлен окончательный диагноз: сахарный диабет 1-го типа, фаза компенсации. Семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма, связанная с геном *LDLR*. Полиморфизм гена *SLCO1B1*. Ангиопатия сетчатки.

Поскольку семейная гиперхолестеринемия является генетическим заболеванием, то установление

диагноза у пациента (индексный пациент) запускает серию последующих диагностических тестов и исследований, в том числе среди его родственников (каскадный скрининг). Это имеет большое значение, так как родственники могут не подозревать о наличии у них заболевания, а ранняя диагностика позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии [12].

Таким образом, следует обращать внимание врачей на актуальность подробного изучения нарушений липидного обмена при сахарном диабете у детей. Не всегда гиперхолестеринемия при сахарном диабете носит вторичный характер. Продемонстрированный клинический случай показывает, что семейная гиперхолестеринемия может протекать как самостоятельное заболевание, усугубляющее течение сахарного диабета и требующее коррекции терапии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 442. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 442. (in Russ.).]
2. Kishore P. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена [Электронный ресурс]. URL: <https://www.msmanuals.com/ru> (дата обращения 05.04.2019) [Preeti Kishore. Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism disorders [Electronic resource]. URL: <https://www.msmanuals.com/ru> (contact date: 05.04.2019) (in Russ.).]
3. Сусеков А.В., Лугинова З.Г., Мешков А.Н., Соловьева Е.Ю., Балахоннова Т.В., Саидова М.А. и др. Консилиум у 9-летнего мальчика с уровнем холестерина 20 ммоль/л: от постановки диагноза к эффективному лечению. Медицинский совет 2014; 12: 106–110. [Susekov A.V., Luginova Z.G., Meshkov A.N., Solovieva E.Yu., Balakhonova T.V., Saidova M.A. et al. Consilium in a 9-year-old boy with a cholesterol level of 20 mmol/l: from diagnosis to effective treatment. Meditsinskii sovet 2014; 12: 106–110. (in Russ.).]
4. Goldberg A., Hopkins P., Toth P., Ballantyne C., Robinson J., Daniels S. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5: 133–140. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.04.003
5. DeSantes K., Dodge A., Eickhoff J., Peterson A.L. Improving Universal Pediatric Lipid Screening. J Pediatrics 2017; 188: 87–90. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.030
6. Watts G., Gidding S., Wierzbicki A., Toth., Alonso R., Brown W. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Inter J Cardiol 2014; 171: 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
7. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34(45): 3478–3490a. DOI: 10.1093/eurheartj/eh273
8. Bays H.E., Jones P.H., Orringer C.E., Brown W.V., Jacobson T.A. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. J Clin Lipidol 2016; 10(1): S1–S43. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.002
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП ПРИНТ, 2017; 112. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova (eds). Moscow: UP PRINT, 2017; 112. (in Russ.).]
10. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., Оседко А.В., Оседко О.Я., Титова Н.М. и др. Ген *SLCO1B1* в аспекте фармакогенетики. Сибирское медицинское обозрение 2015; 1(91). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gen-slco1b1-v-aspekte-farmakogenetiki> [Kotlovsky M.Ya., Pokrovsky A.A., Kotlovskaya O.S., Osedko A.V., Osedko O.Ya., Titova N.M., et al. Gene *SLCO1B1* in the aspect of pharmacogenetics. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2015; 1(91). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gen-slco1b1-v-aspekte-farmakogenetiki> (in Russ.).]
11. Wilke R.A., Ramsey L.B., Johnson S.G., Maxwell W.D., McLeod H.D., Voora V. et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for *SLCO1B1* and Simvastatin-Induced Myopathy. Clin Pharmacol Ther 2012; 92(1): 112–117. DOI: 10.1038/clpt.2012.57
12. Watts G., Gidding S., Wierzbicki A., Toth., Alonso R., Brown W. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Inter J Cardiol 2014; 171: 309–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025

Поступила: 13.05.19

Received on: 2019.05.13

### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.