

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-351-354

Клинико-прогностическое значение определения эластина и ламинина при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей

Н.С. Черкасов¹, Т.Н. Доронина¹, А.В. Прахов², Ю.А. Луценко³¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия²ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия³ГБУЗ «ДГП № 150 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить клинико-прогностическое значение эластина и ламинина при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у детей.

Материал и методы: под наблюдением находились 47 детей в возрасте 3–6 лет с НДСТ. Диагностику заболевания проводили, исключая генетическую патологию (путем анализа родословной, консультации генетика и т. д.). Интерпретацию фенотипических и висцеральных признаков выполняли с учетом рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей» (2016). Анализировали данные ультразвуковой оценки состояния сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Кроме того, определяли уровни эластина и ламинина в сыворотке крови сэндвич-методом ИФА с использованием высокочувствительных наборов. Все исследования проводили при поступлении в стационар и в динамике через 2 года.

Результаты исследования: определены прогностическая значимость (прогностический коэффициент) отдельных фенотипических, висцеральных и лабораторных признаков и значения прогностического порога, являющегося суммой прогностических коэффициентов, при которых можно сделать заключение о высоком, умеренном и низком риске прогрессирования НДСТ. Показано, что определение уровней эластина и ламинина при оценке риска прогрессирования НДСТ повышает ее точность. Это подтверждено значениями их прогностических коэффициентов, которые были сопоставимы с таковыми у ведущих фенотипических и висцеральных признаков. Правильность прогноза, основанного на использовании комплекса прогностических показателей — фенотипических, висцеральных и биохимических, подтверждалась в динамике нарастанием признаков дисплазии: из 38 детей с высоким или умеренным риском прогрессирования НДСТ, определенным при первичном обследовании, у 36 через 2 года констатировали прогрессирование заболевания.

Заключение: учитывая патогенетическое значение эластина и ламинина в развитии диспластических процессов, можно считать эти показатели информативными в оценке риска прогрессирования дисплазии у детей в возрасте 3–6 лет. Уровни эластина и ламинина целесообразно применять как дополнительные критерии оценки риска прогрессирования НДСТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, прогнозирование, дети, фенотипические признаки, ламинин, эластин, риск прогрессирования, сердечно-сосудистая система, мочевыделительная система.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Черкасов Н.С., Доронина Т.Н., Прахов А.В., Луценко Ю.А. Клинико-прогностическое значение определения эластина и ламинина при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(4):351–354. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-351-354.

Clinical prognostic relevance of elastin and laminin in children with undifferentiated connective tissue disease

N.S. Cherkasov¹, T.N. Doronina¹, A.V. Prakhov², Yu.A. Lutsenko³¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation³Children's City Polyclinics No. 150, Moscow, Russian Federation;

ABSTRACT

Aim: to determine clinical prognostic relevance of elastin and laminin in children with undifferentiated connective tissue disease (UCTD).

Patients and Methods: 47 children with UCTD aged 3–6 were enrolled. The diagnosis was verified by ruling out genetic disorders via analyzing family tree, genetic consultation, etc. Phenotypic and visceral signs were interpreted based on "Congenital and multifactorial connective tissue diseases in children" guidelines (2016). The results of cardiovascular and urinary tract ultrasound were analyzed. Serum levels of elastin and laminin were measured by the sandwich ELISA using high-sensitive kits. All tests were performed at admission and after two years.

Results: prognostic relevance (prognostic coefficient) of individual phenotypic and visceral signs and lab tests and prognostic threshold value (the sum of prognostic coefficients indicating high, moderate, or low risk of UCTD progression) were determined. It was demonstrated that measuring elastin and laminin levels improves the efficacy of UCTD progression risk assessment. This phenomenon was supported by the values of their prognostic coefficient, which were comparable to the values of significant phenotypic and visceral signs. Furthermore, the accuracy of prognosis based on the use of a set of prognostic indicators (phenotypic, visceral, and biochemical) was supported by the escalation of dysplasia signs. After two years, disease progression was reported in 36 out of 38 children with a moderate and high risk of UCTD progression as identified by the initial evaluation.

Conclusion: given the relevance of elastin and laminin in dysplasia pathogenesis, these parameters are considered informative to assess the risk of dysplasia progression in children aged 3–6. It is reasonable to use elastin and laminin levels as additional criteria to evaluate the risk of UCTD progression.

KEYWORDS: undifferentiated connective tissue disease, prediction, children, phenotypic signs, laminin, elastin, risk of progression, cardiovascular system, urinary system.

FOR CITATION: Cherkasov N.S., Doronina T.N., Prakhov A.V., Lutsenko Yu.A. Clinical prognostic relevance of elastin and laminin in children with undifferentiated connective tissue disease. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(4):351–354 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-351-354.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в развитии недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) важную роль играют нарушения синтеза и/или распада элементов внеклеточного матрикса соединительной ткани. Дисбаланс этой сложной системы, будь то аномальная пролиферация ткани или дегградация коллагенов, дефекты в их структурных генах или аномалии различных модификаций, может приводить к дисплазии [1–3]. В структуре внеклеточного матрикса важное место занимают белки эластина и ламинина. Они регулируют взаимоотношения между эластиновой сердцевинной и микрофибриллами. Ламинин может взаимодействовать со всеми структурными компонентами базальных мембран. Комплексная оценка уровней этих белков повышает информативность проводимых исследований дисплазий. Это обосновывает необходимость одновременного изучения этих двух белков для оценки диспластических процессов [4–8].

В связи с возможностью прогрессирования диспластического процесса у детей целесообразно прогнозировать его риск в раннем возрасте [1, 2, 4]. В литературе описаны методы прогнозирования, основанные на выявлении фенотипических признаков с их количественной оценкой.

В последнее время используют одновременное исследование фенотипических и висцеральных признаков НДСТ. Известно, что различные изменения клапанов сердца, аномалии хорд, пиелоектазия, каликоэктазия и др. являются неблагоприятными прогностическими критериями проявления дисплазии. При прогнозировании важную роль играют научно обоснованные методы индивидуального прогноза вероятности развития тяжелых форм заболевания [1, 2, 9].

Имеющиеся в настоящее время лабораторные методы определения кортизола, магния, секреторного иммуноглобулина А, антител к коллагену, лактатдегидрогеназы и др. не могут быть приняты за основу определения риска прогрессирования НДСТ [10]. Для повышения достоверности прогнозирования прогрессирования НДСТ целесообразно исследовать значение уровней других белков внеклеточного матрикса: ламинина и эластина.

Таким образом, малоизученность аспектов патогенеза НДСТ, трудности диагностики и прогрессирующее течение заболевания определяют актуальность исследований в этой области.

Цель исследования: установить клиничко-прогностическое значение эластина и ламинина при НДСТ у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 47 детей с НДСТ в возрасте от 3 до 6 лет. В контрольную группу вошли 20 детей того же возраста без фенотипических и висцеральных признаков НДСТ. Диагностика заболевания проводилась

на основании исключения генетической патологии (анализ родословной, консультация генетика и др.). Интерпретацию фенотипических и висцеральных признаков выполняли с учетом рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей» (2016) [1].

Для постановки диагноза учитывалось наличие 6 или более фенотипов в сочетании с висцеральными (одним и более) признаками дисплазии. Анализировались данные ультразвуковой оценки состояния сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Из биохимических показателей исследовали уровни эластина и ламинина в сыворотке крови сэндвич-методом ИФА с использованием высокочувствительных наборов для определения количественного уровня эластина (серия HBE-337 Hu № 4 DF58C0861) и ламинина (серия HBE082Hu № 7B578DDCCD) компании Cloud-Clone Corp. Все исследования проводились при поступлении в стационар и в динамике через 2 года.

Для прогнозирования использовали метод математического моделирования, основанный на принципах расчета прогностических коэффициентов (ПК). Для каждого фактора и его градации вычисляли ПК по информационному варианту формулы Байеса:

$$ПК = 10 \times 1g \frac{P(X/A)}{P(X/B)}$$

где $P(X/A)$ — частота встречаемости фактора X при состоянии A; $P(X/B)$ — частота встречаемости фактора X при альтернативном состоянии B.

Их информативность выражалась в количественных значениях признаков. Прогностические показатели определяли методом Е.В. Гублера [11], после чего их объединяли в прогностическую таблицу [12]. По каждому из признаков (наличие/отсутствие) вычисляли сумму баллов с последующим ее сравнением с пороговой. Для оценки характера связи между признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона (Statistica 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основной группе детей с НДСТ определялись следующие фенотипические признаки: высокое готическое небо — 9 (19,1%), умеренная гипермобильность суставов — 7 (14,9%), плоская грудная клетка — 5 (10,6%), плоскостопие 1–2-й степени — 5 (10,6%), кифоз позвоночника 1-й степени — 2 (4,2%), лицевой дисморфизм — 2 (4,2%), морщинистая кожа — 1 (2,1%) и др.

Среди висцеральных признаков выделялись: пролапс митрального клапана с регургитацией 1-й степени — 12 (25,5%), эктопически расположенные хорды левого желудочка — 11 (23,4%), открытое овальное окно — 9 (19,1%), расширение восходящей аорты — 5 (10,6%), пиелоекта-

зия 1–2-й степени — 8 (17,0%), нефроптоз 1-й степени — 7 (14,9%). Сочетание висцеральных признаков наблюдалось у 18 (38,3%) пациентов.

По результатам анализа лабораторных данных все дети были разделены на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли 27 (57,4%) пациентов со значениями эластина от 5,2 нг/мл до 9,2 нг/мл и ламинина от 23,4 пг/мл до 42,0 пг/мл; вторую подгруппу составили 20 (42,6%) детей, у которых выявлены уровни эластина от 9,3 нг/мл до 13,7 нг/мл, а ламинина — от 42,1 пг/мл до 47,3 пг/мл. Пограничные цифры получены по результатам статистической обработки данных уровней белков [12]. Выявленные значения биохимических показателей достоверно отличались от таковых в группе сравнения ($p < 0,05$; $p_1 < 0,01$). Уровни эластина меньше 5,2 нг/мл и ламинина меньше 23,4 пг/мл встречаются в единичных случаях и не могут использоваться для прогнозирования.

Нами определена прогностическая значимость отдельных фенотипических, инструментальных и лабораторных факторов (100). Из них выделены 28 наиболее часто встречающихся, использованных в дальнейшем для непосредственного расчета ПК. Была проведена сортировка признаков и определение ПК.

Наиболее значимыми признаками были следующие: кифоз позвоночника (ПК=0,5), плоская грудная клетка (ПК=0,25), умеренная гипермобильность суставов (ПК=0,75), открытое овальное окно (ПК=0,7), эктопически расположенная хорда левого желудочка (ПК=2,75), пиелозктазия (ПК=1,8), нефроптоз (ПК=0,5), сочетания висцеральных признаков (ПК=2,5), повышенные уровни эластина (ПК=2,75) и ламинина (ПК=3,5). Остальные признаки имели меньшую прогностическую значимость. Обращает на себя внимание то, что значения ПК, характерные для некоторых фенотипических и инструментальных данных, существенно ниже таковых у изученных биохимических тестов. Это обуславливает важность использования эластина и ламинина в прогнозировании прогрессирования НДСТ.

Нами были определены значения прогностических порогов, получаемые суммированием ПК, которые позволяют говорить о высоком (15–17), умеренном (8–14) и низком (или отсутствии) (4–7) риске прогрессирования НДСТ.

При первичном обследовании у 24 детей по сумме ПК величина порога составила от 15 до 17, у 14 — от 8 до 14, у 9 детей — от 4 до 7.

Полученные результаты прогнозирования были подтверждены при обследовании наблюдаемых детей в динамике через 2 года. У 36 пациентов отмечалось прогрессирование НДСТ, а у 11 не наблюдалось такового, так как это были преимущественно дети из подгруппы низкого риска. Об этом свидетельствует также нарастание количества и степени выраженности фенотипических и висцеральных признаков в подгруппах высокого и умеренного риска. Ретроспективный анализ детей с прогрессированием НДСТ показал увеличение количества фенотипических признаков у одного пациента от 6 до 9, а висцеральных — от 1 до 4, при этом отмечалось повышение степени их выраженности. Следовательно, точность прогноза, основанного на использовании комплекса прогностических показателей — фенотипических, висцеральных и биохимических, — подтверждена в динамике. Это свидетельствует о высокой эффективности (79%) прогнозирования с использованием ламинина и эластина.

ОБСУЖДЕНИЕ

В прогнозировании риска прогрессирования НДСТ важную роль играют фенотипические признаки и выраженность висцеральных проявлений. Однако их применение позволяет с высокой достоверностью прогнозировать риск прогрессирования дисплазии у детей старше 7 лет [1, 2, 4]. В то же время у детей более младшего возраста точность подобного прогноза ниже. Нами установлено, что определение уровней эластина и ламинина при оценке риска прогрессирования НДСТ повышает ее точность. При этом степень риска может быть высокой или низкой, что указывает на возможную связь с различными вариантами течения диспластических процессов при НДСТ. Важное прогностическое значение изученных белков подтверждено уровнями их ПК, которые были сопоставимы или выше, чем у ведущих фенотипических и висцеральных признаков.

Учитывая патогенетическое значение изученных белков в развитии диспластических процессов, можно считать эти показатели информативными в оценке риска прогрессирования НДСТ у детей в возрасте 3–6 лет. Есть основания полагать, что выявленная высокая прогностическая значимость эластина и ламинина связана с возрастом изучаемой группы детей. Определение изменений содержания этих белков и их ПК позволяет повысить качество прогноза. В связи с этим возникает необходимость использования изученных показателей в качестве дополнительных критериев при прогнозировании риска прогрессирования НДСТ у детей до 7 лет.

Своевременное прогнозирование риска прогрессирования НДСТ дает возможность проводить раннюю профилактику развития тяжелых форм НДСТ. Существующие методы профилактики позволяют снизить вероятность развития этих форм заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное изучение фенотипических, висцеральных и биохимических признаков позволило установить их прогностическое значение при НДСТ у детей в возрасте 3–6 лет. Из всего многообразия признаков нами были выделены наиболее информативные прогностические показатели: кифоз позвоночника, плоская грудная клетка, гипермобильность суставов, открытое овальное окно, эктопически расположенная хорда левого желудочка, пиелозктазия, нефроптоз, сочетания висцеральных признаков, повышение уровней ламинина и эластина. Исследование показало, что уровни эластина и ламинина целесообразно учитывать как дополнительные критерии оценки прогрессирования дисплазии. При значениях уровней эластина от 9,3 нг/мл до 13,7 нг/мл и ламинина от 42,1 пг/мл до 47,3 пг/мл можно прогнозировать высокий риск прогрессирования НДСТ у детей в возрасте от 3 до 6 лет. В целом комплексное использование фенотипических, висцеральных и биохимических показателей позволяет расширить возможности в прогнозировании риска прогрессирования дисплазии соединительной ткани.

Литература

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр. 2016;7(2):5–39. DOI: 10.17816/PED725-39.
2. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазиями соединительной ткани. Педиатрия. 2013;4(92):27–30.

3. Джазаева М.Б., Гладких Н.Н., Решетникова В.А., Ягода А.В. Матричные металлопротеиназы: значение в ремоделировании сердца у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;4(13):576–580. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13108.
4. Черкасов Н.С., Луценко Ю.А., Ледяев М.Я. и др. Современные проблемы патогенеза дисплазии соединительной ткани у детей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020;4(76):16–23. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-16-23.
5. Bihlet A.R., Karsdal M.A., Sand J.M. et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover are associated with emphysema and eosinophilic-bronchitis in COPD. *Respir Res.* 2017;18(1):22. DOI: 10.1186/s12931-017-0509-x.
6. Devy J., Duca L., Cantarelli B. et al. Elastin-derived peptides enhance melanoma growth in vivo by upregulating the activation of Mcol-A (MMP-1) collagenase. *Br J Cancer.* 2010;103(10):1562–1570. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605926.
7. Mosca M., Tani C., Neri C. et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev.* 2006;6(1):1–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.03.004.
8. Laczik R., Soltesz P., Szodoray P. et al. Impaired endothelial function in patients with undifferentiated connective tissue disease: a follow-up study. *Rheumatology.* 2014;53(11):2035–2043. DOI: 10.1093/rheumatology/keu236.
9. Сидоров Г.А., Виноградов А.Ф., Корнюшо Е.М. и др. Особенности метаболических показателей у детей с признаками дисплазии соединительной ткани. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010;6(55):41.
10. Зуева Т.В., Жданова Т.В., Уразлина С.Е. Коморбидность почечной и кардиальной патологии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;4(14):711–715. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14178.
11. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина; 1990.
12. Черкасов Н.С., Луценко Ю.А., Доронина Т.Н. Патент RU2755976C1. Способ прогнозирования риска наследственной дисплазии соединительной ткани у детей.

References

1. Abbakumova L.N., Arsentev V.G., Gnusaev S.F. et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2016;7(2):5–39 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED725-39.
2. Arsentiev V.G., Aseev M.V., Baranov V.S., Shabalov N.P. Results of molecular genetic examination of children with connective tissue dysplasia. *Pediatriya.* 2013;4(92):27–30 (in Russ.).
3. Djazaeva M.B., Gladkikh N.N., Reshetnikov V.A., Yagoda A.V. Matrix metalloproteinases: role in cardiac remodeling in patients with connective tissue dysplasia. *Medical news of the North Caucasus.* 2018;4(13):576–580 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13108.
4. Cherkasov N.S., Lutsenko Y.A., Ledyayev M.Ya. et al. Modern problems of nissue dysplasia in children pathogenesis of connective. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2020;4(76):16–23 (in Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-16-23.
5. Bihlet A.R., Karsdal M.A., Sand J.M. et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover are associated with emphysema and eosinophilic-bronchitis in COPD. *Respir Res.* 2017;18(1):22. DOI: 10.1186/s12931-017-0509-x.
6. Devy J., Duca L., Cantarelli B. et al. Elastin-derived peptides enhance melanoma growth in vivo by upregulating the activation of Mcol-A (MMP-1) collagenase. *Br J Cancer.* 2010;103(10):1562–1570. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605926.
7. Mosca M., Tani C., Neri C. et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev.* 2006;6(1):1–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2006.03.004.
8. Laczik R., Soltesz P., Szodoray P. et al. Impaired endothelial function in patients with undifferentiated connective tissue disease: a follow-up study. *Rheumatology.* 2014;53(11):2035–2043. DOI: 10.1093/rheumatology/keu236.
9. Sidorov G.A., Vinogradov A.F., Kornusho E.M. et al. The specific features of metabolic parameters in children with the signs of connective tissue dysplasia. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2010;6(55):41 (in Russ.).
10. Zueva T.V., Zhdanova T.V., Uraslina S.E. Comorbidity of renal and cardiac pathology. *Medical News of North Caucasus.* 2019;14(4):711–717 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14178.

11. Gubler E.V. Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics. L.: Medicine; 1990 (in Russ.).
12. Cherkasov N.S., Lutsenko Yu.A., Doronina T.N. Patent RU2755976C1. A method for predicting the risk of non-hereditary connective tissue dysplasia in children (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черкасов Николай Степанович — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-9532-5446.

Доронина Татьяна Николаевна — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-7353-3615.

Прахов Андрей Валерьевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0000-0002-7978-3831.

Луценко Юлия Анатольевна — врач-нефролог ГБУЗ «ДГП № 150 ДЗМ»; 109341, Россия, г. Москва, ул. Братиславская, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6336-7887.

Контактная информация: Черкасов Николай Степанович, e-mail: kafedra1@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.09.2021.

Поступила после рецензирования 20.10.2021.

Принята в печать 16.11.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Nikolay S. Cherkasov — Dr. Sc. (Med.), Professor, professor of the Department of Hospital Pediatrics with the Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9532-5446.

Tatyana N. Doronina — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Hospital Pediatrics with the Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7353-3615.

Andrey V. Prakhov — Dr. Sc. (Med.), Professor, professor of the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7978-3831.

Yuliya A. Lutsenko — nephrologist, Children's City Polyclinics No. 150; 1, Bratislavskaya str., Moscow, 109341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6336-7887.

Contact information: Nikolay S. Cherkasov, e-mail: kafedra1@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.09.2021.

Revised 20.10.2021.

Accepted 16.11.2021.