

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-268-276

## Вопросы своевременной диагностики дефицита лизосомной кислой липазы у детей и молодых взрослых с нарушениями липидного профиля. Мнение экспертов

М.В. Ежов<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>2</sup>, А.А. Авраменко<sup>3,4</sup>, А.С. Алиева<sup>5</sup>, И.Н. Захарова<sup>6</sup>,  
И.В. Леонтьева<sup>7</sup>, С.И. Малявская<sup>8</sup>, И.М. Османов<sup>9</sup>, Д.И. Садыкова<sup>10</sup>, М.Л. Столина<sup>11</sup>,  
Т.В. Строкова<sup>7,12</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «МГНЦ», Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова, Самара, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

<sup>5</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Россия

<sup>9</sup>ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, Россия

<sup>10</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

<sup>11</sup>ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

<sup>12</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) является моногенным жизнеугрожающим и прогрессирующим заболеванием, сопровождающимся нарушениями липидного профиля у подавляющего количества пациентов всех возрастов. Своевременная диагностика и раннее начало доступной в РФ патогенетической терапии данного заболевания особенно актуальны для детей и молодых взрослых, так как аномальные уровни липидов в сыворотке крови в детстве ассоциированы с дебютом и степенью тяжести атеросклероза в подростковом, молодом и зрелом возрасте. Прогноз у пациентов с ДЛКЛ без патогенетического лечения неблагоприятный. Имеются сообщения о пациентах с болезнью накопления эфиров холестерина (форма ДЛКЛ у детей и взрослых) с ранним атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, кальцификацией аорты и т. д. Ранняя диагностика ДЛКЛ затруднена ввиду длительного латентного течения заболевания, неспецифичности клинических симптомов. В декабре 2020 г. в Москве состоялся Совет экспертов при участии ведущих российских липидологов и специалистов с опытом диагностики и лечения орфанных заболеваний. Был разработан алгоритм действий по оптимизации ранней диагностики дислипидемий у детей и молодых взрослых и выявлению пациентов с ДЛКЛ среди общего числа пациентов с нарушениями липидного профиля.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дефицит лизосомной кислой липазы, липидный профиль, атеросклероз, липидный центр.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ежов М.В., Захарова Е.Ю., Авраменко А.А. и др. Вопросы своевременной диагностики дефицита лизосомной кислой липазы у детей и молодых взрослых с нарушениями липидного профиля. Мнение экспертов. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):268–276. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-268-276.

## Timely diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency in children and young adults with lipid profile abnormalities. Expert opinion

M.V. Ezhov<sup>1</sup>, E.Yu. Zakharova<sup>2</sup>, A.A. Avramenko<sup>3,4</sup>, A.S. Alieva<sup>5</sup>, I.N. Zakharova<sup>6</sup>, I.V. Leont'eva<sup>7</sup>,  
S.I. Malyavskaya<sup>8</sup>, I.M. Osmanov<sup>9</sup>, D.I. Sadykova<sup>10</sup>, M.L. Stolina<sup>11</sup>, T.V. Stroкова<sup>7,12</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russian Federation

<sup>4</sup>Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

<sup>5</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup>North State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

<sup>9</sup>Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>11</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>12</sup>Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is a monogenic progressive life-threatening condition characterized by abnormal lipid profiles in most patients of all ages. Timely diagnosis and early pathogenetically-oriented treatment (available in Russia) are crucial for children and young adults since abnormal serum levels of lipids are associated with the onset and severity of atherosclerosis in adolescence, young and middle age. The prognosis of LAL-D without pathogenetically oriented treatment is poor. Data on cholesteryl ester storage disease (a variant of LAL-D in

children and adults), early atherosclerosis, coronary heart disease, aortic calcification, etc., are available. However, early diagnosis of LAL-D is difficult due to long-term latent course and nonspecific clinical signs. In December 2020, a panel of leading Russian experts in the diagnosis and treatment of orphan diseases and lipidologists was held in Moscow. This panel developed an algorithm to optimize the early diagnosis of dyslipidemias in children and young adults and identify patients with LAL-D in a total population of patients with lipid profile abnormalities.

**KEYWORDS:** lysosomal acid lipase deficiency, lipid profile, atherosclerosis, lipid center.

**FOR CITATION:** *Ezhov M.V., Zakharova E.Yu., Avramenko A.A. et al. Timely diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency in children and young adults with lipid profile abnormalities. Expert opinion. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):268–276 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-268-276.*

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в РФ [1]. Известно, что манифестация ССЗ, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза, обычно происходит во взрослом периоде жизни, однако атеросклероз — это медленно развивающийся процесс, который связан с изменением сосудистой стенки, формированием атеросклеротической бляшки, обтурацией просвета сосуда. В подавляющем количестве наблюдений причиной данных состояний являются наследственно обусловленные нарушения липидного обмена, и эти процессы дебютируют еще в детском возрасте, о чем свидетельствуют исследования последних 40 лет. Такие исследования с применением аутопсий, как «Патобиологические Определяющие Атеросклероза у Детей» (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) и «Богалузское Исследование Сердца» (Bogalusa Heart Study) продемонстрировали, что атеросклеротические процессы начинаются в детстве и выраженность ранних изменений артерий коррелирует с наличием стандартных факторов риска: повышением уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), повышением артериального давления (АД), избыточной массой тела и ожирением. Позже, при появлении возможности проведения ультрасонографии сонных артерий, позволяющей измерять толщину комплекса интима-медиа сосудов (КИМ), была обнаружена связь между факторами риска в детстве (КИМ, толщина кожной складки над трицепсом, систолическое АД, диастолическое АД, холестерин и ТГ, определенные при последнем обследовании в детском возрасте) и наличием признаков субклинического атеросклероза по данным измерения КИМ сонных артерий во взрослом возрасте. В результате ряда исследований стало ясно, что повышенные концентрации ОХС в детстве ассоциированы с увеличенным риском атеросклероза и ССЗ в последующие годы жизни, для формирования которых важным является наличие генетической предрасположенности, а также ряда компонентов окружающей среды (несбалансированная диета, низкая физическая активность) [2].

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — это крайне редкая наследственная аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, связанная с мутацией в гене *LIPA*, расположенном на десятой хромосоме (10q23.2-q23.3) [3, 4]. Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) является непрерывно синтезируемым ферментом, катализирующим гидролиз ТГ и сложных эфиров холестерина в лизосомах [5]. Ключевой механизм заболевания ДЛКЛ представляет собой прогрессирующее накопление в лизосомах эфиров холестерина и ТГ вследствие нарушения их расщепления из-за недостаточной или полностью отсутствующей активности фермента ЛКЛ. Последующий дефицит клеточных свободных жирных кислот и свободного холестерина из-за нарушенного гидролиза приводит

к активации сигнального пути, связанного с белком SREBP (sterol response element-binding protein), который увеличивает биосинтез холестерина *de novo* [6, 7]. Сопутствующее ингибирование пути рецептора LXR снижает отток холестерина и выработку липопротеидов высокой плотности (ЛВП), что приводит к дислипидемии: повышению уровня ХС ЛНП, гипертриглицеридемии и снижению уровня холестерина ЛВП (ХС ЛВП) [7–9].

Спектр клинических проявлений ДЛКЛ широк и включает в себя как крайне тяжелые случаи, заканчивающиеся летальными исходами в течение первых месяцев жизни, так и формы с более варибельным и длительно латентным течением заболевания [5, 10]. Гепатомегалия, стеатоз печени, дислипидемия, повышение уровня трансаминаз являются наиболее частыми клиническими и биохимическими проявлениями болезни [11].

Сердечно-сосудистые проявления, такие как ускоренное прогрессирование атеросклероза и процессов кальцификации, встречаются практически у 90% пациентов с ДЛКЛ и требуют особого внимания ввиду чаще всего бессимптомного начала и катастрофических последствий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда и инсульт в молодом и даже детском возрасте [12–15]. Несмотря на предполагаемую распространенность ДЛКЛ в РФ (1:100 000) [16], выявляемость пациентов с данным заболеванием остается на низком уровне. Следовательно, можно предположить, что случаи ДЛКЛ могут быть пропущены. Клиническое течение болезни в связи с неспецифичностью симптоматики в ряде случаев недооценивается, что, в свою очередь, приводит к повышению рисков формирования грозных ССЗ в молодом возрасте. В связи с вышеизложенным, а также с данными о широкой распространенности нарушений липидного обмена в популяции, наличием высокочувствительного, специфичного и доступного теста для выявления пациентов с ДЛКЛ, учитывая наличие доступной в РФ патогенетической терапии заболевания, особую важность приобретает включение ДЛКЛ в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики при выяснении причин дислипидемии у детей и молодых взрослых [17, 18].

С 8 по 17 декабря 2020 г. в РФ прошел Совет экспертов в онлайн-формате, целью которого являлось обсуждение проблем диагностики и маршрутизации детей и молодых взрослых с нарушениями липидного профиля, в том числе пациентов с ДЛКЛ, и поиск подходов к решению данных проблем в РФ. Эксперты обсудили текущую ситуацию и подходы к диагностике дислипидемий в РФ среди детей и молодых взрослых: проанализировали вопрос своевременной диагностики дислипидемии и возможности массовой оценки липидного профиля у детей и молодых взрослых (на примере других стран) в РФ; оценили возможности раннего выявления ДЛКЛ среди пациентов с дислипидемией в текущих условиях с использованием

дифференциально-диагностического подхода к определению этиологии нарушений липидного обмена и биохимических, молекулярно-генетических (в том числе генетических панелей), инструментальных методов диагностики. Были разработаны оптимальные пути маршрутизации детей и молодых взрослых с дислипидемиями с перспективой создания и развития детских липидных центров на федеральном и региональном уровнях.

## **ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ В РФ СРЕДИ ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ** **НАЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И НОРМАТИВНАЯ БАЗА, РЕГУЛИРУЮЩАЯ ДАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ**

В настоящее время в РФ существует ряд сложностей при ранней диагностике нарушений липидного обмена в педиатрической популяции. Эксперты отметили, что в руководящих документах Минздрава РФ (клинические рекомендации, порядок проведения диспансеризации и т. д.) отсутствуют исследования для выявления нарушений липидного обмена у пациентов детского и подросткового возраста. На данный момент утверждены только клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии, в которых указана необходимость оценки липидного профиля у детей начиная с 2 лет, при условии наличия у родителей семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии (СГХС), ксантоmatoза или раннего начала ИБС [19]. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (<http://base.garant.ru/71748018/>) нет указаний на сроки проведения биохимических исследований при профилактическом популяционном скрининге. Допускается определение ОХС в структуре расширенного биохимического анализа крови при обследовании ребенка с интеркуррентными заболеваниями. Крайне редко рекомендуется определение показателей липидограммы. Как правило, определяется только уровень ОХС у детей с отягощенной наследственностью по раннему атеросклерозу или инфаркту миокарда у родителей. Еще одной возможностью исследовать уровень ОХС и фракции являются диагностически сложные случаи, при обследовании по поводу которых врачам приходится дополнительно обосновывать (в связи с отсутствием в стандартах оказания медицинской помощи исследования липидограммы) назначение данных показателей. Кроме того, ситуацию осложняет отсутствие биохимического анализа крови в перечне обязательных исследований, проводящихся при профилактических осмотрах/диспансеризации детей.

Таким образом, в РФ исследование уровня ОХС и его фракций в детской и подростковой популяции назначается только с учетом отягощенного анамнеза при наличии интеркуррентных заболеваний, требующих изучения липидограммы.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о субклиническом течении атеросклероза у детей и подростков, медленном его прогрессировании с развитием во взрослом возрасте ИБС [20] — основной причины смертности в РФ наряду со смертностью от онкологических заболеваний. В случае отсутствия отягощенного семейного анамнеза и отсутствия явной внешней клинической симптоматики выявить зарождающийся атеросклероз

на ранних стадиях, а значит, получить шанс профилактировать развитие жизнеугрожающих осложнений становится крайне сложной задачей.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВЫХ СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММ НА ДИСЛИПИДЕМИИ У ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ**

Существует опыт коллег из Нидерландов, Италии и Швеции, где проводятся массовые скрининговые программы, являющиеся самым эффективным методом выявления заболевания. В рамках данных программ при выявлении отклонений и подозрении на нарушения липидного обмена ребенок направляется на углубленное обследование с целью верификации причины вышеперечисленных нарушений. Целесообразно более детально изучить опыт этих стран (дизайн национальных скрининговых программ и результаты их реализации) и проанализировать ожидаемую эффективность подобной работы в российской популяции.

Интерес представляет проведение пилотных проектов аналогичных скрининговых программ в Москве, Казани и ряде других городов РФ. Определена этапность исследования: на первом этапе необходимо провести детям и подросткам определение уровней общего ОХС и ТГ, на втором — определение размеров печени, показателей ХС ЛВП, ХС ЛНП, уровня печеночных трансаминаз. Перспективным представляется количественное определение уровня ОХС из капиллярной крови при помощи тест-полосок, что позволит избежать венепункции для забора образцов крови из вены.

## **ПУТИ МАРШРУТИЗАЦИИ ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ**

Существует ряд проблем при организации раннего выявления нарушений липидного обмена у детей. Это и отсутствие в рамках диспансеризации определения уровня ОХС, и низкий уровень знаний врачей о структуре нарушений липидного обмена у детей, и дефицит детских липидологов, и отсутствие системы мультидисциплинарной помощи пациентам указанного профиля. Все вышеуказанное приводит к поздней диагностике, задержке назначения патогенетической терапии и прогрессированию заболевания с формированием неблагоприятных исходов.

Кроме того, недостаточное количество лабораторий, проводящих молекулярно-генетические исследования и энзимодиагностику, отсутствие финансирования данных исследований за счет средств обязательного медицинского страхования обуславливают увеличение периода обследования на неопределенный срок.

По мнению экспертов, причиной обозначенных выше проблем стало отсутствие нормативного регулирования, а именно методических рекомендаций по скрининговому исследованию уровня ОХС, стандартов оказания медицинской помощи; отсутствие системной и крайне активной образовательной деятельности на уровне поликлинического звена, на которое, по сути, и приходится первичный прием пациентов с нарушениями липидного обмена.

Таким образом, необходимы совершенствование лабораторной диагностики и повышение доступности генетических исследований для верификации нарушений липидного обмена, а также улучшение преемственности между педиатрами и врачами иных специальностей (кардиологи, липидологи, гастроэнтерологи, гематологи, генетики и т. д.).

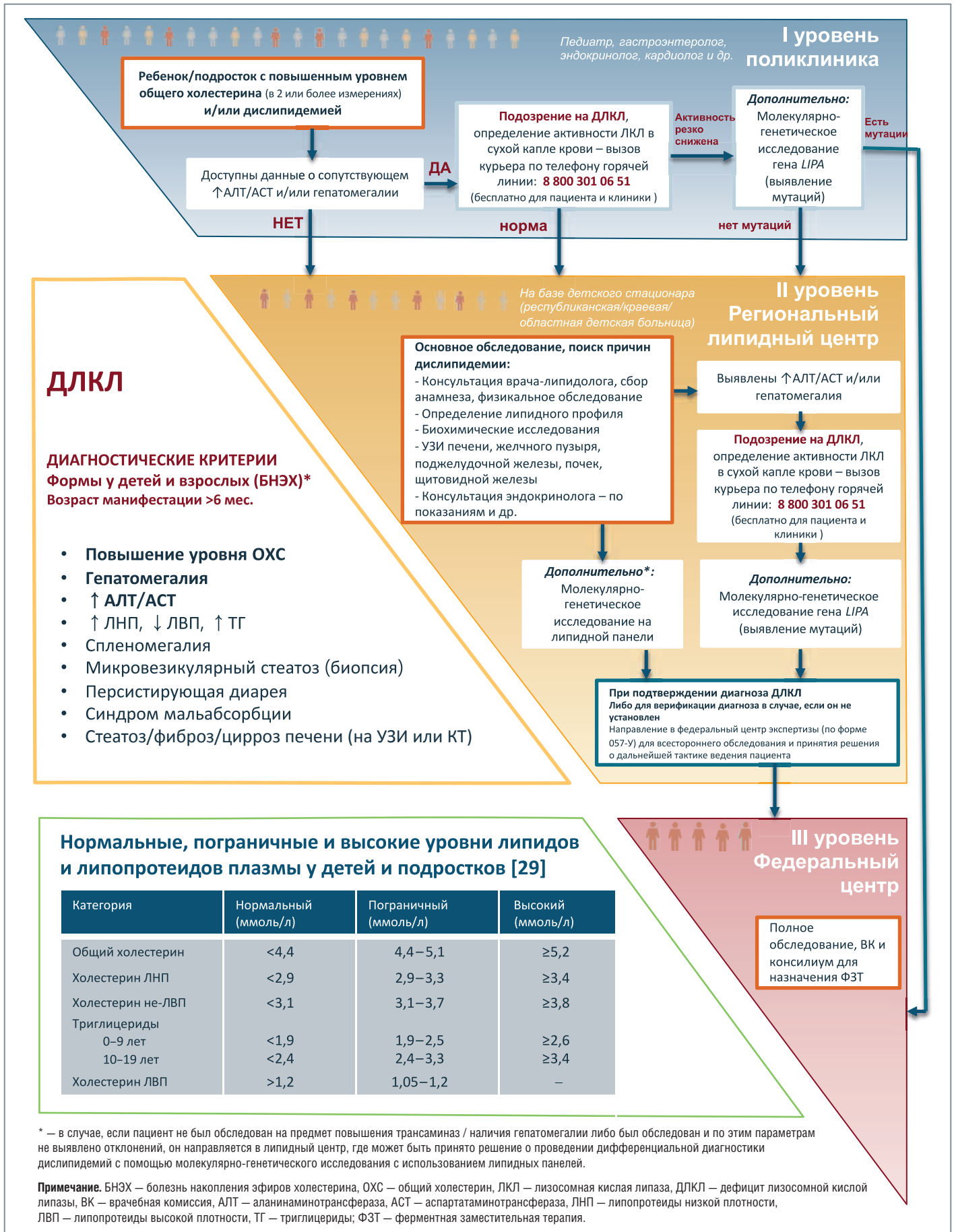


Рис. 1. Диагностика ДЛКЛ в рамках маршрутизации детей и молодых взрослых с дислипидемиями

Fig. 1. Diagnostic routing of children and young adults with LAL-D



Таблица 1. Липидные центры Российской Федерации

Table 1. Lipid Centers of the Russian Federation

Город City	Название учреждения Name of the institution	Контактная информация Contacts
Москва Moscow	ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России National Medical Research Center of Cardiology	ул. 3-я Черепковская, д. 15а / 15A, 3rd Cherepkovskaya str. тел. / phone: 8 (495) 414-63-06
	ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine	Петроверигский пер., д. 10 / 10, Petroverigkiy lane тел. / phone: 8 (495) 790-71-72
	Клиника липидологии АО «Группа компаний «Медси» Clinics of Lipidology, JSC Groups of Companies MEDSI	Грузинский пер., д. 3а / 3A, Gryzinskiy lane тел. / phone: 8 (495) 023-60-84
	ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital	ул. Героев Панфиловцев, д. 28 / 28, Geroev Panfilovtsev str. тел. / phone: 8 (916) 801-96-53
	Институт педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Yu.E. Vel'tishchev Institute of Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University	ул. Талдомская, д. 2. / 2, Taldomskaya str. тел. / phone: 8 (495) 487-10-51
Санкт-Петербург St. Petersburg	ФГУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России L.G. Sokolov Clinical Hospital No. 122 of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation	пр. Луначарского, д. 49 / 49, Lunacharskiy pass. тел. / phone: 8 (812) 363-11-22, 8 (812) 559-97-59
	ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России V.A. Almazov National Medical Research Center	ул. Аккуратова, д. 2 / 2, Akkuratov str. тел. / phone: 8 (931) 534-00-72
	СПб ГБУЗ «ГВВ» Hospital for War Veterans	пр-т Елизарова, д. 32 / 32, Elizarov av. тел. / phone: 8 (812) 365-22-48, 8 (921) 948-72-31
Кемерово Kemerovo	ГБУЗ «КККД» Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases	Сосновый бульв., д. 6 / 6, Sosnoviy blvd тел. / phone: 8 (384) 278-02-78
Петрозаводск Petrozavodsk	ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Институт высоких биомедицинских технологий Petrozavodsk state University, Institute of High Biomedical technologies	ул. Красноармейская, д. 31 / 31, Krasnoarmeiskaya str. тел. / phone: 8 (814) 278-06-85
Казань Kazan	ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», поликлиника № 2 Children's Regional Clinical Hospital, Polyclinics No. 2	ул. Рихарда Зорге, д. 55 / 55, Rikhard Zorge str. тел. / phone: 8 (843) 229-54-53
	ГАУЗ «ГКБ № 7» City Clinical Hospital No. 7	ул. Декабристов, д. 191/93 / 191/93, Dekabristov str. тел. / phone: 8 (843) 557-31-14
Самара Samara	ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary	ул. Аэродромная, д. 43 / 43, Aerodromnaya str. тел. / phone: 8 (846) 373-70-63
	Медицинский университет «РЕАВИЗ» REAVIZ Medical University	ул. Советской Армии, д. 243а / 243A, Sovetskoi Armii str. тел. / phone: 8 (846) 321-21-21
Сургут Surgut	БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сер- дечно-сосудистой хирургии» Regional Cardiological Dispensary "Center of Diagnostics and Cardiovas- cular Surgery"	пр-т Ленина, д. 69/1 / 69/1, Lenin av. тел. / phone: 8 (346) 294-04-04
Ханты-Мансийск Khanty-Mansiysk	БУ «Окружная клиническая больница» Regional Clinical Hospital	ул. Калинина, д. 40 / 40, Kalinin str. тел. / phone.: 8 (346) 739-00-73
Волгоград Volgograd	ФГБУ «413 ВГ» Минобороны России Military Hospital No. 413 of the Ministry of Defense	Пр-т им. Маршала Советского Союза Г.К. Жукова, д. 81 81, Soviet Union Marshal G.K. Zhukov av. тел. / phone: 8 (844) 236-73-35
Краснодар Krasnodar	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиниче- ская больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Prof. S.V. Ochapovskiy Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1	ул. Российская, д. 140 / 140, Rossiyskaya str. тел. / phone: 8 (995) 110-23-44
Нижний Новгород Nizhniy Novgorod	ГБУЗ НО «ГКБ № 5» City Clinical Hospital No. 5	ул. Нестерова, д. 34 / 34, Nesterov str. тел. / phone: 8 (831) 438-98-04
Новосибирск Novosibirsk	НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН Research Institute for Therapy & Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center "Institute for Cytology & Genetics"	ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 / 175/1, Boris Bogatkov str. тел. / phone: 8 (383) 267-97-55, 8 (383) 373-09-89
Пермь Perm	ГБУЗ ПК «ККД» Clinical Cardiological Dispensary	ул. Сибирская, д. 84 / 84, Sibirskaya str. тел. / phone: 8 (342) 216-99-58

**Таблица 2.** Лаборатории, в которых возможно проведение дифференциальной диагностики дислипидемий  
**Table 2.** Laboratories providing differential diagnosis of dyslipidemias

Название учреждения / Name of the institution	Контактная информация / Contacts
<b>ФГБНУ «МГНЦ», лаборатория наследственных болезней обмена веществ</b> Research Center for Medical Genetics, Laboratory of Hereditary Metabolic Disorders	<b>г. Москва, ул. Москворечье, д. 1 / 1, Moskvorechye str., Moscow</b> тел. / phone: +7 (499) 324-20-04; e-mail: labnbo@yandex.ru, labnbo@med-gen.ru
<b>ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии</b> National Medical Research Center for Children's Health, Laboratory of Molecular Genetics and Cell Biology	<b>г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 / 2 Build. 1, Lomonosovsky av., Moscow</b> тел. / phone: +7 (499) 134-09-19, +7 (499) 134-14-45; e-mail: genelab@nczd.ru

Возможным путем маршрутизации является следующая схема: поликлиника — липидный центр / липидный кабинет, в котором основной фигурой является врач — липидолог-педиатр с опытом работы с пациентами с нарушениями липидного обмена и/или детский кардиолог. В таком центре должны работать и другие узкие специалисты: эндокринолог, гастроэнтеролог, невропатолог, должна функционировать специализированная лаборатория с возможностью проведения биохимических и молекулярно-генетических исследований. При выявлении изменений пациенты должны быть направлены в федеральные центры для определения тактики лечения и наблюдения (рис. 1).

Для своевременной диагностики, лечения и профилактики ССЗ в российской популяции особую ценность представляет создание и развитие детских липидных центров.

Целесообразно внедрение детских липидных центров в первую очередь в регионах с наиболее развитой службой детской кардиологии, уже имеющих липидные центры для пациентов старше 18 лет, что является важным фактором преэмергенности. Список взрослых и детских липидных центров приведен в таблице 1.

## Возможности улучшения подходов к дифференциальной диагностике

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, МЕЖДУ КОТОРЫМИ ДОЛЖНА ПРОВОДИТЬСЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ В ЛИПИДНЫХ ЦЕНТРАХ РФ

Определение первичных и вторичных дислипидемий коренным образом меняет стратегию ведения пациента. При первичных гиперлипидемиях знание механизма наследования, патогенеза заболевания, рисков сердечно-сосудистых осложнений важно при всех формах дислипидемий. Следует помнить, что моногенные заболевания (например, СГХС, ДЛКЛ) имеют более высокие риски ССЗ, чем полигенные, возникающие за счет суммации дефектов SNPs (единичный нуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism)). Среди вторичных дислипидемий были выделены группы по этиологическим факторам, роль которых доказана в развитии нарушений липидного обмена: экзогенные (алкоголь), эндокринные (гипотиреоз, гипопитуитаризм, синдром поликистозных яичников, липодистрофия, порфирия), почечные (хроническая болезнь почек, гемолитико-уремический синдром, нефротический синдром), инфекционные (ВИЧ), печеночные (обструктивные заболевания печени: холестаз, билиарный цирроз, синдром Алажилья), воспалительные (ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка), лекарственные (вследствие приема глюкокортикоидов,  $\beta$ -блокаторов, антиретровирусных препаратов).

Среди зарубежных алгоритмов дифференциальной диагностики, которые могут быть адаптированы в детских липидных центрах РФ, эксперты отмечают таблицы по дифференциальной диагностике с болезнью Ниманна — Пика (типы А, В и С) и болезнью Гоше [21], а также с различными формами наследственных дислипидемий, дефектами в генах *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5*, *LMF1* [22]. Целесообразно дополнить алгоритмы диагностики СГХС более редкими формами дислипидемий, например ДЛКЛ, и представить четкие алгоритмы для диагностики вторичных форм дислипидемий, а также детализировать известный алгоритм по диагностике болезни лизосомного накопления липидов применительно к детскому возрасту [22–28].

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИЙ

По мнению экспертов, в РФ отсутствуют общепринятые и регламентированные нормы липидов и липопротеидов, за неимением которых практикующие врачи ориентируются на рекомендации американской группы экспертов [29]. Определение липидов крови рутинно доступно, однако, как было упомянуто выше, для назначения биохимического исследования крови и/или липидограммы требуются дополнительные обоснования. Если говорить о ДЛКЛ, энзимодиагностика и генетические исследования являются доступными методами диагностики на всей территории РФ, чего нельзя сказать о дислипидемиях другой этиологии. Например, определение активности ЛКЛ в сухой капле крови реализуется в нескольких лабораториях в рамках пилотного научного проекта. Перспективным направлением также является внедрение исследований с использованием генетических панелей для дифференциальной диагностики наследственных дислипидемий. Например, в ФГБНУ «МГНЦ» реализуется молекулярно-генетическое исследование 60 генов, ответственных за дислипидемию (панель «Дислипидемия»). При отсутствии описанных в литературе мутаций возможно проведение дополнительных молекулярно-генетических исследований. Список лабораторий, в которых проводится молекулярно-генетическое тестирование, приведен в таблице 2.

### МЕРЫ ПО УЛУЧШЕНИЮ СИТУАЦИИ СО СВОЕВРЕМЕННОЙ ПОСТАНОВКОЙ ДИАГНОЗА

Необходим мультидисциплинарный подход к преодолению проблем своевременной диагностики нарушений липидного обмена у детей. С учетом высокого риска инвалидирующих и неблагоприятных исходов в молодом возрасте основной стратегией развития и совершенствования диагностики и лечения дислипидемий раннего генеза является поддержка государства в обеспечении включения диагностических и лечебных мероприятий

в программу государственных гарантий оказания медицинской помощи, а также в оптимизации нормативных документов, регулирующих вопросы диспансеризации и профилактических осмотров пациентов детского и подросткового возраста. Важным является внедрение образовательных мероприятий для врачей в рамках повышения квалификации при непрерывном медицинском образовании. Значимой составляющей является активная работа пациентских организаций, создание специализированных детских липидных центров, просвещение пациентов, их родителей (опекунов) о методах диагностики, лечения, профилактики и прогноза целого ряда заболеваний, сопровождающихся нарушениями липидного обмена. Для снижения смертности от ССЗ [28] проведение первичной профилактики должно начинаться в детстве, на этапе минимальных морфологических изменений и субклинических проявлений болезни. Важным в улучшении качества оказания медицинской помощи следует считать четко организованную преемственность между детскими и взрослыми специалистами для своевременного обследования детей, родители которых перенесли инфаркт миокарда в молодом возрасте на фоне дислипидемии, и преемственность пациентов с установленным диагнозом из детской сети во взрослую с соблюдением мультидисциплинарного подхода, что будет способствовать развитию детской и взрослой липидологии.

Наряду с вышеперечисленным необходимым было признано создание национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий, начиная с детского возраста, где будет прописан алгоритм и последовательность действий, а также возраст (возрасты) проведения обязательного биохимического исследования крови, включающего определение уровня ОХС. Говоря о детской популяции, рациональным является определять уровень ОХС в возрасте 3 года (перед поступлением в ясли-сад, детский сад), непосредственно перед школой (в 6–7 лет), и в 10 лет. Необходимо обращать внимание на референсные показатели ОХС у детей и подростков и интерпретации выявленных изменений. Как было упомянуто выше, в настоящее время основой считаются уровни, принятые группой экспертов и опубликованные в 2011 г. [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в РФ существует ряд проблем со своевременной диагностикой дислипидемий у детей и молодых взрослых. Важно не только своевременно выявлять нарушения липидного обмена, но и проводить дифференциальную диагностику с уточнением причины (например, ДЛКЛ) для адекватного подхода к ведению таких пациентов.

Организация детских липидных центров и проведение пилотного проекта по скринингу уровня ОХС у детей позволят приблизиться к решению проблемы своевременной диагностики дислипидемий. При этом детские липидные центры необходимо организовывать с учетом имеющихся ресурсов, в контакте со специалистами взрослых липидных центров. Для развития в РФ сети детских липидных центров были признаны необходимыми два параллельных процесса: исследование экономической эффективности внедрения в РФ универсального общепопуляционного скрининга уровня ОХС (и, при возможности, уровней ЛНП и ТГ) у детей, а также внедрение пилотно-

го проекта массового скрининга уровней холестерина на базе существующих и вновь созданных детских липидных центров. Важным является обучение будущих сотрудников липидных центров посредством образовательных программ по липидологии для педиатров с выдачей выпускных документов — сертификатов / удостоверений об обучении. Необходимо развивать осведомленность педиатров, врачей общей практики и узких специалистов о важности проблемы дислипидемий у детей и молодых взрослых, возможностях скрининга и направления пациентов в рамках разработанной маршрутизации. Следует отметить, что внедрение любой программы скрининга в реальную клиническую практику возможно при опубликовании соответствующей регулирующей документации со стороны Минздрава РФ.

## Литература/References

1. Российский статистический ежегодник. Под ред. А.Е. Суринова. М.; 2018. [Russian statistical yearbook. Ed. A.E. Surinov. M.; 2018 (in Russ.).]
2. Daniels S.R., Greer F.R.; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198–208. DOI: 10.1542/peds.2008-1349.
3. Pastores G.M., Hughes D.A. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:591–601. DOI: 10.2147/DDDT.S149264.
4. Anderson R.A., Rao N., Byrum R.S. et al. In situ localization of the genetic locus encoding the lysosomal acid lipase/cholesterol esterase (LIPA) deficient in Wolman disease to chromosome 10q23.2-q23.3. *Genomics*. 1993;15(1):245–247. DOI: 10.1006/geno.1993.1052.
5. Strebinger G., Müller E., Feldman A., Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency — early diagnosis is the key. *Hepat Med*. 2019;11:79–88. DOI: 10.2147/HMER.S201630.
6. Goldstein J.L., Dana S.E., Faust J.R. et al. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesterol ester storage disease. *J Biol Chem*. 1975;250(21):8487–8495.
7. Pritchard A.B., Strong A., Ficocioglu C. Persistent dyslipidemia in treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):58. DOI: 10.1186/s13023-020-1328-6.
8. Bowden K.L., Bilbey N.J., Bilawchuk L.M. et al. Lysosomal acid lipase deficiency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesterol ester storage disease. *J Biol Chem*. 2011;286(35):30624–30635. DOI: 10.1074/jbc.M111.274381.
9. Maciejko J.J. Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(3):217–231. DOI: 10.1007/s40256-017-0216-5.
10. Burton B.K., Deegan P.B., Enns G.M. et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(6):619–625. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000935.
11. Guardamagna O., Guaraldi F. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Could Dyslipidemia Drive the Diagnosis? *Curr Pediatr Rev*. 2018;13(4):232–242. DOI: 10.2174/157339631466618011144514.
12. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesterol ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–1243. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.
13. Zhang B., Porto A.F. Cholesterol ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):682–685. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828b36ac.
14. Ambler G.K., Hoare M., Brais R. et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD Rep*. 2013;8:41–46. DOI: 10.1007/8904\_2012\_155.
15. Reiner Ž., Guardamagna O., Nair D. et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):21–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.



16. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):239–243. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573.
- [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: clinical guidelines for the provision of medical care to children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13(3):239–243 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573.
17. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15–16):1207–1210. DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.019.
18. Агеева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л. и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения). *РМЖ*. 2018;5(2):96–103.
- [Ageeva N.V., Agapova I.A., Amelina E.L. et al. Progressive liver disease: lysosomal acid lipase deficiency (clinical observations). *RMJ*. 2018;5(2):96–103 (in Russ.).]
19. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Колмакова Т.Е. и др. Семейная гиперхолестеринемия. М.: ООО «Патисс»; 2021.
- [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Kolmakova T.E. and other. *Familial hypercholesterolemia*. М.: LLC Patiss; 2021 (in Russ.).]
20. Lauer R.M., Barness L.A., Clark R. et al. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3 Suppl.):495–501.
21. Valayannopoulos V., Mengel E., Brassier A., Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1–2):62–66. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.002.
22. Brunzell J.D., Auwerk J.H., Babirak S.P. et al. Familial lipoprotein lipase deficiency. In: *Atherosclerosis VIII: Proceedings of the 8th International Symposium on Atherosclerosis*. ICS817. Elsevier Science Publishers B.V.; 1989:265–267. DOI: 10.1007/978-3-540-29676-8\_9175.
23. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157.
24. Gidding S.S., Champagne M.A., De Ferranti S.D. et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167–2192. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000297.
25. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. 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):3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv273.
26. Ramaswami U., Humphries S.E., Priestley-Barnham L. et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia — HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005.
27. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274.
28. Simon Broome Diagnostic Criteria for Familial Hypercholesterolemia (FH) (Electronic resource.) URL: <https://www.mdcalc.com/simon-broome-diagnostic-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh> (access date: 20.06.2021).
29. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C.
- кардиологии» Минздрава России; 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID iD 0000-0002-1518-6552.*
- Захарова Екатерина Юрьевна** — д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ и лабораторией селективного скрининга ФГБУ «МГНЦ»; 115478, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2503-2477.
- Авраменко Антон Алексеевич** — к.м.н., главный внештатный детский кардиолог МЗ Самарской области, руководитель Центра детской кардиохирургии и кардиоревматологии ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова; 443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0002-6284-8387.
- Алиева Асият Сайгидовна** — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией нарушений липидного обмена и атеросклероза научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-9845-331X.
- Захарова Ирина Николаевна** — д.м.н., заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4200-4598.
- Леонтьева Ирина Викторовна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5273-6859.
- Малаянская Светлана Ивановна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; 163000, Россия, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51; ORCID iD 0000-0003-2521-0824.
- Османов Исмаил Магомедович** — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный врач Москвы, главный педиатр, главный детский нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID iD 0000-0003-3181-9601.
- Садыкова Динара Ильгизаровна** — д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-6662-3548.
- Столина Марина Львовна** — к.м.н., главный внештатный детский кардиолог МЗ Приморского края, доцент института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-3542-7851.
- Строкова Татьяна Викторовна** — д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14; заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФПДО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0762-0873.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ежов Марат Владиславович** — д.м.н., президент Национального общества по изучению атеросклероза, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ



**Контактная информация:** Ежов Марат Владиславович, e-mail: marat\_ezhov@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 15.07.2021.

**Поступила после рецензирования** 09.08.2021.

**Принята в печать** 30.08.2021.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Marat. V. Ezhov** — Dr. Sc. (Med.), President of the Russian National Society on Atherosclerosis, principal researcher of the Laboratory of Lipid Disorders of the Department of Atherosclerosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1518-6552.

**Ekaterina Yu. Zakharova** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases and Laboratory of Selective Screening, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2503-2477.

**Anton A. Avramenko** — C. Sc. (Med.), chief visiting pediatric cardiologist of the Ministry of Health of the Samara Region, Head of the Department of Children's Cardiac Surgery and Cardiorheumatology, V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary; 43, Aerodromnaya str., Samara, 443070, Russian Federation; assistant of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6284-8387.

**Asiiat C. Alieva** — C. Sc. (Med.), Head of the Research Laboratory of Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, World-class Research Center for Personalized medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9845-331X.

**Irina N. Zakharova** — Dr. Sc. (Med.), Honorary Doctor of Russian Federation, Head of the Academician G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4200-4598.

**Irina V. Leont'eva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, principal researcher of the Division of Children's Cardiology and Arrhythmias, Acad. Yu.E. Vel'tishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5273-6859.

**Svetlana I. Malyavskaya** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics, North State Medical University; 51, Troitskiy av., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2521-0824.

**Ismail M. Osmanov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honorary Doctor of Russian Federation, Honorary Doctor of Moscow, Chief Pediatrician, Chief Pediatric Nephrologist, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3181-9601.

**Dinara I. Sadykova** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6662-3548.

**Marina L. Stolina** — C. Sc. (Med.), chief non-staff pediatric cardiologist of the Ministry of Health of the Primorsky Krai, associate professor of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov av., Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3542-7851.

**Tatyana V. Stroková** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the RAS, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Dietetics, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0762-0873.

**Contact information:** Marat V. Ezhov, e-mail: marat\_ezhov@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** 15.07.2021.

**Revised** 09.08.2021.

**Accepted** 30.08.2021.