

Какие клинические и поведенческие факторы определяют раннее сосудистое старение у детей с семейной гиперхолестеринемией?

И.И. Пшеничникова^{1,2,3✉}, Pshenichnikovall@ramo.ru, М.В. Ежов⁴, В.В. Пупыкина¹, И.М. Османов^{2,5}, Т.Р. Лаврова², Т.А. Тебенькова², Е.Е. Варакина², А.О. Кузнецова², С.Н. Борзакова^{1,2,3}, А.В. Мирошина^{2,3}, И.Н. Захарова¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Введение. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) – наследственное заболевание, приводящее к значительному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) с детского возраста.

Цель. Определить независимые предикторы утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии у детей 6–18 лет с семейной гиперхолестеринемией на основе генетических, биохимических и поведенческих факторов.

Материалы и методы. Ретроспективное аналитическое исследование типа «случай – контроль» проведено на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (г. Москва). Выполнен сплошной просмотр электронных медицинских карт пациентов детского кардиологического центра за период с января 2020 г. по март 2025 г. Всего 629 пациентов, 6–18 лет; основная группа (n = 471): мальчики – 207/471 (43,9%), девочки – 264/471 (56,1%); возраст 12,6 [9,0–17,5] года – пациенты с клинически вероятной или генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией по критериям Саймона – Брума; контрольная группа (n = 158): мальчики – 76/158 (48,1%), девочки – 82/158 (51,9%); возраст 13,1 [11,2–15,5] года – пациенты того же центра, у которых при клинико-биохимическом обследовании дислипидемия была исключена. Контрольная когорта сформирована методом частотного подбора по полу и возрасту. Проведен комплексный анализ клинических, биохимических и поведенческих факторов, определяющих раннее сосудистое старение у детей и подростков с СГХС.

Результаты. Выявлено статистически значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа (тКИМ) общей сонной артерии по сравнению с возрастной нормой уже в дошкольном и младшем школьном возрасте. К подростковому периоду (15–18 лет) почти у половины мальчиков и каждой пятой девочки с семейной гиперхолестеринемией тКИМ превышала 90-й перцентиль нормативных значений. Разработанная многофакторная регрессионная модель позволила объяснить 48% общей вариабельности тКИМ. Наибольший вклад в ускорение сосудистого старения вносили патогенные мутации генов *LDLR* и *APOB*, повышенные уровни холестерина нЛВП, липопротеина(а), гомоцистеина, а также курение и низкий уровень физической активности.

Выводы. Авторы подчеркивают значимость ранней идентификации детей с СГХС и необходимость персонализированного подхода к назначению гиполипидемической терапии с учетом выявленных генетических и метаболических особенностей, а также индивидуальных поведенческих факторов. Такой подход позволяет своевременно выделять пациентов с наивысшим сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: толщина комплекса интима-медиа (тКИМ), субклинический атеросклероз, семейная гиперхолестеринемия, дети и подростки, липопротеин(а), гомоцистеин, ультразвуковое исследование, многофакторная прогностическая модель

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Ежов МВ, Пупыкина ВВ, Османов ИМ, Лаврова ТР, Тебенькова ТА, Варакина ЕЕ, Кузнецова АО, Борзакова СН, Мирошина АВ, Захарова ИН. Какие клинические и поведенческие факторы определяют раннее сосудистое старение у детей с семейной гиперхолестеринемией? *Медицинский совет.* 2025;19(19):313–324. <https://doi.org/10.21518/ms2025-353>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

What clinical and behavioral factors determine early vascular aging in children with familial hypercholesterolemia?

Irina I. Pshenichnikova^{1,2,3}, Pshenichnikovall@rmapo.ru, Marat V. Ezhov⁴, Viktoria V. Pupykina¹, Ismail M. Osmanov^{2,5}, Tatiana R. Lavrova², Tatiana A. Tebenkova², Ekaterina E. Varakina², Anna O. Kuznetsova², Svetlana N. Borzakova^{1,2,3}, Aleksandra V. Miroshina^{2,3}, Irina N. Zakharova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Introduction. Heterozygous familial hypercholesterolemia (heFH) is a hereditary disease that leads to significantly elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels developing from childhood.

Aim. To determine independent predictors of common carotid intima-media thickness (CC-IMT) in children aged 6–18 years with familial hypercholesterolemia based on genetic, biochemical and behavioural factors.

Materials and methods. A retrospective analytical case control study was conducted at the premises of GBUZ "Children's City Clinical Hospital named after ZA Bashlyaeva, Moscow Department of Health" (Moscow). A complete analysis of electronic medical records of the Children's Cardiology Centre patients for the period from January 2020 to March 2025 was performed. The total number of patients between 6 yr to 18 yr was 629; the treatment group (n = 471): 207/471 (43.9%) boys and 264/471 (56.1%) girls; the age of 12.6 [9.0-17.5] years – the patients with at-least-probable clinical or genetically confirmed diagnosis of FH according to the Simon-Broom criteria; the control group (n = 158): 76/158 (48.1%) boys and 82/158 (51.9%) girls; the age of 13.1 [11.2-15.5] years – patients of the same centre with excluded dyslipidemia based on the results of clinical and biochemical examinations. Patients in the control cohort were matched for gender and age, according to frequency. A comprehensive analysis of clinical, biochemical and behavioural factors determining early vascular ageing in children and adolescents with FH was performed.

Results. A significant increase in the common carotid intima-media thickness (IMT) compared to the age-appropriate reference ranges was identified as early as at preschool and primary school age. Almost half of the boys and every fifth girl with FH by teen age (15–18 years) had an IMT greater than the 90th percentile of the reference range. The construction of a multivariate regression model allowed to explain 48% of the total variability of IMT. Pathogenic *LDLR* and *APOB* mutations, elevated levels of non-HDL cholesterol, lipoprotein (a), homocysteine, as well as smoking and low level of physical activity made the greatest contribution to the acceleration of vascular ageing.

Conclusion. The authors emphasize that early identification of children with FH is critical, and the personalized approach to prescribing lipid-lowering therapy with due account for identified genetic and metabolic characteristics, and individual behavioural factors is required. This approach can help timely identify patients who are at highest risk of developing CVDs.

Keywords: intima-media complex thickness (IMT), subclinical atherosclerosis, familial hypercholesterolemia, children and adolescents, lipoprotein (a), homocysteine, ultrasound, multifactorial prognostic model

For citation: Pshenichnikova II, Ezhov MV, Pupykina VV, Osmanov IM, Lavrova TV, Tebenkova TA, Varakina EE, Kuznetsova AO, Borzakova SN, Miroshina AV, Zakharova IN. What clinical and behavioral factors determine early vascular aging in children with familial hypercholesterolemia? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):313–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-353>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В фокусе современной превентивной кардиологии сегодня – поиск неинвазивных индикаторов, способных зафиксировать самые ранние признаки атеросклероза. Толщина комплекса интима-медиа (тКИМ) сонных артерий рассматривается как значимый неинвазивный маркер субклинического атеросклероза. Ультразвуковое измерение тКИМ позволяет выявлять ранние структурные изменения сосудистой стенки за десятилетия до клинической манифестации заболевания. Установлено, что увеличение тКИМ достоверно ассоциировано с повышенным риском будущих сердечно-сосудистых событий, благодаря чему этот

показатель обладает высокой прогностической значимостью [1]. У детей и подростков повышенные значения тКИМ свидетельствуют о раннем атерогенезе и потенциально неблагоприятном кардиоваскулярном прогнозе [2, 3]. При этом нормативные показатели тКИМ зависят от возраста и пола [4], и для детей и подростков они продолжают уточняться на основании новых данных [5].

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) – наследственное заболевание, приводящее к значительному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) с детского возраста [6]. Даже при отсутствии других факторов риска постоянный контакт сосудистой стенки с высокой концентрацией ХС ЛНП запускает

атеросклеротические изменения уже в детстве [7]. Клинические проявления (например, ишемическая болезнь сердца (ИБС)) могут развиваться с возраста 25–30 лет, что приводит к сокращению средней продолжительности жизни примерно на 25 лет в отсутствие лечения [8]. ГеСГХС – одно из самых распространенных наследственных заболеваний, встречается примерно у 1 из 313 человек [9]. В России предполагается до 1 млн пациентов с СГХС (около 200 тыс. из них – дети) [10], однако выявлено менее 1% случаев [11]. Сложность ранней диагностики обусловлена бессимптомным течением в первые десятилетия жизни [12]. Ведущие международные и российские рекомендации подчеркивают необходимость раннего выявления СГХС и начала терапии в детстве для снижения риска преждевременной ИБС [13].

Несмотря на значимость тКИМ, данные о ее динамике у детей крайне ограничены, особенно в российской популяции. Большинство сведений по тКИМ у педиатрических пациентов получено в зарубежных исследованиях, где показано, что у детей с СГХС утолщение стенок сонных артерий выявляется уже к 7–9 годам по сравнению со здоровыми сверстниками [14]. Между тем систематические исследования тКИМ у российских детей практически отсутствуют, что затрудняет оценку распространенности субклинического атеросклероза в этой группе и сопоставление с зарубежными данными. Актуальной задачей является комплексный анализ множества факторов риска, влияющих на ускоренное утолщение интима-медиа у детей с СГХС, и построение многофакторной прогностической модели. Интеграция генетических (патогенные варианты при СГХС), биохимических (липидный профиль, включая липопротеин(а)) и поведенческих факторов (уровень физической активности, избыточная масса тела, артериальное давление, диета и др.) позволит точнее оценивать риск раннего атеросклеротического поражения сосудов [15]. Например, у значительной части детей с СГХС обнаруживается повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)), который является независимым фактором риска атеросклероза [15]. Также избыточная масса тела и сопутствующие метаболические нарушения коррелируют с увеличением тКИМ даже в детском возрасте [16].

Цель – определить независимые предикторы утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии у детей 6–18 лет с семейной гиперхолестеринемией на основе генетических, биохимических и поведенческих факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Ретроспективное аналитическое исследование типа «случай – контроль» проведено на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (г. Москва). Выполнен сплошной просмотр электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов детского кардиологического центра за период с января 2020 г. по март 2025 г. Датой включения («индексная дата») считалось первое зарегистрированное ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (тКИМ ОСА).

Критерии включения и формирования групп. В исследование первоначально вошли 664 пациента (0–18 лет), получавших медицинскую помощь в детском кардиологическом

центре и не принимавших гиполипидемические либо антигипертензивные препараты к моменту первого измерения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Поскольку для детей младше 6 лет отсутствуют валидированные возрастно-половые нормативы тКИМ, а воспроизводимость ультразвуковых измерений в этой возрастной группе ограничена, 35 пациентов 0–5 лет были исключены из дальнейшего анализа.

Окончательная аналитическая выборка составила 629 детей 6–18 лет: мальчики – 283/629 (45,0%), девочки – 346/629 (55,0%).

Пациенты распределены на две группы:

■ Основная группа (n = 471): мальчики – 207/471 (43,9%), девочки – 264/471 (56,1%); возраст 12,6 [9,0–17,5] года (медиана [IQR]) – пациенты с клинически вероятной или генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией по критериям Саймона – Брума [17].

■ Контрольная группа (n = 158): мальчики – 76/158 (48,1%), девочки – 82/158 (51,9%); возраст 13,1 [11,2–15,5] года (медиана [IQR]) – пациенты того же центра, у которых при клиничко-биохимическом обследовании дислипидемия была исключена. Контрольная когорта сформирована методом частотного подбора по полу и возрасту.

Таким образом, сравнительный анализ проводился на однородной по ключевым демографическим характеристикам выборке школьников и подростков, что обеспечило корректность сопоставления тКИМ с международными нормативами и минимизировало методические искажения.

Анализируемые переменные

Демографические и клинические показатели. Фиксировались возраст, пол, рост, масса тела (с расчетом SDS ИМТ по нормативам ВОЗ, 2007 г.)¹, артериальное давление (АД, \geq 95-го перцентиля считалось гипертензией) [18].

Субклинический атеросклероз. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии оценивалась методом ультразвукового сканирования в В-режиме с использованием линейного датчика частотой 10 МГц в соответствии с международными рекомендациями по ультразвуковому исследованию сосудов [19]. Выполнялись измерения задней стенки общей сонной артерии справа и слева на участке 10 мм проксимальнее бифуркации в конце диастолы с ориентиром на зубец R электрокардиограммы. Для каждой стороны получали три последовательных измерения с последующим расчетом среднего арифметического значения. итоговый показатель тКИМ для каждого пациента рассчитывали как среднее арифметическое результатов, полученных с правой и левой сторон. Межоператорский коэффициент внутриклассовой корреляции составил 0,92, отражая высокую воспроизводимость метода.

Лабораторные показатели. С использованием анализатора Mindray BS-620M определялись общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Холестерин нелипопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) рассчитывался по формуле: $\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$; индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле:

¹ Growth reference data for 5–19 years. Available at: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>.

ИА = ОХС – ХС ЛВП/ХС ЛВП; Лп(а) (порог 0,5 г/л) определялся методом иммунотурбидиметрии, гомоцистеин (порог 10 мкмоль/л) – методом высокочувствительной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией.

Генетическое тестирование. Проводилось только в группе детей с клиническим диагнозом «СГХС». Кодирующие последовательности 60 генов, ассоциированных с наследственными дислипидемиями, исследовали методом массового параллельного секвенирования на платформе Ion S5; прочтения выравнивали на референсный геном *hg19* специализированным программным обеспечением. Исследование выполнено у 226 пациентов (48% когорты). На момент анализа валидированные результаты секвенирования были доступны для 174 пациентов (36,9% исходной выборки). Для статистической обработки использовали только данные детей ≥ 6 лет; таким образом, окончательная аналитическая подгруппа составила 164 человека (34,8% исходной когорты).

Семейный анамнез и поведенческие факторы. Данные о наличии ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у родственников I–II степени родства (кардиоваскулярные вмешательства, инфаркт миокарда или инсульт у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет) были получены путем стандартизированного клинико-анамнестического интервью с последующим подтверждением по медицинской документации.

Поведенческие характеристики (курение, физическая активность и особенности питания) регистрировались врачом-исследователем во время структурированного интервью. Статус курения определялся как регулярное (≥ 1 раза в сутки в течение последнего месяца) употребление традиционных или электронных сигарет. Достаточная физическая активность оценивалась согласно рекомендациям ВОЗ (≥ 60 мин умеренной или высокой интенсивности ежедневно не менее 5 дней в неделю). Приверженность здоровому питанию (ежедневное потребление ≥ 400 г овощей и фруктов, ограничение насыщенных жиров $< 10\%$ общей калорийности и исключение сахаросодержащих напитков) оценивалась методом 24-часового диетического воспоминания и самоотчета пациента. В исследовании не применялись валидированные опросники для оценки поведенческих характеристик, что признано методическим ограничением и отражено в соответствующем разделе статьи.

Статистическая обработка данных

Предварительная подготовка и описание выборки. Непрерывные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (SD); асимметрично распределенные данные – в виде медианы и межквартильного интервала [IQR]. Проверка нормальности распределений проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка.

Для сравнений двух групп применялся t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча (для нормально распределенных переменных) или критерий Манна – Уитни (для данных с асимметрией).

Сравнение категориальных переменных осуществлялось с помощью критерия χ^2 Пирсона; в случае ожидаемых частот менее 5 использовался точный тест Фишера.

Для оценки клинической значимости различий рассчитывалась стандартизованная разница средних (standardized mean difference, SMD, d-Коэна) для непрерывных данных и стандартизованная разница долей (h-Коэна) – для категориальных показателей.

Риск инфляции ошибки первого рода (α) вследствие множественных одновариантных сравнений контролировался процедурой Бенджамини – Хохберга (контроль ложных открытий, false discovery rate, FDR).

Многофакторный анализ влияния на толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии

Основным методом анализа служила множественная линейная регрессия:

$тКИМ = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \varepsilon$, где тКИМ – зависимая переменная, β_0 – свободный член, $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ – коэффициенты регрессии, X_1, X_2, \dots, X_k – независимые переменные, ε – ошибка модели.

В качестве ковариат в модель были включены: возраст, пол, наличие подтвержденного патогенного варианта гена, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, двигательная активность, приверженность к здоровому питанию, курение, уровень Лп(а) $> 0,5$ г/л, уровень гомоцистеина > 10 мкмоль/л, SDS IMT > 1 , наличие артериальной гипертензии (артериальное давление > 95 -го перцентиля), концентрация ХС неЛВП и индекс атерогенности.

Возраст моделировался методом restricted cubic spline (три узла: 8, 12 и 16 лет) для учета нелинейных эффектов, обусловленных пубертатным ускорением.

Переменные «ХС неЛВП» и «индекс атерогенности» были логарифмированы (\log_{10}) в связи с выраженной асимметрией распределений.

Оценка коэффициентов регрессии проводилась с применением робастной ковариационной матрицы типа HC3, устойчивой к умеренной гетероскедастичности.

Диагностика модели. Нормальность остатков регрессионной модели оценивалась критерием Шапиро – Уилка и графическим методом (Q-Q-график).

Гомоскедастичность остатков проверялась тестом Брейша – Пагана.

Мультиколлинеарность оценивалась путем расчета фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor, VIF) и индекса обусловленности; значения VIF более 5 считались критичными.

Влияние выбросов оценивалось с помощью расстояния Кука (значения более 4/n считались значимыми).

При выявлении крайних наблюдений регрессионный анализ повторялся без них; изменения коэффициентов регрессии β более чем на 10% не наблюдалось.

Работа с пропущенными значениями. Доля пропущенных значений составила: тКИМ – 0,16%, гомоцистеин – 5,41%, Лп(а) – 2,86%; в остальных переменных – менее 1%.

Первичный анализ проведен на полных наблюдениях (списочное исключение).

Для проверки устойчивости результатов выполнено множественная импутация с помощью метода цепных уравнений (multiple imputation by chained equations, MICE): было сгенерировано 5 имитированных наборов

данных по 10 итераций каждый. Непрерывные переменные импутировались методом Bayesian ridge, бинарные – логистической регрессией. Итоговые оценки коэффициентов регрессии (β) и их 95%-ные доверительные интервалы объединялись по правилам Рубина. Расхождение коэффициентов между полным и импутированным анализами не превышало 0,002 мм; все значимые факторы сохранили направление связи и статистическую значимость.

Программное обеспечение. Статистические расчеты проведены в программном окружении R (версия 4.4.1) с использованием пакетов tidyverse, mice, rms, sandwich, lmttest и effectsizes. Двусторонний уровень статистической значимости принят за $p < 0,05$.

Этические аспекты. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом (№ 11/2022 от 13 апреля 2022 г.). Письменное информированное согласие на все диагностические процедуры и сбор биологического материала были получены у законных представителей каждого ребенка непосредственно в момент проведения обследований в строгом соответствии с законодательством РФ и Хельсинкской декларацией. Поскольку последующий анализ носил ретроспективный характер и не требовал дополнительных вмешательств, комитет освободил исследователей от необходимости повторного получения согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В аналитический массив вошли данные 629 детей и подростков (6–18 лет), из них 471 – с семейной гиперхолестеринемией (группа СГХС) и 158 – без дислипидемии (группа контроля).

Исходные характеристики основной и контрольной групп и их сравнительный анализ представлены в табл. 1, 2.

Возрастной состав основной и контрольной групп был сопоставим ($SMD = 0,10$), статистически значимые различия отсутствовали после корректировки на множественные сравнения. Вместе с тем выявлены выраженные различия клинико-биохимических показателей. В группе пациентов с семейной гиперхолестеринемией отмечалось значимое увеличение тКИМ ($SMD = 0,33$), отражающее ранние субклинические проявления атеросклеротического процесса. Уровень ХС неЛВП и индекс атерогенности в основной группе существенно превышали аналогичные показатели контроля ($SMD > 1,4$), подтверждая значительную выраженность дислипидемии. Эти различия оставались статистически достоверными после поправки на множественные сравнения и не были обусловлены влиянием известных ковариат.

Распределение по полу в исследуемых группах было сопоставимо (h -Козна = 0,08). Вместе с тем в когорте пациентов с СГХС существенно чаще зарегистрированы случаи ранних сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников ($h = 0,80$), что подчеркивает значимость генетической предрасположенности в формировании сердечно-сосудистого риска у детей.

Анализ поведенческих факторов выявил следующие результаты: в основной группе достоверно выше была доля

● **Таблица 1.** Сравнительный анализ исходных характеристик основной и контрольной групп: непрерывные количественные показатели

● **Table 1.** Comparative analysis of baseline characteristics of the treatment and control groups: continuous quantitative indicators

| Показатель | Основная группа (n = 471) | Контрольная группа (n = 158) | p-сырое | p-adj | SMD |
|---------------------------|---------------------------|------------------------------|---------|--------|-------------|
| Возраст, лет | 12,6 [9,0–17,5] | 13,1 [11,2–15,5] | 0,49 | 0,53 | 0,10 |
| тКИМ, мм | 0,429 ± 0,086 | 0,407 ± 0,041 | <0,001 | <0,001 | 0,33 |
| Холестерин неЛВП, ммоль/л | 5,62 ± 1,36 | 3,45 ± 0,46 | <0,001 | <0,001 | 1,64 |
| Индекс атерогенности | 3,48 [2,74–4,48] | 1,44 [1,20–1,71] | <0,001 | <0,001 | 1,46 |

Примечание: для данных с нормальным распределением – mean ± SD; с асимметричным – median [IQR].

● **Таблица 2.** Сравнительный анализ исходных характеристик основной и контрольной групп: категориальные показатели

● **Table 2.** Comparative analysis of baseline characteristics of the treatment and control groups: categorical indicators

| Показатель | Основная группа, % (n = 471) | Контрольная группа, % (n = 158) | p-сырое | p-adj | h-Козна |
|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------|--------|--------------|
| Мальчики | 207 (43,9%) | 76 (48,1%) | 0,42 | 0,60 | -0,08 |
| Ранние ССЗ в семье | 205 (43,5%) | 14 (8,9%) | <0,001 | <0,001 | 0,84 |
| Адекватная физическая активность | 368 (78,1%) | 92 (58,2%) | <0,001 | <0,001 | 0,43 |
| Приверженность здоровому питанию | 397 (84,3%) | 106 (67,1%) | <0,001 | <0,001 | 0,41 |
| Курение | 15 (3,2%) | 35 (22,2%) | <0,001 | <0,001 | 0,58 |
| Липопротеин(а) > 0,5 г/л | 46 (10,1%) из 457 | 11 (7,1%) из 154 | 0,40 | 0,55 | 0,09 |
| Гомоцистеин > 10 мкмоль/л | 20 (4,4%) из 429 | 4 (2,7%) из 146 | 0,504 | 0,62 | 0,09 |
| SDS ИМТ > 1 | 51 (10,8%) | 53 (33,5%) | <0,001 | <0,001 | -0,56 |
| Артериальная гипертензия | 20 (4,2%) | 1,9 (3) | 0,15 | 0,26 | 0,14 |

Примечание: p-сырое – некорректированное значение p-критерия; p-adj – значение p, скорректированное методом Бенджамини – Хохберга.

пациентов с достаточной физической активностью ($h = 0,42$). Такие факторы риска, как курение, нездоровое питание и избыток массы тела (SDS ИМТ > 1), чаще регистрировались среди участников контрольной группы (h от 0,40 до 0,59).

Статистически значимых различий в распространенности повышенного уровня Лп(а) и гомоцистеина между группами не обнаружено. Распространенность

● **Таблица 3.** Сопоставление собственных данных с нормативами [5]

● **Table 3.** Comparison of in-house data and reference ranges [5]

| Возраст (лет) | Пол | Норма P50, мм | Норма P90, мм | Среднее тКИМ в выборке, мм | Δ к медиане нормы | ≥ P90, %* |
|---------------|-----|---------------|---------------|----------------------------|-------------------|-----------|
| 6–8 | М | 0,370 | 0,43 | 0,398 | +0,028 (+7%) | 15 |
| | Ж | 0,370 | 0,42 | 0,396 | +0,026 (+7%) | 13 |
| 9–11 | М | 0,380 | 0,43 | 0,399 | +0,019 (+5%) | 14 |
| | Ж | 0,380 | 0,43 | 0,389 | +0,009 (+2%) | 7 |
| 12–14 | М | 0,385 | 0,45 | 0,428 | +0,043 (+11%) | 20 |
| | Ж | 0,385 | 0,44 | 0,406 | +0,021 (+5%) | 8 |
| 15–18 | М | 0,400 | 0,46 | 0,477 | +0,077 (+19%) | 42 |
| | Ж | 0,390 | 0,45 | 0,434 | +0,044 (+11%) | 21 |

Примечание: *процент детей, у которых тКИМ превышала 90-й перцентиль возрастнo-половых нормативов.

артериальной гипертензии в обеих выборках была низкой, статистически значимых различий после коррективки не выявлено.

Средние значения тКИМ в общей когорте достоверно повышались с возрастом ($p < 0,001$, ANOVA) и при стратификации по полу превышали возрастнo-половые медианные нормативы [5] уже в диапазоне 6–8 лет (табл. 3).

В группе СГХС дельта к медиане нормы ($\Delta P50$) составила +0,028 мм (95% ДИ 0,018–0,037) у мальчиков и +0,026 мм (0,015–0,036) – у девочек 6–8 лет, увеличиваясь до +0,077 мм (0,062–0,091) и +0,044 мм (0,030–0,058) соответственно к 15–18 годам. В контрольной выборке повышение было менее выраженным, однако у мальчиков 15–18 лет средняя тКИМ ($0,430 \pm 0,033$ мм) также превысила P50 нормы на 8%. Частота «критических» значений (тКИМ $\geq P90$) возрастала от 15% в 6–8 лет до 42% – в 15–18 лет у мальчиков с СГХ. У девочек прирост был менее резким (5% → 21%), но оставался статистически значимым ($\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$). Доля детей, у которых тКИМ ОСА превышала 90-й возрастнo-половой перцентиль, оказалась значительно выше в группе СГХС. Среди мальчиков доля таких пациентов составила 33% в группе СГХС против 13% в контрольной группе ($p < 0,001$); среди девочек аналогичное превышение нормативного значения отмечалось в 15% случаев при СГХС и лишь в 5% в контрольной группе ($p = 0,003$). Полученные данные свидетельствуют, что при сопоставимом возрасте носители СГХС в 2–3 раза чаще достигают критического уровня утолщения сосудистой стенки, указывая на ускоренное развитие субклинического атеросклероза у этой категории пациентов.

Из 164 (34,8% когорты больных СГХС старше 6 лет) пациентов, прошедших молекулярно-генетическое исследование, патогенные или вероятно патогенные гетерозиготные варианты генов *LDLR* и *APOB* выявлены соответственно у 128 (27,1% всей когорты; 78,0% случаев с выявленными мутациями) и 28 (5,9%; 17,0%) участников. У 8 детей (1,6%; 4,8%) обнаружены гетерозиготные варианты в генах *APOE*, *LIPC*, *APOA2*, *USF1* или *CETP*, которые, согласно критериям ACMG, классифицированы как патогенные или вероятно патогенные и могут проявляться клиническим фенотипом, сходным с семейной гиперхолестеринемией. У оставшихся 10 детей, результаты которых были доступны, но возраст составлял < 6 лет, выявленные мутации не включались в статистический анализ из-за несоответствия возрастному критерию. Еще у 52 обследованных пациентов анализ данных был невозможен вследствие отсутствия окончательных результатов секвенирования (на этапе биоинформатической валидации или из-за неполного покрытия).

Разработанная модель множественной линейной регрессии независимых предикторов толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у детей и подростков (табл. 4) объясняла 48,1% общей вариативности тКИМ ($R^2_{adj} = 0,481$). Независимыми факторами, ассоциированными с увеличением тКИМ, стали: наличие подтвержденного патогенного варианта генов *LDLR/APOB* ($\beta = +0,071$ мм; 95% ДИ 0,054–0,088; $\beta_{std} \approx 0,43$), возраст ($\beta = +0,006$ мм/год; 0,005–0,008; $\beta_{std} \approx 0,23$) и курение ($\beta = +0,036$ мм; 0,017–0,055; $\beta_{std} \approx 0,13$). Существенный вклад также внесли достаточная физическая активность, повышенные уровни липопротеина(а) и гомоцистеина (рис.). Избыточная масса тела, артериальная гипертензия и нездоровое питание не сохраняли самостоятельной связи. Следует подчеркнуть, что в регрессионном анализе основной модели учитывались только варианты в генах *LDLR* и *APOB*; дополнение модели прочими генетическими вариантами в рамках чувствительного анализа не оказало значимого влияния на полученные результаты ($\Delta\beta < 0,002$ мм, $p > 0,20$). Диагностика модели не выявила гетероскедастичности (тест Брейша – Пагана $p = 0,23$), серьезной коллинеарности (макс VIF = 2,9) или влияния выбросов (табл. 5). Анализ после множественной импутации пяти наборов данных (MICE) воспроизвел те же направления и величины коэффициентов ($\Delta\beta \leq 0,002$ мм), подтверждая стабильность результатов (табл. 6).

Показаны стандартизированные β -коэффициенты множественной линейной регрессии (мм) с 95%-ными доверительными интервалами, вычисленные с робастными HC3-ошибками. Положительные значения отражают увеличение тКИМ, отрицательные – снижение при прочих равных условиях.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у детей с СГХС средняя тКИМ была на $\approx 0,022$ мм (7%) выше возрастного медианного норматива уже в 6–8 лет и на 0,048–0,077 мм (11–19%) – в 15–18 лет. Аналогичный градиент ($\approx 0,02$ –0,05 мм) был

- **Таблица 4.** Множественная линейная регрессия влияния факторов риска на тКИМ ОСА у детей и подростков
- **Table 4.** Multiple linear regression analysis of the influence of risk factors on CC-IMT in children and adolescents

| Предиктор | β , мм | 95% ДИ | p | β std † | VIF |
|--|----------------|---------------|----------------------|---------------|-----|
| Возраст | +0,006 | 0,0048–0,0080 | $<1 \times 10^{-13}$ | 0,23 | 1,2 |
| Мужской пол | +0,012 | 0,002–0,022 | 0,016 | 0,06 | 1,1 |
| Подтвержденный патогенный вариант генов <i>LDLR/APOB</i> | +0,081 | 0,066–0,096 | $<1 \times 10^{-18}$ | 0,43 | 1,3 |
| Ранние ССЗ в семье | +0,017 | 0,005–0,029 | 0,006 | 0,10 | 1,2 |
| Достаточная физическая активность | -0,027 | 0,044–0,020 | 0,001 | 0,13 | 1,1 |
| Нездоровое питание | +0,008 | -0,006–0,022 | 0,264 | 0,04 | 1,1 |
| Курение | +0,038 | 0,020–0,056 | $<0,001$ | 0,13 | 1,0 |
| Липопротеин(а) > 0,5 г/л | +0,036 | 0,015–0,057 | $<0,001$ | 0,12 | 1,1 |
| Гомоцистеин > 10 мкмоль/л | +0,0113 | 0,0085–0,0138 | $<0,001$ | 0,10 | 1,1 |
| SDS IMT > 1 | -0,004 | -0,018–0,010 | 0,580 | -0,02 | 1,3 |
| Артериальная гипертензия | +0,019 | -0,006–0,044 | 0,133 | 0,04 | 1,1 |
| \log_{10} (ХС неЛВП) | +0,028 | 0,011–0,045 | 0,001 | 0,04 | 2,7 |
| \log_{10} (индекс атерогенности) | +0,025 | -0,004–0,047 | 0,019 | 0,02 | 2,9 |

Примечание: † β – изменение тКИМ (мм) при переходе от 0 → 1 для бинарных предикторов или на 1 единицу для непрерывных; β std – стандартизованный коэффициент; интервалы и p-значения рассчитаны с робастными стандартными ошибками (HC3); p скорректированы методом Бенджамини – Хохберга.

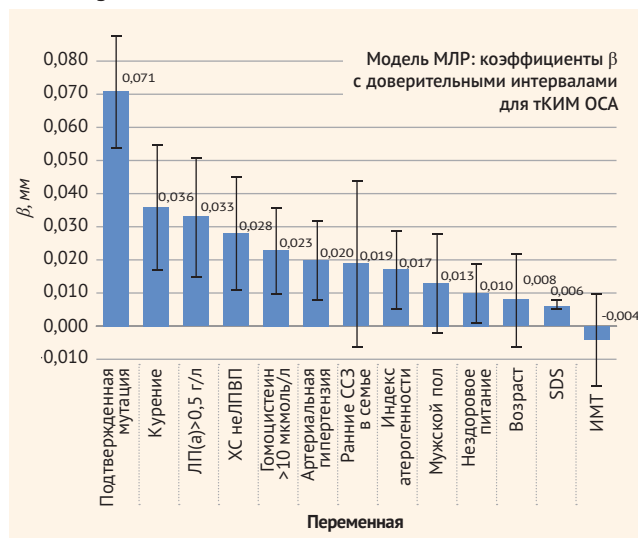
- **Таблица 5.** Диагностика и оценка качества модели множественной линейной регрессии тКИМ ОСА у детей и подростков
- **Table 5.** Diagnosis and quality assessment of the multiple linear regression model for CC-IMT in children and adolescents

| Проверка | Показатель | Интерпретация |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Критерий Шапиро – Уилка | $W = 0,992$; $p = 0,060$ | Нормальность распределения остатков |
| Тест Брейша – Пагана | $\chi^2 = 16,3$; $p = 0,225$ | Гомоскедастичность остатков |
| Max VIF (фактор инфляции дисперсии) | 2,9 | Коллинеарность допустима |
| Расстояние Кука > 4/n | 4 наблюдения | Удаление $\beta \leq 0,002$ мм |

Примечание: $\Delta\beta \leq 0,002$ мм; все ключевые факторы остаются статистически значимыми.

- **Рисунок.** Вклад клинико-биохимических и поведенческих факторов в вариабельность тКИМ: β -коэффициенты множественной линейной регрессии с 95%-ными доверительными интервалами

● **Figure.** Contribution of clinical, biochemical and behavioural factors to the IMT variability: β -coefficients from multiple linear regression with 95% confidence intervals



- **Таблица 6.** Чувствительный анализ после MICE (5 импутаций)
- **Table 6.** Sensitivity analysis after MICE (5 imputations)

| Предиктор | β (полные), мм | β (MICE), мм | Разница | Значимость сохр.? |
|--|----------------------|--------------------|---------|-------------------|
| Подтвержденный патогенный вариант генов <i>LDLR/APOB</i> | +0,071 | +0,072 | +0,001 | ✓ |
| Физ. активность | +0,023 | +0,022 | -0,001 | ✓ |
| Курение | +0,036 | +0,034 | -0,002 | ✓ |
| Лп(а) | +0,033 | +0,032 | -0,001 | ✓ |
| Гомоцистеин | +0,020 | +0,020 | 0 | ✓ |

Примечание: β – изменение тКИМ (мм) при переходе от 0 → 1 для бинарных предикторов или на 1 единицу для непрерывных; β (MICE) – тот же коэффициент, рассчитанный после множественной импутации пропусков методом цепных уравнений (Multiple Imputation by Chained Equations).

выявлен в голландском регистре, где нелеченные подростки с СГХС имели тКИМ на 0,04 мм больше сверстников без дислипидемии ($p < 0,001$) [20]. В многоцентровом анализе A. Wiegman et al. 2015 г. разница составляла 0,015–0,035 мм в зависимости от возраста [12]. Тем самым наши данные подтверждают, что утолщение интимедиа ОСА при СГХС возникает на 5–10 лет раньше по сравнению с условно здоровыми детьми.

Мы показали, что уже к 15–18 годам 42% мальчиков и 21% девочек с СГХС превышают 90-й перцентиль нормы, тогда как в контрольной группе эти доли составили 13% и 5% соответственно ($p < 0,01$ для обоих полов). Сходные цифры опубликованы S. Tonstad et al.: частота увеличения тКИМ ($>P90$) у подростков с СГХС достигала 35% против 8% у здоровых [21]. Таким образом, преимущество нашего анализа – подтверждение этого феномена в более молодой (средний возраст ≈ 12 лет) и этнически отличной выборке.

Разница по ХС нЛВП ($\Delta = 2,2$ ммоль/л; SMD = 1,64) сопоставима с результатами SAFEHEART (испанский регистр): у детей 5–17 лет с СГХС ХС нЛВП был выше контроля на 1,9 ммоль/л [22]. Это подчеркивает сохранение выраженной атерогенной нагрузки даже при современных рекомендациях по питанию. Индекс атерогенности у наших пациентов (3,48 в группе СГХС против 1,44 в группе контроля) также близок к значениям, описанным в североамериканских когортах (3,4–3,8) [20].

Доля детей, выполнявших рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения ≥ 60 мин умеренно высокую физическую активность ежедневно, в группе семейной гиперхолестеринемии (СГХС) составила 78,1%, что достоверно превышало показатель контрольной группы (58,2 %; $p < 0,001$). Аналогичный уровень активности зафиксирован в британском рандомизированном исследовании F.J. Kinnear et al., где 67% детей с СГХС достигали указанных рекомендаций [23], а в норвежском поперечном исследовании J.J. Christensen et al. этот показатель достигал 71% [24]. Тем самым изученная выборка воспроизводит характерную для европейских когорт тенденцию: после постановки диагноза семьи чаще придерживаются рекомендаций по образу жизни, что проявляется более высокой физической активностью у детей с гетерозиготной СГХС по сравнению с их здоровыми сверстниками. Избыточный вес/ожирение статистически чаще встречались в контрольной группе, тогда как у детей с СГХС их частота была ниже. По данным многоцентрового реестра EAS-FHSC (6 275 детей из 50 стран) избыточный вес или ожирение выявлялись у 27% пациентов с гетерозиготной СГХС [25]. Данные сопоставимы с результатами программы COSI, проведенной в постковидный период для общеевропейской популяции детей в возрасте 7–9 лет, согласно которым 25% детей имеют избыточный вес, включая 11% с ожирением².

Курение оказалось более распространенным в группе контроля, тогда как в группе СГХС выявлялось реже (3,2%). В целом по миру любая форма потребления никотина подростками 13–15 лет составляет ≈ 10 % [26]. Для сравнения: в североамериканском регистре CASCADE-FH доля текущих курильщиков среди взрослых с СГХС – лишь 9% [27], а детско-подростковые цифры еще ниже. Наши результаты свидетельствуют о согласованности с тенденцией более низкой распространенности курения среди пациентов с СГХС, что, вероятно, обусловлено ранним информированием семей о сердечно-сосудистых рисках.

В исследуемой когорте низкая приверженность принципам здорового питания достоверно чаще наблюдалась среди детей контрольной группы. Этот результат контрастирует с данными международных исследований, указывающих на умеренную комплаентность у пациентов с СГХС: в британском РКИ доля лиц, не соблюдавших диетические рекомендации, превышала 50% [24]. В нашей выборке дети с СГХС продемонстрировали более высокую приверженность здоровому питанию, что, вероятно,

обусловлено психологическим эффектом диагноза (осознание родителями серьезности СГХС усиливает мотивацию к соблюдению диеты) и социальным отбором (к липидологам чаще обращаются семьи с высоким уровнем образования или социально-экономическим статусом).

Чрезвычайно высокая частота ранних сердечно-сосудистых событий у родственников (43,5% против 8,9%, $h = 0,84$) соответствует данным крупных регистров (Eur. FH Paediatric Register – 46%) [12] и подчеркивает мощный наследственный компонент риска. Независимый вклад подтвержден в нашей регрессионной модели ($\beta = +0,017$ мм к тКИМ).

Лонгитюдное наблюдение I.K. Luijck et al. показало, что продолженная статинотерапия, начатая в возрасте 8–10 лет, приводит тКИМ к норме и снижает сердечно-сосудистые осложнения на 80% [28]. Полученные нами исходные значения тКИМ практически идентичны исходным данным I.K. Luijck et al. (0,43 мм против 0,44 мм), что подтверждает пригодность нашей когорты для оценки эффекта раннего вмешательства.

У подавляющего большинства обследованных (95,1%) были идентифицированы патогенные варианты в классических генах, ассоциированных с СГХС: LDLR (78,0%) и APOB (17,0%). Данный результат практически полностью соответствует данным крупных международных регистров, в которых частота выявления мутаций гена *LDLR* составляет от 70 до 90%, а гена *APOB* – от 5 до 15% [29, 30]. Таким образом, структура выявленных патогенных вариантов в изученной выборке является типичной для гетерозиготной СГХС у детей. Редкие варианты в генах *APOE*, *LIPC*, *APOA2* и *CETP* выявлены у 7,6% обследованных пациентов. Подобные генетические варианты описываются в литературе как «фенокопии семейной гиперхолестеринемии» – случаи выраженной гиперхолестеринемии при отсутствии патогенных вариантов в основных генах СГХС [31, 32]. Наши результаты подтверждают, что применение расширенных панелей таргетного секвенирования позволяет идентифицировать такие случаи и избежать недостаточного обследования детей с атипичной генетической этиологией дислипидемии.

Полученные данные в совокупности демонстрируют высокую диагностическую эффективность таргетного секвенирования расширенной панели генов у детей с клинически вероятной СГХС; сопоставимость спектра выявленных патогенных вариантов генов СГХС в российской выборке с международными данными подтверждает возможность экстраполяции зарубежных рекомендаций на отечественную клиническую практику.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность ранней молекулярной диагностики и обосновывают целесообразность персонализированного подхода к ведению пациентов с наследственными формами гиперхолестеринемии.

Полученная модель множественной линейной регрессии объяснила почти половину вариативности тКИМ ($R^2_{adj} = 0,481$), что превосходит типичные значения 15–35%, сообщавшиеся в популяционных когортных исследованиях здоровых детей и подростков [33]. Такой высокий

² New WHO/Europe fact sheet highlights worrying post-COVID trends in childhood obesity. 2024. Available at: https://www.who.int/europe/news/item/29-11-2024-new-who-europe-fact-sheet-highlights-worrying-post-covid-trends-in-childhood-obesity?utm_source=

показатель, вероятно, связан с включением генетических маркеров и расширенного набора биохимических и поведенческих предикторов.

Вклад подтвержденных патогенных вариантов генов *LDLR/APOB* оказался наибольшим ($\beta_{std} \approx 0,43$), что согласуется с данными голландского исследования, где у детей с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) тКИМ превышала показатели здоровых сверстников на 0,04–0,05 мм уже в 6–17 лет [14]. Отсутствие эффекта дополнительных «нетипичных» вариантов ($\Delta\beta < 0,002$ мм) подтверждает, что именно классические мутации определяют основную атерогенную нагрузку.

Каждый дополнительный год жизни ассоциировался с утолщением стенки на 0,006 мм, что практически идентично результатам, описанным в европейских нормативах АЕРС ($\approx 0,005$ – $0,007$ мм/год) [4]. Таким образом, наши результаты укладываются в международные возрастные тренды.

Активное курение увеличивало тКИМ на 0,038 мм, т.е. было сопоставимо с прибавкой ~6 лет к естественному «сосудистому возрасту»; аналогичную разницу (0,03 мм) демонстрировали исследования подростков, подвергшихся воздействию табачного дыма [34]. Низкая физическая активность также имела независимый эффект ($\beta = +0,027$ мм); недавний европейский когортный анализ выявил обратную корреляцию между регулярной физической активностью и риском формирования неблагоприятного сосудистого фенотипа у подростков [35].

Нами установлено, что повышенный уровень Лп(а) ($>0,5$ г/л) и гипергомоцистеинемия (>10 мкмоль/л) ассоциированы с приростом тКИМ на 0,036 мм и 0,024 мм соответственно. Двадцатилетнее когортное исследование детей с СГХС в Нидерландах выявило сопоставимый вклад ЛП(а) в прогрессирование тКИМ [36]. Связь между уровнем гомоцистеина и увеличением тКИМ ранее была установлена для детей с избыточной массой тела [37]. Эти данные подчеркивают необходимость раннего скрининга и коррекции указанных метаболических нарушений для профилактики преждевременных сердечно-сосудистых изменений у детей и подростков.

Избыток массы тела ($SDS\ IMT > 1$), артериальная гипертензия и приверженность к «здоровому» питанию не сохранили независимой связи после учета остальных факторов. Подобное «исчезновение» эффекта ИМТ показано и в немецкой когорте KiGGS, где ассоциация ожирения с тКИМ нивелировалась после поправки на уровень липидов и артериальное давление [2].

Совокупность результатов подтверждает, что у детей и подростков с геСГХС ключевые мишени ранней профилактики – это активное снижение ХС неЛВП, определение Лп(а) и гомоцистеина и жесткая борьба с курением и гиподинамией. Учет данных факторов позволяет существенно повысить точность стратификации риска по сравнению с моделями, основанными лишь на традиционных антропометрических или биохимических показателях.

Основные ограничения настоящего исследования обусловлены ретроспективным дизайном «случай – контроль» и однородностью выборки, что снижает внешнюю валидность и генерализуемость результатов. Контрольная

группа формировалась методом частотного подбора, не исключающего селекционное смещение. Кросс-секционный характер исследования ограничивает возможности установления причинно-следственных связей, а частичное генетическое тестирование не позволяет полноценно оценить вклад редких генетических вариантов. Поведенческие факторы оценивались субъективно (интервью), что могло привести к ошибкам классификации из-за социально-желаемых ответов. Ультразвуковые измерения тКИМ, несмотря на высокую воспроизводимость, потенциально подвержены межоператорской вариабельности. Возрастные ограничения нормативов (от 6 лет), неполные данные с использованием множественной импутации и неучтенные искажающие переменные (стадия полового созревания, социально-экономические факторы, воспалительные маркеры) также ограничивают интерпретацию результатов. Для подтверждения полученных закономерностей необходимы дальнейшие многоцентровые проспективные исследования с использованием стандартизированных и объективных методик.

Направления дальнейших исследований

Для преодоления указанных ограничений и расширения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования по следующим направлениям:

1. Проведение многоцентровых проспективных когортных исследований с увеличением географического и этнического разнообразия выборок, что позволит повысить внешнюю валидность и генерализуемость выводов.
2. Реализация продленного мониторинга динамики тКИМ с регулярной оценкой влияния факторов риска, что даст возможность более точно изучить причинно-следственные связи и прогрессирование субклинического атеросклероза.
3. Использование расширенного молекулярно-генетического скрининга (NGS-панели, экзомное и геномное секвенирование) для выявления редких и новых патогенных вариантов и разработки полигенных моделей сердечно-сосудистого риска.
4. Организация рандомизированных контролируемых исследований ранней гиполипидемической терапии (статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9) у детей с высоким риском для оценки влияния на субклинические и клинические исходы.
5. Внедрение стандартизированных и объективных инструментов оценки поведенческих факторов (акселерометрия, валидированные опросники, цифровые пищевые дневники) с целью минимизации субъективных искажений.
6. Включение в прогнозные модели дополнительных биомаркеров и медиаторов атерогенеза (воспаление, эндотелиальная дисфункция, гормональный статус) для повышения их объяснительной и прогностической способности.

Выводы

Наше исследование показало, что увеличение тКИМ ОСА у детей с геСГХС начинается уже в дошкольном возрасте и к 15–18 годам превышает нормативный 90-й перцентиль почти у половины мальчиков и каждой пятой

девочки. Наибольший вклад в раннее сосудистое старение вносит наличие патогенных вариантов генов *LDLR/APOB*, дополнительно потенцируемое высокими уровнями ХС нЛВП, Лп(а), гомоцистеина, а также такими модифицируемыми факторами, как гиподинамия и курение. Множественная линейная регрессия, учитывающая эти параметры, объясняет $\approx 48\%$ вариабельности тКИМ, что существенно превосходит популяционные модели, основанные лишь на традиционных факторах риска. Полученные данные о спектре выявленных мутаций полностью соответствуют международным результатам, что подтверждает валидность экстраполяции существующих глобальных клинических рекомендаций на российскую популяцию пациентов. Совокупность представленных данных

позволяет рекомендовать максимально раннее начало липидснижающей терапии статинами с возможным добавлением эзетимиба и при необходимости – ингибиторов PCSK9 у детей с СГХС, характеризующихся высоким кумулятивным риском. Одновременно необходим строгий контроль модифицируемых факторов риска: коррекция гиподинамии, отказ от курения и своевременная диагностика метаболических нарушений. Такой комплексный, персонализированный подход способен существенно отсрочить клинические проявления атеросклероза и увеличить ожидаемую продолжительность здоровой жизни.



Поступила / Received 01.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2025

Принята в печать / Accepted 01.09.2025

Список литературы / References

- Uzun N, Akinci MA, Alp H. Cardiovascular Disease Risk in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023;21(1):77–87. <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.77>.
- Königstein K, Büschges JC, Schmidt-Trucksäss A, Neuhauser H. Cardiovascular Risk in Childhood is Associated With Carotid Intima-Media Thickness and Stiffness in Adolescents and Young Adults: The KiGG5 Cohort. *J Adolesc Health*. 2024;74(1):123–129. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.08.019>.
- Luijendijk P, Lu H, Heyneman FB, Huijgen R, de Groot EE, Vriend JW et al. Increased carotid intima-media thickness predicts cardiovascular events in aortic coarctation. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):776–781. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.090>.
- Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):380–387. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029>.
- Drole Torkar A, Plesnik E, Groselj U, Battelino T, Kotnik P. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:597768. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.597768>.
- Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:59–67. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S266249>.
- Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2022;10(5):1043. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051043>.
- Ray KK, Pillas D, Hadjiphilippou S, Khunti K, Seshasai SRK, Vallejo-Vaz AJ et al. Premature morbidity and mortality associated with potentially undiagnosed familial hypercholesterolemia in the general population. *Am J Prev Cardiol*. 2023;15:100580. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100580>.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
- Бурлуцкая АВ, Триль ВЕ, Статова АВ, Савельева НВ, Науменко ГВ, Полянский АВ и др. Семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике: систематический обзор. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;(3):117. <https://doi.org/10.17513/spno.33515>.
- Burlutskaia AV, Tril VE, Statova AV, Saveleva NV, Naumenko GV, Polyanskiy AV et al. Family hypercholesterolemia in pediatric practice: a systematic review. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;(3):117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.33515>.
- Чубыкина УВ, Ежов МВ, Рожкова ТА, Тамаева БМ, Соколов АА, Ершова АИ и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;50(1):5–18. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001>.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI et al. A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;50(1):5–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001>.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
- Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2277–2291. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.
- Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):307–310. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301430>.
- Johansen AK, Bogsrud MP, Thoresen M, Christensen JJ, Narverud I, Langset G et al. Lipoprotein(a) in children and adolescents with genetically confirmed familial hypercholesterolemia followed up at a specialized lipid clinic. *Atheroscler Plus*. 2024;57:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2024.06.002>.
- Moretti JB, Korban A, Alchourron É, Gervais S, El Jalbout R. Carotid artery intima-media thickness values in obese or overweight children: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2025;35(6):3305–3313. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11284-4>.
- Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, Al-Zakwani I, Banerjee Y. Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J*. 2014;29(2):85–91. <https://doi.org/10.5001/omj.2014.22>.
- Александров АА, Кисляк ОА, Леонтьева ИВ. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. *Системные гипертензии*. 2020;17(2):7–35. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>.
- Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):7–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917–933. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.021>.
- Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, Hutten BA. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1803–1810. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.145151>.
- Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Børnaa KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):984–991. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.8.984>.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñoz O, Rubio-Marin P et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights from the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004–2010. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307514>.
- Kinnear FJ, Lithander FE, Searle A, Bayly G, Wei C, Stensel DJ et al. Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*. 2020;10(12):e044200. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044200>.
- Christensen JJ, Ulven SM, Retterstøl K, Narverud I, Bogsrud MP, Henriksen T et al. Comprehensive lipid and metabolite profiling of children with

- and without familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2017;266:48–57. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.011>.
25. Elshorbagy A, Vallejo-Vaz AJ, Barkas F, Lyons ARM, Stevens CAT, Dharmayat KI et al. Overweight, obesity, and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: the EAS FH Studies Collaboration registry. *Eur Heart J*. 2025;46(12):1127–1140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae791>.
 26. Njie GJ, Kirksey Jones C, Jacques N, Adetokun A, Ross J, Owens A et al. Changes in Tobacco Product Use Among Students Aged 13 to 15 Years in 34 Countries, Global Youth Tobacco Survey, 2012–2020. *Prev Chronic Dis*. 2023;20:E68. <https://doi.org/10.5888/pcd20.220410>.
 27. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman CB et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(3):240–249. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001381>.
 28. Lurink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547–1556. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816454>.
 29. Khara AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–2589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>.
 30. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM et al. EJ, Stitzel NO, Yamashita S, Wilemon KA, Ledbetter DH, Rader DJ; Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662–680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>.
 31. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, Bonnefont-Rousselot D, Marques-Pinheiro A, Erik Berge K et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum Mutat*. 2013;34(1):83–87. <https://doi.org/10.1002/humu.22215>.
 32. Mariano C, Alves AC, Medeiros AM, Chora JR, Antunes M, Futema M et al. The familial hypercholesterolemia phenotype: Monogenic familial hypercholesterolemia, polygenic hypercholesterolemia and other causes. *Clin Genet*. 2020;97(3):457–466. <https://doi.org/10.1111/cge.13697>.
 33. Baroncini LA, Sylvestre Lde C, Pecoits Filho R. Assessment of Intima-Media Thickness in Healthy Children Aged 1 to 15 Years. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):327–332. <https://doi.org/10.5935/abc.20160030>.
 34. Shu D, Chen F, Zhang C, Guo W, Dai S. Environmental tobacco smoke and carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents: a systematic review. *Open Heart*. 2022;9(1):e001790. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001790>.
 35. Winder B, Kiechl SJ, Bernar B, Gande N, Staudt A, Stock AK et al. The association of physical activity and carotid intima-media thickness in adolescents-data of the prospective early vascular ageing-tyrol cohort study. *Front Pediatr*. 2025;13:1527132. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1527132>.
 36. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J, Tsimikas S, Yeang C, Peletier MC et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(9):667–674. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00156-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00156-0).
 37. Söbü E, Düzkalır HG, Özçabı B, Kaya Özçora GD. The association between vitamin B12, folate, homocysteine levels, and carotid intima-media thickness in children with obesity: a cross-sectional study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(8):1051–1058. <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0250>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, И.Н. Захарова

Концепция и дизайн исследования – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, И.М. Османов, И.Н. Захарова

Написание текста – И.И. Пшеничникова, С.Н. Борзакова

Сбор и обработка материала – И.И. Пшеничникова, В.В. Пупыкина, Т.Р. Лаврова, Т.А. Тебенкова, Е.Е. Варакина, О.А. Кузнецова, А.В. Мирошина

Обзор литературы – И.И. Пшеничникова, С.Н. Борзакова

Анализ материала – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, И.Н. Захарова

Статистическая обработка – И.И. Пшеничникова, А.В. Мирошина

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, В.В. Пупыкина, И.М. Османов, Т.Р. Лаврова, Т.А. Тебенкова, Е.Е. Варакина, А.О. Кузнецова, С.Н. Борзакова, А.В. Мирошина, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Irina N. Zakharova

Study concept and design – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Ismail M. Osmanov, Irina N. Zakharova

Text development – Irina I. Pshenichnikova, Svetlana N. Borzakova

Collection and processing of material – Irina I. Pshenichnikova, Viktoria V. Pupykina, Tatiana R. Lavrova, Tatiana A. Tebenkova,

Ekaterina E. Varakina, Anna O. Kuznetsova, Aleksandra V. Miroshina

Literature review – Irina I. Pshenichnikova, Svetlana N. Borzakova

Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Irina N. Zakharova

Statistical processing – Irina I. Pshenichnikova, Aleksandra V. Miroshina

Approval of the final version of the article – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Viktoria V. Pupykina, Ismail M. Osmanov, Tatiana R. Lavrova, Tatiana A. Tebenkova, Ekaterina E. Varakina, Anna O. Kuznetsova, Svetlana N. Borzakova, Aleksandra V. Miroshina, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; специалист организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; pshenichnikovaii@rmapo.ru

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; marat_ezhov@mail.ru

Пупыкина Виктория Викторовна, ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор, главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

Лаврова Татьяна Романовна, к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-8968-778X>; LavrovaTR@zdrav.mos.ru

Тебенкова Татьяна Александровна, врач ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0007-1737-9490>; TebenkovaTA@zdrav.mos.ru

Варакина Екатерина Евгеньевна, врач ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-4097-1963>; Ekaterina.evgenevnaa@yandex.ru

Кузнецова Анна Олеговна, врач ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0004-6546-396X>; Kuznetsova740@inbox.ru

Борзакова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующая организационно-методическим отделом по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

Мирошина Александра Владимировна, руководитель организационно-аналитического отдела, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; аналитик организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Paediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; pshenichnikovaii@rmapo.ru

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; marat_ezhov@mail.ru

Viktoria V. Pupykina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor, Department of Paediatrics No. 2, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

Tatiana R. Lavrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8968-778X>; LavrovaTR@zdrav.mos.ru

Tatiana A. Tebenkova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-1737-9490>; TebenkovaTA@zdrav.mos.ru

Ekaterina E. Varakina, Ultrasound Diagnostics Doctor, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4097-1963>; Ekaterina.evgenevnaa@yandex.ru

Anna O. Kuznetsova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6546-396X>; Kuznetsova740@inbox.ru

Svetlana N. Borzakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head, Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute for Healthcare Organisation and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Gastroenterologist, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

Aleksandra V. Miroshina, Head of Organisational-Analytical Department, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Analyst, Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute for Healthcare Organisation and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru