

# Комплексный калькулятор риска для детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

И.И. Пшеничникова<sup>1,2,3</sup>✉, Pshenichnikovall@rmapo.ru, И.Н. Захарова<sup>1</sup>, И.М. Османов<sup>2,4</sup>, В.В. Пупыкина<sup>1</sup>, Е.А. Гагин<sup>2</sup>, И.И. Дмитриев<sup>2</sup>, С.Н. Борзакова<sup>1,2,3</sup>, А.В. Мирошина<sup>2</sup>, М.В. Ежов<sup>5</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

## Резюме

**Введение.** Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГеСГХ) является наиболее распространенным наследственным нарушением липидного обмена и характеризуется высоким риском ранних сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель.** Создать и валидировать многофакторный прогностический алгоритм, прогнозирующий наличие субклинического атеросклероза (определяемого как толщина комплекса «интима – медиа» (тКИМ) > 95-го перцентиля для возраста/пола или наличие хотя бы одной атеросклеротической бляшки сонных артерий) у детей с ГеСГХ, с последующим применением данного алгоритма (в форме калькулятора риска) для индивидуализации тактики гиполипидемической терапии.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое поперечное исследование на базе Детского кардиологического центра ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (Москва). Исследование включало 374 пациента в возрасте 6–18 лет. Диагноз СХГ: определенная или вероятная гетерозиготная форма согласно критериям Саймона – Брума. Измерение тКИМ общей сонной артерии и выявление атеросклеротических бляшек признаны валидированными суррогатными маркерами повышенного сердечно-сосудистого риска. В качестве исхода использовали ультразвуковые признаки субклинического атеросклероза (утолщение КИМ > 95-го перцентиля и/или наличие атеросклеротических бляшек).

**Результаты.** Полученная модель продемонстрировала хорошую дискриминационную способность (средняя AUC – 0,791; после бустрап-коррекции – 0,776) и удовлетворительную калибровку. Наибольший вклад в риск внесли наличие патогенных вариантов генов *LDLR/APOB*, гликированный гемоглобин > 5,7% и курение или вейпинг. Предложен практический алгоритм стратификации пациентов по четырем уровням риска, позволяющий персонализировать тактику гиполипидемической терапии.

**Заключение.** Несмотря на необходимость внешней валидации и дальнейших проспективных исследований, ИПАД-1.0 является первым комплексным валидированным инструментом оценки сосудистого риска в педиатрической практике при ГеСГХ.

**Ключевые слова:** толщина комплекса «интима – медиа», субклинический атеросклероз, дети, липопротеин(а), гомоцистеин, калькулятор риска

**Для цитирования:** Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Османов ИМ, Пупыкина ВВ, Гагин ЕА, Дмитриев ИИ, Борзакова СН, Мирошина АВ, Ежов МВ. Комплексный калькулятор риска для детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. *Медицинский совет.* 2026;20(1):283–293. <https://doi.org/10.21518/ms2026-016>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Comprehensive risk calculator for children with heterozygous familial hypercholesterolemia

Irina I. Pshenichnikova<sup>1,2,3</sup>✉, Pshenichnikovall@rmapo.ru, Irina N. Zakharova<sup>1</sup>, Ismail M. Osmanov<sup>2,4</sup>, Viktoria V. Pupykina<sup>1</sup>, Evgeniy A. Gaginn<sup>2</sup>, Igor I. Dmitriev<sup>2</sup>, Svetlana N. Borzakova<sup>1,2,3</sup>, Aleksandra V. Miroshina<sup>2</sup>, Marat V. Ezhov<sup>5</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

<sup>5</sup> National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

## Abstract

**Introduction.** Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) is the most common inherited disorder of lipid metabolism, characterized by a high risk of early cardiovascular events.

**Aim.** To develop and validate a multidimensional prognostic algorithm for predicting the presence of subclinical atherosclerosis (defined as intima-media thickness (IMT) > 95th percentile for age and sex or the presence of at least one carotid atherosclerotic plaque) in children with HeFH, and thereafter use this algorithm as a risk calculator to personalize lipid-lowering therapy.

**Materials and methods.** A retrospective, single-center, cross-sectional study was conducted at the Children's Cardiology Center of the Bashlyeva Children's City Clinical Hospital of Moscow Health Department (Moscow). The study included 374 patients between ages 6 and 18. Based on the Simon Broom criteria, the diagnosis of FH referred to either definite or possible heterozygous FH. Common carotid intima-media thickness (CIMT) measurement and atherosclerotic plaque detection were recognized as validated surrogate markers of increased cardiovascular risk. Ultrasound findings of subclinical atherosclerosis (IMT > 95th percentile and/or the presence of atherosclerotic plaques) were used as the study outcome.

**Results.** The resulting model demonstrated good discriminatory performance (mean AUC – 0.791; after bootstrap correction – 0.776) and acceptable calibration. Pathogenic variants found in the LDLR/APO genes, glycated hemoglobin > 5.7%, and smoking or vaping made the greatest contribution to the risk. A practical algorithm for stratifying patients into 4 categories of risk, allowing for personalized approach to lipid-lowering therapy was suggested.

**Conclusion.** Despite the need for external validation and further prospective studies, IPAD-1.0 is the first comprehensive validated tool to assess a vascular risk in pediatric HeFH.

**Keywords:** intima – media thickness, subclinical atherosclerosis, children, lipoprotein(a), homocysteine, risk calculator

**For citation:** Pshenichnikova II, Zakharova IN, Osmanov IM, Pupykina VV, Gagin EA, Dmitriev II, Borzakova SN, Miroshina AV, Ezhov MV. Comprehensive risk calculator for children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2026;20(1):283–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-016>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГеСГХ) является наиболее распространенным моногенным нарушением липидного обмена. Согласно данным крупных национальных регистров и исследований с использованием методов популяционного секвенирования, ее распространенность в общей популяции составляет от 1:220 до 1:280 человек [1, 2]. Несмотря на широкие возможности генетического и биохимического скрининга, уровень диагностики ГеСГХ до достижения совершеннолетия остается крайне низким. Согласно международному реестру FHSC (Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration), менее 10% всех случаев идентифицируются в детском возрасте, при этом лишь 2% пациентов имеют установленный диагноз до 18 лет<sup>1</sup>. У детей и подростков с ГеСГХ уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) превышает возрастные нормативы в 2–4 раза, что приводит к раннему началу и быстрому прогрессированию субклинического атеросклероза с формированием атеросклеротических бляшек уже к окончанию пубертатного периода. В результате риск преждевременных сердечно-сосудистых катастроф в возрасте 30–40 лет оказывается в 10–20 раз выше по сравнению со сверстниками, не имеющими генетически обусловленной дислипидемии [3].

В современной педиатрической практике решение о начале гиполипидемической терапии детям с ГеСГХ часто основывается исключительно на фиксированном пороге ХС ЛНП ( $\geq 4,9$  ммоль/л), рекомендованном Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по изучению атеросклероза (ESC/EAS, 2023). Вместе с тем указанная тактика не учитывает существенную вариативность клинического фенотипа пациентов: у ряда детей

с умеренно выраженной гиперхолестеринемией выявляются субклинические атеросклеротические изменения сосудов, тогда как у других, несмотря на экстремально высокие уровни ХС ЛНП, подобные морфологические признаки могут отсутствовать. Кроме того, риск атеросклероза у детей с ГеСГХ является мультифакторным и зависит не только от абсолютного уровня ХС ЛНП, но и от типа патогенной мутации, концентрации липопротеина(а) [Лп(а)], возраста, пола и наличия сопутствующих метаболических факторов. Таким образом, применение единственного биохимического параметра – ХС ЛНП – не обеспечивает полноценной персонализации подходов к ведению пациентов. В этой связи актуальна разработка многофакторной прогностической модели, которая позволит ранжировать индивидуальный риск атеросклероза у детей с СГХ и обосновывать оптимальную интенсивность гиполипидемической терапии для каждого пациента.

**Цель работы** – создать и валидировать многофакторный прогностический алгоритм, прогнозирующий наличие субклинического атеросклероза (определяемого как толщина комплекса «интима – медиа» (тКИМ) > 95-го перцентиля для возраста/пола или наличие хотя бы одной атеросклеротической бляшки сонных артерий) у детей с ГеСГХ, с последующим применением данного алгоритма (в форме калькулятора риска) для индивидуализации тактики гиполипидемической терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования:** ретроспективное одноцентровое поперечное исследование на базе Детского кардиологического центра ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (Москва).

**Критерии включения:**

1. **Возраст пациентов:** от 6 до 18 лет (включительно) на момент первичного обследования. Данный возрастной диапазон обусловлен тем, что у детей младше 6 лет

<sup>1</sup> Global FHSC registry makes the case for universal cholesterol screening of children for familial hypercholesterolemia. 2023. Available at: <https://eas-fhsc.org/2023/12/13/global-fhsc-registry-makes-the-case-for-universal-cholesterol-screening-of-children-for-familial-hypercholesterolemia/>.

ультразвуковая оценка тКИМ общей сонной артерии сопряжена с методическими трудностями, в то время как у пациентов старше 18 лет формируется взрослый профиль традиционных факторов риска, что ограничивает сопоставимость данных с педиатрической популяцией.

2. **Диагноз СГХ:** определенная или вероятная гетерозиготная форма согласно критериям Саймона – Брума [4].

3. **Полнота исходных данных:** обязательное наличие количественных результатов ультразвукового измерения тКИМ обеих общих сонных артерий, а также полного липидного профиля, Лп(а), уровня гомоцистеина и структурированной анамнестической анкеты.

**Критерии исключения:**

1. **Возраст:** пациенты младше 6 лет и старше 18 лет на момент включения.

2. **Вторичные дислипидемии:** состояния, при которых гиперлипидемия обусловлена другим заболеванием или терапией (тяжелый гипотиреоз, нефротический синдром, прием системных кортикостероидов, циклопорина и др.). Такие пациенты исключались из-за принципиально иного механизма нарушения липидного обмена.

## ОПИСАНИЕ ИССЛЕДУЕМОЙ КОГОРТЫ

Из 479 первоначально отобранных пациентов 105 исключены (возраст младше 6 лет / дефицит данных УЗИ-исследования). В итоговый анализ вошли данные 374 детей 6–18 лет ( $11,37 \pm 3,13$  года; диапазон 6,07–17,92) с диагнозом «определенная/вероятная ГеСГХ», наблюдавшихся  $\geq 6$  мес. после постановки диагноза. Общая характеристика выборки приведена в *табл. 1*.

- **Таблица 1.** Общая характеристика выборки (n = 374)
- **Table 1.** Clinical characteristics of the patient population (n = 374)

Показатель	Значение
Возраст, лет	11,4 ± 3,1 (6,07–17,92)
Женский пол, n (%)	168 (44,9)
ХС ЛНП после 3–6 мес. диетотерапии, ммоль/л	5,28 ± 1,37 (1,48–11,7)
Патогенный вариант гена <i>LDLR/APOB</i> , n (%)	125 (33,4)
Ранние ССЗ у родственников I–II ст., n (%)	185 (49,5)
$\geq 1$ метаболический фактор риска, n (%)*	89 (23,8)
• избыточная масса тела/ожирение	46 (12,3)
• артериальная гипертензия	15 (4,0)
• липопротеин(а) $\geq 50$ мг/дл	42 (11,2)
• гомоцистеин $\geq 10$ мкмоль/л	16 (4,3)
• HbA1c > 5,7%	6 (1,6)
Курение/вейпинг, n (%)	27 (7,2)
Субклинический атеросклероз <sup>†</sup> , n (%)	123 (32,9)

*Примечание.* ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. \* – включает  $\geq 1$  из следующих признаков: избыточная масса тела/ожирение, гипертензия, Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл, гомоцистеин  $\geq 10$  мкмоль/л, HbA1c > 5,7%; <sup>†</sup> – определен как утолщение комплекса «интима – медиа»  $\geq 95$ -го перцентиля для возраста/пола или наличие хотя бы одной атеросклеротической бляшки по данным УЗИ.

## Анализируемые переменные

**Суррогатная конечная точка (переменная ответа).** В качестве суррогатной конечной точки (исхода) использовался бинарный показатель наличия субклинического атеросклероза. Указанная переменная отражает ранние структурные изменения сосудистой стенки у детей, поскольку развитие сердечно-сосудистых осложнений в исследуемом возрастном диапазоне маловероятно.

**Операциональное определение.** Субклинический атеросклероз считался подтвержденным при наличии хотя бы одного из следующих ультразвуковых признаков:

1. **Повышение тКИМ** выше 95-го перцентиля для соответствующего пола и возраста, согласно установленным референсным нормам [5].

2. **Наличие атеросклеротических бляшек**, определяемых как локальное утолщение КИМ  $\geq 50\%$  от толщины окружающего КИМ артерии с нарушением нормальной слоистой экоструктуры сосудистой стенки [6].

**Клинический триггер:** бинарная переменная «субклинический атеросклероз» (принимающая значение 1 при тКИМ > 95-го перцентиля или наличии атеросклеротической бляшки) не использовалась непосредственно в прогностической модели, но была включена в последующий алгоритм назначения гиполлипидемической терапии.

**Обоснование выбора.** Измерение тКИМ общей сонной артерии и выявление атеросклеротических бляшек признаны валидированными суррогатными маркерами повышенного сердечно-сосудистого риска. Их использование для оценки сосудистых изменений рекомендовано международными экспертными консенсусами применительно к педиатрическим популяциям, в которых регистрация «жестких» сердечно-сосудистых исходов практически невозможна в силу возрастных особенностей и ограниченного периода наблюдения [6–8].

**В качестве независимых переменных в модель были включены следующие предикторы:**

- **возраст** пациента на момент обследования (в полных годах);
- **пол** (мужской/женский);
- **уровень ХС ЛНП** после 3–6 мес. диетотерапии;
- **наличие патогенного варианта** одного из генов, ассоциированных с наследственной дислипидемией – бинарная переменная (да/нет);
- **отягощенный семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям** (ССЗ) – бинарная переменная (да/нет);
- **избыточная масса тела или ожирение** – бинарная переменная (да/нет);
- **повышение уровня гликированного гемоглобина** (HbA1c) > 5,7% – бинарная переменная (да/нет);
- **артериальная гипертензия** – артериальное давление  $\geq 95$ -го перцентиля считалось гипертензией [9]; бинарная переменная (да/нет);
- **повышенный уровень Лп(а)**  $\geq 50$  мг/дл – бинарная переменная (да/нет);
- **повышенный уровень гомоцистеина**  $\geq 10$  мкмоль/л – бинарная переменная (да/нет);
- **факт курения или вейпинга** – бинарная переменная (да/нет).

## Методы измерения

**Оценка тКИМ.** Измерение тКИМ общей сонной артерии проводилось с использованием ультразвукового сканирования в В-режиме в соответствии с международными рекомендациями по неинвазивной визуализации сосудов у детей и подростков [10]. В исследовании применялся линейный высокочастотный датчик с частотой 10 МГц. Сканы выполнялись на задней стенке правой и левой общей сонной артерии на участке длиной 10 мм, расположенном проксимальнее бифуркации. Измерения проводились в конце диастолы, с электрокардиографической синхронизацией по зубцу R. Для каждой стороны производили три последовательных измерения, после чего рассчитывали среднее арифметическое. Финальное значение тКИМ для каждого пациента определялось как среднее значение между правой и левой сторонами. Внутренняя согласованность методики была высокой: межоператорский коэффициент внутрикласовой корреляции (intra-class correlation coefficient, ICC) составил 0,92, что свидетельствует о превосходной воспроизводимости результатов.

**Биохимические анализы.** Определение концентрации общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови осуществлялось на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-620M с использованием ферментативных колориметрических методов. ХС ЛНП рассчитывался по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$  [11]. Качество аналитического процесса обеспечивалось регулярным внутрилабораторным контролем с коэффициентом вариации (CV) < 3% внутри серии и до 5% между сериями.

**Определение Лп(а).** Уровень Лп(а) измерялся иммуно-турбидиметрическим методом, основанным на агглютинации латексных частиц. Концентрация  $\geq 50$  мг/дл классифицировалась как повышенная. Внутрилабораторная вариабельность метода составляла  $\leq 5\%$ .

**Определение гомоцистеина.** Концентрация гомоцистеина в плазме определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией. Значения  $\geq 10$  мкмоль/л интерпретировались как гипергомоцистеинемия. Анализы проводились в сертифицированной лаборатории с соблюдением стандартных протоколов преданалитического этапа (забор натрий-цитратной плазмы после ночного голодания, немедленное центрифугирование и замораживание при  $-80$  °С до анализа).

**Генетическое тестирование.** Генетическое секвенирование проводилось у пациентов с клиническим диагнозом ГеСГХ методом таргетного секвенирования следующего поколения (NGS). В анализ включена панель из 60 генов, ассоциированных с наследственными формами дислипидемий. Исследование выполнялось на платформе Ion S5™ System (Thermo Fisher Scientific, США); библиотеки подготавливали согласно стандартному протоколу производителя. Выравнивание прочтений осуществлялось на референсный геном человека (*hg19*), анализ данных проводился с использованием Genome Analysis Toolkit (GATK) v4. Средняя глубина покрытия таргетных участков превышала 100×. К интерпретации допускались только валидированные патогенные

или вероятно патогенные варианты, классифицированные в соответствии с рекомендациями ACMG/AMP (2015 г.). В окончательный статистический анализ включены пациенты  $\geq 6$  лет с валидированными результатами ( $n = 164$ ; 34,8% исходной выборки).

**Сбор анамнестических и поведенческих данных.** Информация о семейном анамнезе и курении / потреблении вейпов собиралась в ходе структурированного клинико-анамнестического интервью, проводимого обученным врачом-исследователем.

Ранние сердечно-сосудистые события у родственников I–II степени родства (инфаркт миокарда, инсульт, коронарные вмешательства у мужчин < 55 лет и женщин < 65 лет) документируются с последующим подтверждением по доступным медицинским записям. Поведенческие параметры регистрировались на основе самоотчета пациента. Курение определялось как ежедневное употребление традиционных или электронных сигарет в течение  $\geq 1$  мес.

## Предобработка данных

Доля пропущенных значений составила менее 4% от общего числа наблюдений. Для переменных «курение» и «повышение уровня гомоцистеина» доля пропусков была выше – 6,1% и 4,8% соответственно. Пропущенные значения были восполнены методом множественной импутации с использованием цепных уравнений (multiple imputation by chained equations, mice, 10 итераций). Перед включением в модель количественные переменные были стандартизованы посредством z-преобразования для обеспечения сопоставимости регрессионных коэффициентов.

## Построение прогностической модели

Для построения модели была выбрана логистическая регрессия с L2-регуляризацией (метод наказанного максимального правдоподобия), обеспечивающая баланс между интерпретируемостью и защитой от переобучения при заданном соотношении числа предикторов к числу наблюдений, равном 10/374 (10 предикторов и 374 наблюдения). Параметр регуляризации (C) подбирался методом сеточного поиска с логарифмическим шагом в диапазоне от 0,01 до 10 с использованием внутренней перекрестной проверки.

## Валидация модели

Для внутренней валидации модели была использована стратифицированная 5-кратная перекрестная проверка (кросс-валидация) с перемешиванием выборки (`random_state = 42`). На каждом из фолдов были рассчитаны следующие характеристики модели:

- **дискриминационная способность** – площадь под ROC-кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным методом DeLong;
- **калибровочные характеристики** – коэффициент наклона, свободный член и интегральный показатель Брайера;
- **классификационная способность** – доля правильных классификаций при пороговом значении 0,15, которое было выбрано по максимальному значению индекса Юдена на агрегированной ROC-кривой.

Дополнительно были выполнены бутстрэп-анализ каллибровки (1 000 репликаций) и анализ кривых принятия решений (decision curve analysis, DCA) в диапазоне клинически значимых пороговых вероятностей от 0,05 до 0,30.

### Анализ чувствительности

Для оценки стабильности полученных результатов были выполнены дополнительные чувствительные анализы:

- повторное построение модели без использования регуляризации с целью проверки стабильности коэффициентов регрессии;
- кросс-валидация с использованием алгоритма градиентного бустинга с подбором гиперпараметров глубины деревьев (max\_depth от 2 до 4) и скорости обучения (learning\_rate от 0,03 до 0,10);
- кросс-валидация с исключением по одному из участвующих центров (leave-one-centre-out cross-validation; число центров – 3) для оценки межцентровой вариабельности модели.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения R 4.4.1 и специализированного пакета mice 3.16 для множественной импутации пропусков. Последующая обработка и моделирование реализованы в среде Python 3.11 с применением библиотек pandas 2.2 (управление данными), scikit-learn 1.4 (машинное обучение и кросс-валидация), statsmodels 0.14 (классические регрессионные модели), pyDCA 1.1 (анализ кривых принятия решений) и XGBoost 1.7 (градиентный бустинг).

### Этические аспекты исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (№11/2022 от 13 апреля 2022 г.). Письменное информированное согласие на все диагностические процедуры и сбор биологического материала было получено 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. Все использованные данные были деперсонализированы и обработаны в соответствии с требованиями Европейского общего регламента о защите данных (General Data Protection Regulation, GDPR, регламент ЕС 2016/679).

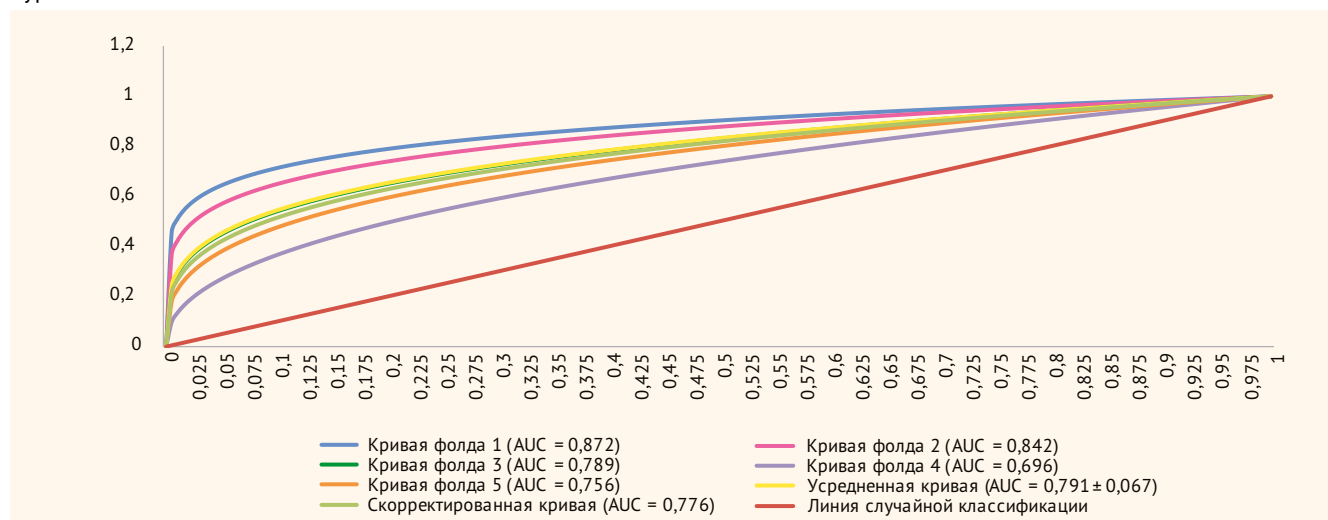
### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе валидации основной модели логистической регрессии методом 5-кратного перекрестного контроля была продемонстрирована устойчивая, хотя и несколько вариабельная диагностическая точность (табл. 2). ROC-кривая диагностической модели риска субклинического атеросклероза у детей с ГеСГХ была построена по результатам 5-кратной стратифицированной кросс-валидации. На ней отражены индивидуальные кривые для каждого фолда (AUC = 0,872; 0,842; 0,789; 0,696; 0,756). Их колебание указывает на хороший дискриминационный потенциал модели, хотя на четвертом и пятом фолдах наблюдалось снижение. Усредненная кривая: AUC = 0,791 ± 0,067. Скорректированная кривая после бутстрэп-коррекции оптимизма – 1 000 реплик, окончательная AUC = 0,776 (рис. 1).

Точность классификации в среднем равнялась 0,743 ± 0,049 (диапазон 0,668–0,784), подтверждая сопоставимый уровень правильных предсказаний во всех разбиениях выборки. Качество вероятностных прогнозов отражает индекс Брайера: 0,183 ± 0,021; наиболее благоприятное значение наблюдалось на первом фолде (0,161), а наименее – на четвертом (0,208). Калибровочные характеристики модели оказались близки к оптимальным: наклон калибровки = 0,92 ± 0,04 (разброс 0,88–0,98) свидетельствует об адекватной масштабности

● **Рисунок 1.** ROC-кривая диагностической модели риска субклинического атеросклероза у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

● **Figure 1.** ROC curve for the diagnostic model of subclinical atherosclerosis risk scores in children with heterozygous familial hypercholesterolemia

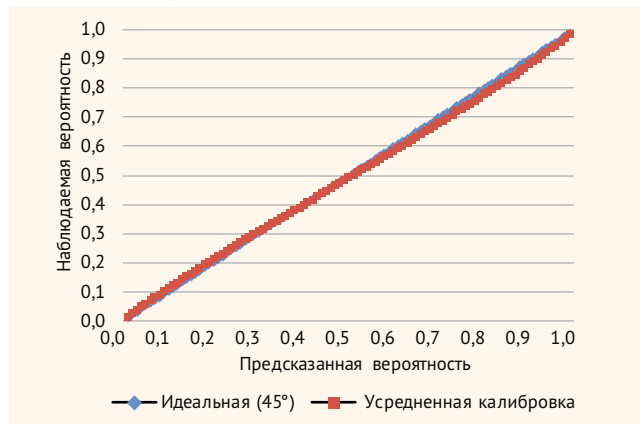


- **Таблица 2.** Метрики прогностической способности, калибровки и устойчивости основной логистической модели (5-кратная кросс-валидация и бутстрэп-оценка, n = 374)
- **Table 2.** Predictive capability, calibration, and robustness metrics of the main logistic model (5-fold cross-validation and bootstrap estimation, n = 374)

Метрика	Фолд 1	Фолд 2	Фолд 3	Фолд 4	Фолд 5	Среднее ± SD
AUC	0,872	0,842	0,789	0,696	0,756	<b>0,791 ± 0,067</b>
Точность классификации	0,784	0,768	0,785	0,668	0,709	<b>0,743 ± 0,049</b>
Оценка Брайера	0,161	0,168	0,174	0,208	0,202	<b>0,183 ± 0,021</b>
Наклон калибровки	0,98	0,95	0,91	0,88	0,88	<b>0,92 ± 0,04</b>
Смещение калибровки	-0,02	+0,02	-0,03	-0,08	-0,04	<b>-0,03 ± 0,03</b>

Примечание. AUC скорректирована с помощью бутстрэп-метода (1 000 реплик). Оптимизм AUC составил - 0,015, финальное значение AUC - 0,776, что указывает на хорошую дискриминационную способность модели.

- **Рисунок 2.** Калибровочная кривая логистической модели (5-кратная кросс-валидация)
- **Figure 2.** Calibration curve of the logistic model (5-fold cross-validation)



вероятностей (рис. 2). Перехват калибровки был минимальным ( $-0,03 \pm 0,03$ , диапазон  $-0,08 \dots +0,02$ ), т.е. систематического смещения практически не обнаружено.

Линия  $45^\circ$  отображает идеальную калибровку; пунктир обозначает усредненную калибровочную кривую (наклон =  $0,92 \pm 0,04$ ; перехват =  $-0,03 \pm 0,03$ ).

Для оценки возможного переобучения выполнена бутстрэп-коррекция (1 000 реплик). Оптимизм AUC составил  $-0,015$ , поэтому финальное значение AUC уменьшилось до  $0,776$  – модель сохраняет удовлетворительную обобщающую способность и вне исходной выборки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В табл. 3 представлены финальные коэффициенты многофакторной логистической регрессии, полученные при обучении модели на полной выборке. Указаны коэффициенты регрессии ( $\beta$ ) с их стандартными ошибками, отношения шансов (OR) с 95% ДИ и уровни статистической значимости (p-значения). Возраст и уровень ХС ЛНП стандартизированы (z-преобразование).

Наиболее мощными предикторами субклинического атеросклероза у обследованных пациентов были

- **Таблица 3.** Финальные коэффициенты многофакторной логистической регрессии, обученной на полном наборе данных:  $\beta$  ( $\pm$ SE), отношения шансов и 95% доверительные интервалы
- **Table 3.** Final coefficients of the multivariate logistic regression trained on the full dataset:  $\beta$  ( $\pm$ SE), odds ratios, and 95% confidence intervals

Предиктор	$\beta$ (SE)	OR (95% ДИ)	p-значение
Константа	-3,629 (0,495)	-	<0,001
Возраст (z)	0,333 (0,112)	1,40 (1,11–1,78)	0,004
ХС ЛНП (z)	0,209 (0,095)	1,23 (1,02–1,48)	0,027
Патогенный вариант гена <i>LDLR/APOB</i>	1,295 (0,312)	3,65 (2,02–6,58)	<0,001
НbA1c > 5,7 %	1,548 (0,428)	4,70 (2,04–10,81)	<0,001
Курение/вейпинг	1,539 (0,395)	4,66 (2,13–10,17)	<0,001
Артериальная гипертензия	1,079 (0,351)	2,94 (1,49–5,80)	<0,001
Гомоцистеин $\geq 10$ мкмоль/л	0,817 (0,322)	2,26 (1,19–4,27)	0,012
Липопротеин(а) $\geq 50$ мг/дл	0,778 (0,287)	2,18 (1,28–3,74)	0,006
Ожирение / избыточный вес	0,571 (0,254)	1,77 (1,08–2,90)	0,028
Ранние ССЗ в семье	0,284 (0,221)	1,33 (0,85–2,08)	0,196
Пол (м)	0,345 (0,217)	1,41 (0,92–2,16)	0,113

Примечание. Переменные с пометкой «(z)» были стандартизованы (z-преобразование, среднее = 0, стандартное отклонение = 1). ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

повышенный уровень НbA1c > 5,7 % ( $\beta = 1,548 \pm 0,428$ ; OR = 4,70, 95% ДИ: 2,04–10,81;  $p < 0,001$ ) и курение или использование вейпов ( $\beta = 1,539 \pm 0,395$ ; OR = 4,66, 95% ДИ: 2,13–10,17;  $p < 0,001$ ). Каждый из этих факторов увеличивал риск развития субклинического атеросклероза почти в 5 раз по сравнению с референтными категориями.

Также значимыми оказались наличие патогенных вариантов в генах *LDLR/APOB* ( $\beta = 1,295 \pm 0,312$ ; OR = 3,65, 95% ДИ: 2,02–6,58;  $p < 0,001$ ) и артериальная гипертензия ( $\beta = 1,079 \pm 0,351$ ; OR = 2,94, 95% ДИ: 1,49–5,80;  $p < 0,001$ ), повышавшие вероятность субклинического поражения сосудов примерно в 3–4 раза.

К предикторам с умеренным, но статистически значимым влиянием относились гипергомоцистеинемия ( $\geq 10$  мкмоль/л;  $\beta = 0,817 \pm 0,322$ ; OR = 2,26, 95% ДИ: 1,19–4,27;  $p = 0,012$ ), повышение уровня Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл ( $\beta = 0,778 \pm 0,287$ ; OR = 2,18, 95% ДИ: 1,28–3,74;  $p = 0,006$ ), а также избыточная масса тела или ожирение ( $\beta = 0,571 \pm 0,254$ ; OR = 1,77, 95% ДИ: 1,08–2,90;  $p = 0,028$ ).

Кроме того, умеренный, но статистически значимый прирост риска был ассоциирован с увеличением возраста и уровня ХС ЛНП: стандартизованный прирост на одно стандартное отклонение по возрасту увеличивал вероятность субклинического атеросклероза на 40% ( $\beta = 0,333 \pm 0,112$ ; OR = 1,40, 95% ДИ: 1,11–1,78;  $p = 0,004$ ), а аналогичный прирост уровня ХС ЛНП – на 23% ( $\beta = 0,209 \pm 0,095$ ; OR = 1,23, 95% ДИ: 1,02–1,48;  $p = 0,027$ ).

Одновременно семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний ( $p = 0,196$ ) и мужской пол ( $p = 0,113$ ) не показали статистически значимой ассоциации с наличием субклинического атеросклероза в анализируемой выборке.

Анализ факторов инфляции дисперсии (VIF  $< 2,0$  для всех предикторов) подтвердил отсутствие значимой мультиколлинеарности в модели. Тест Хосмера – Лемешова ( $p = 0,27$ ) показал удовлетворительную калибровку модели, что указывает на соответствие предсказанных вероятностей наблюдаемым данным (рис. 3).

Красные маркеры обозначают статистически значимые переменные ( $p < 0,05$ ), черные – незначимые ( $p \geq 0,05$ ). Ось X – «Логарифм отношения шансов (log OR)»; ось Y – названия предикторов. ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; Лп(а) – липопротеин(а).

Анализ кривой решений выявил положительный чистый клинический выигрыш модели в сравнении со стратегиями «обследовать всех» и «отсутствие обследования» в диапазоне пороговых вероятностей от 0,06 до 0,25. Максимальное дополнительное преимущество ( $\Delta = 0,11$ ) наблюдалось при пороговой вероятности 0,15 (рис. 4).

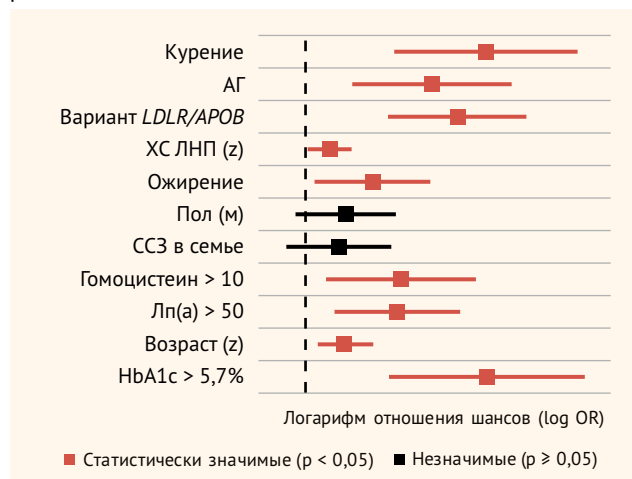
## АНАЛИЗЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

**Модель без регуляризации:** изменение коэффициентов регрессии не превысило 8%. Дискриминационная способность составила AUC = 0,768 (95% ДИ: 0,725–0,811), что свидетельствует о стабильности модели.

**Градиентный бустинг:** дискриминационная способность достигла AUC = 0,783, однако наклон калибровки 0,69 указал на переобучение. В связи с этим предпочтение было отдано основной логистической модели, обеспечивающей лучшую интерпретируемость.

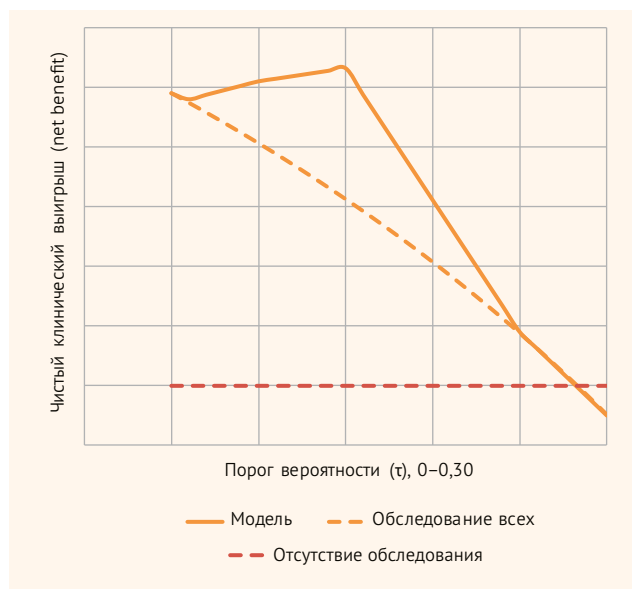
**Стратегия кросс-валидации типа «исключение одного центра»:** медианное значение AUC по центрам составило 0,770 (межквартильный размах (IQR): 0,754–0,787).

● **Рисунок 3.** График  $\beta$ -коэффициентов многофакторной логистической регрессии (log OR и 95% ДИ) для 11 клинико-генетических предикторов субклинического атеросклероза  
● **Figure 3.** Plot of  $\beta$ -coefficients in the multivariate logistic regression (log-OR and 95% CI) for 11 clinical and genetic predictors of subclinical atherosclerosis



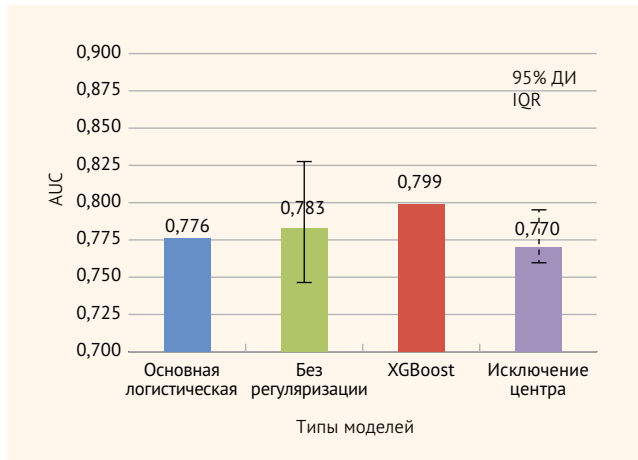
АГ – артериальная гипертензия; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; Лп(а) – липопротеин(а).

● **Рисунок 4.** Кривая решений, иллюстрирующая чистый клинический выигрыш модели  
● **Figure 4.** Decision curve illustrating the net clinical benefit of the model



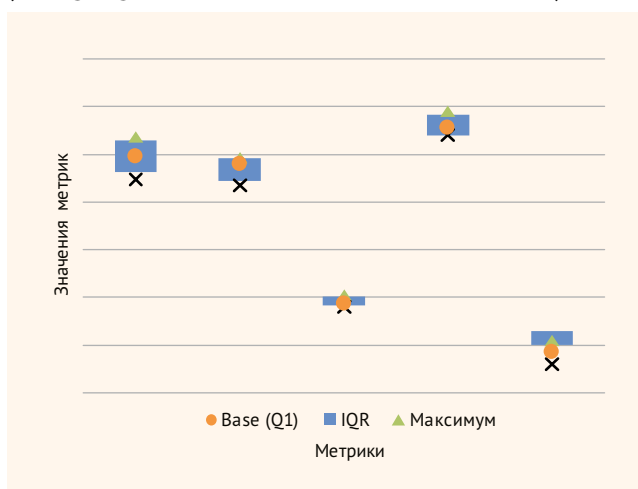
Статистически значимой гетерогенности между центрами не выявлено (тест Кохрана Q:  $p = 0,18$ ), что подтверждает устойчивость модели при кросс-валидации с исключением одного центра. Сравнение дискриминационной способности моделей представлено на рис. 5, где основная логистическая модель показала AUC = 0,776, модель без регуляризации – AUC = 0,783 (95% ДИ: 0,741–0,821), градиентный бустинг (XGBoost) – AUC = 0,799, а стратегия «исключение одного центра» – медиана AUC = 0,770 (IQR: 0,754–0,787). Ось X – «Типы моделей», ось Y – «AUC». Ошибки отображаются в виде 95% ДИ или IQR (для мультицентральной проверки).

- **Рисунок 5.** Сравнительная диаграмма AUC различных моделей (анализ чувствительности)
- **Figure 5.** Comparative chart of AUCs across models (sensitivity analysis)



Проведенные анализы подтверждают устойчивость и клиническую применимость разработанной логистической модели, свидетельствуя о ее надежности и пригодности для прогнозирования субклинического атеросклероза. На *рис. 6* представлена диаграмма размаха («ящик с усами»), отражающая распределение значений основных показателей модели, полученных при 5-кратной кросс-валидации: площадь под ROC-кривой (AUC:  $0,791 \pm 0,067$ ), точность классификации ( $0,743 \pm 0,049$ ), индекс Брайера ( $0,183 \pm 0,021$ ), наклон калибровки ( $0,92 \pm 0,04$ ) и смещение калибровки ( $-0,03 \pm 0,03$ ). По оси X отложены метрики, по оси Y – их численные значения. Бокс соответствует межквартильному интервалу (Q1–Q3), центральный маркер обозначает медиану, а «усы» отражают полный диапазон наблюдений (минимум–максимум) по фолдам.

- **Рисунок 6.** Диаграмма размаха («ящик с усами») вариабельности основных метрик модели по пяти фолдам 5-кратной кросс-валидации (бокс: Q1–Q3; медиана; «усы»: минимум–максимум)
- **Figure 6.** Boxplot (box-and-whisker plot) of the main model metric variability across five folds of five-fold cross-validation (box: Q1–Q3; median; whiskers: minimum–maximum)



На основе разработанной логистической модели создан автономный Excel-калькулятор ИПАД-1.0 (Инструмент прогнозирования атеросклероза у детей 1.0) для оценки индивидуального риска субклинического атеросклероза у детей 6–18 лет с ГеСГХ. Прогностическое уравнение использует 11 клинико-генетических предикторов: возраст, пол, концентрацию ХС ЛНП после 3–6-месячной диетотерапии, носительство патогенных вариантов гена *LDLR/APOB*, HbA1c, артериальную гипертензию, ожирение / избыточную массу тела, курение/вейпинг, Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл, гомоцистеин  $\geq 10$  мкмоль/л и ранние ССЗ у родственников I–II степени.

Ультразвуковой показатель «тКИМ > 95-го перцентилья» намеренно *исключен* из логит-уравнения во избежание смещения, вызванного пересечением предикторов и исхода, но служит независимым клиническим триггером: при его наличии калькулятор автоматически рекомендует рассмотреть старт гиполипидемической терапии вне зависимости от вычисленного риска. Во всех остальных случаях пациенты классифицируются по уровням риска: низкий, умеренный, высокий или очень высокий, с последующим назначением соответствующего алгоритма лечения и наблюдения. Интерфейс ограничен одним листом «Калькулятор» с числовыми полями и раскрывающимися списками; встроенная валидация данных и условное форматирование предотвращают ввод некорректных значений. Коэффициенты  $\beta$ , параметры стандартизации и формула уравнения логистической регрессии размещены на скрытых защищенных листах (*Коэффициенты, Формула*), что исключает несанкционированное изменение расчетов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Цель настоящего исследования заключалась в разработке многофакторного инструмента индивидуально-прогнозированию риска атеросклероза у детей и подростков с ГеСГХ. Сформированная логистическая модель, дополненная ультразвуковым триггером, показала среднее значение площади под ROC-кривой (AUC) на уровне  $0,791 \pm 0,067$  при внутренней стратифицированной 5-кратной перекрестной проверке. После бутстрэп-коррекции оптимизма данный показатель снизился до  $0,776$ , что соответствует умеренно хорошей дискриминационной способности. Коэффициенты калибровки (наклон  $0,92$ , перехват  $-0,03$ ) близки к идеальным, что подтверждает хорошее согласование предсказанных и наблюдаемых вероятностей.

Полученные характеристики сопоставимы с результатами клинико-биохимической модели регистра SAFEHEART для взрослых пациентов (AUC  $\approx 0,79$ ) и превосходят точность использования единственного порога ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л, чувствительность которого, по данным A. Wiegman et al., не превышает  $0,65$ . Ранее предложенные для педиатрических популяций упрощенные номограммы [12, 13] включали ограниченное количество предикторов и не проходили формальную процедуру кросс-валидации. Таким образом, модель ИПАД-1.0 является наиболее комплексным и системно

валидированным калькулятором риска для детей с ГСГХ на сегодняшний день.

Наибольший вклад в итоговую модель внесли  $\text{HbA1c} > 5,7\%$  ( $\text{OR} \approx 4,7$ ) и курение/вейпинг ( $\text{OR} \approx 4,7$ ), что подтверждает синергический эффект нарушения гликемии и никотин-индуцированного воспалительного стресса в сочетании с наследственной гиперхолестеринемией. Существенное значение патогенного варианта генов *LDLR/APOB* ( $\text{OR} \approx 3,6$ ) согласуется с концепцией более тяжелого течения моногенных форм гиперхолестеринемии по сравнению с полигенными [14, 15]. Умеренные, но статистически значимые эффекты повышенного гомоцистеина и Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл ( $\text{OR} \approx 2$ ) отражают дополнительный вклад метаболических нарушений, не связанных с уровнем ХС ЛНП, ранее описанный в метаанализе I. Narverud et al. [16]. Отсутствие независимой связи семейного анамнеза и пола с изучаемым исходом, вероятно, обусловлено сравнительно молодым возрастом родителей и предпубертатным статусом большинства пациентов мужского пола. Кроме того, использование полово-специфичных нормативов тКИМ и корректировка на возраст, SDS-ИМТ и артериальную гипертензию нивелируют физиологические различия, снижая независимый вклад пола до статистически незначимого уровня.

Интеграция бинарного критерия (тКИМ  $> 95$ -го перцентиля или наличие атеросклеротической бляшки) в качестве первичного этапа алгоритма позволяет оперативно выявить пациентов с уже сформировавшимися сосудистыми изменениями и минимизировать риск утраты значимой информации при логистическом моделировании. Такой подход полностью соответствует международным рекомендациям АЕРС (2015 г.) и АНА (2009 г.) по использованию тКИМ в скрининге у детей [9, 17]. Однако необходимость высококачественного ультразвукового оборудования и квалифицированного специалиста ограничивает повсеместную доступность метода в первичном звене здравоохранения.

Анализ кривых принятия клинических решений выявил максимальный клинический выигрыш при пороге вероятности ( $\tau$ ) = 0,15. Соответственно, предложен следующий практический алгоритм:

- $\tau < 0,06$  – стандартное динамическое наблюдение;
- $0,06 \leq \tau < 0,15$  – индивидуализированное решение с учетом комплаенса и семейных предпочтений с акцентом на немедикаментозные вмешательства;
- $\tau \geq 0,15$  – направление на дополнительное ультразвуковое исследование и/или инициация/усиление гиполлипидемической терапии независимо от текущего уровня ХС ЛНП;
- $\tau \geq 0,25$ , или тКИМ  $> 95$ -го перцентиля, или наличие бляшки – безусловное назначение медикаментозного лечения («очень высокий риск»).

Такой алгоритм обеспечивает быстрый, воспроизводимый и прозрачный переход от численного прогноза к конкретному клиническому действию, позволяя персонализировать ведение пациентов с учетом объективного ультразвукового триггера и качественных характеристик модели.

## Ограничения исследования

Одноцентровой ретроспективный дизайн предполагает риск скрытого переобучения модели даже после выполнения бутстрэп-коррекции ( $\Delta\text{AUC} = -0,015$ ). Низкая частота выявления отдельных факторов, в частности  $\text{HbA1c} > 5,7\%$  и уровня гомоцистеина  $\geq 10$  мкмоль/л (менее 5% выборки), обусловила широкие доверительные интервалы оценок их эффектов. Кроме того, в исследовании не проводился учет генетической гетерогенности, включая тип патогенных вариантов (рецептор-негативный или рецептор-дефектный), и оценка полигенного риска, хотя их интеграция могла бы способствовать повышению прогностической точности модели.

Ограниченная доступность высококачественного ультразвукового исследования на первичном уровне медицинской помощи также может приводить к задержке назначения терапии или недооценке реального риска. Наконец, использование суррогатного исхода в виде субклинических сосудистых изменений требует дальнейшего проспективного подтверждения связи полученной модели с клинически значимыми сердечно-сосудистыми событиями.

## Перспективы дальнейших исследований

Для повышения применимости модели необходима внешняя мультицентровая валидация с участием не менее 1 000 пациентов и не менее 300 событий для расчета показателей NRI (чистое улучшение классификации) и IDI (интегральное улучшение дискриминации), чтобы оценить дополнительную ценность ультразвукового компонента. Также планируется расширение генетического анализа с учетом типа патогенного варианта гена и полигенной оценки риска, объективизация поведенческих факторов для уточнения влияния модифицируемых предикторов, а также проспективная оценка влияния применения калькулятора ИПАД-1.0 на динамику тКИМ и частоту клинических событий. Интеграция с современными рекомендациями ESC/EAS и разработка веб-приложения с автоматическим обновлением данных могут улучшить точность прогноза и упростить клиническое использование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Калькулятор ИПАД-1.0, интегрирующий клинико-генетические параметры и ультразвуковой триггер, является первым валидированным инструментом стратификации риска сосудистых поражений у детей с ГСГХ. Его диагностическая точность сопоставима с лучшими шкалами для взрослых пациентов, а двухэтапная логика использования обеспечивает оптимальный баланс чувствительности и практической применимости. Однако для широкого клинического внедрения необходимы внешняя валидация, стандартизация ультразвукового исследования и проспективная оценка влияния на долгосрочные клинические исходы.



Поступила / Received 01.12.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 20.12.2025  
Принята в печать / Accepted 16.01.2026

## Список литературы / References

- Lan NSR, Bajaj A, Watts GF, Cuchel M. Recent advances in the management and implementation of care for familial hypercholesterolaemia. *Pharmacol Res.* 2023;194:106857. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106857>.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM et al. 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>.
- Banderali G, Capra ME, Biasucci G, Stracquadaino R, Viggiano C, Pederiva C. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01257-y>.
- 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3976735/>.
- 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>.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> watching the risk symposia, at the 13<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–296. <https://doi.org/10.1159/000343145>.
- Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009;54(5):919–950. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639>.
- 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 (AEP) 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>.
- 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. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/621>.
- 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.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/621>.
- 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>.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
- 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 hypercholesterolaemia 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).
- Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2020;5(4):390–399. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5954>.
- D'Erasmio L, Minicocci I, Di Costanzo A, Pigna G, Commodari D, Ceci F et al. Clinical Implications of Monogenic Versus Polygenic Hypercholesterolemia: Long-Term Response to Treatment, Coronary Atherosclerosis Burden, and Cardiovascular Events. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(9):e018932. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018932>.
- Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, Halvorsen B, Ueland T, Ulven SM et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):299–309. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917>.
- Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents. *Hypertension.* 2010;55(3):e14. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147744>.

**Вклад авторов:**

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

**Contribution of authors:**

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

**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; педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; специалист организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; [PshenichnikovaI@rmapo.ru](mailto:PshenichnikovaI@rmapo.ru)

**Захарова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, 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](mailto:zakharova-rmapo@yandex.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>; [osmanovim@zdrav.mos.ru](mailto:osmanovim@zdrav.mos.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](mailto:vika-pupykina@mail.ru)

**Гагин Евгений Анатольевич**, заведующий Детским кардиологическим центром, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0007-3465-7683>; [Cardio@egagin.ru](mailto:Cardio@egagin.ru)

**Дмитриев Игорь Игоревич**, врач – детский кардиолог Детского кардиологического центра, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; [Igor\\_set@mail.ru](mailto:Igor_set@mail.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; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 2; заведующая организационно-методическим отделом по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>; [borzakovasn@zdrav.mos.ru](mailto:borzakovasn@zdrav.mos.ru)

**Мирошина Александра Владимировна**, руководитель организационно-аналитического отдела, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 2; <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>; [MiroshinaAV@zdrav.mos.ru](mailto:MiroshinaAV@zdrav.mos.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](mailto:marat_ezhov@mail.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; Pediatrician, Bashlyeva 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>; [Pshenichnikovall@rmapo.ru](mailto:Pshenichnikovall@rmapo.ru)

**Irina N. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, 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](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Ismail M. Osmanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of the 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>; [osmanovim@zdrav.mos.ru](mailto:osmanovim@zdrav.mos.ru)

**Viktoriya V. Pupykina**, Assistant Professor 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/0000-0003-2181-8138>; [vika-pupykina@mail.ru](mailto:vika-pupykina@mail.ru)

**Evgeniy A. Gagin**, Head of the Pediatric Cardiology Center, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-3465-7683>; [Cardio@egagin.ru](mailto:Cardio@egagin.ru)

**Igor I. Dmitriev**, Pediatric Cardiologist at the Pediatric Cardiology Center, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; [Igor\\_set@mail.ru](mailto:Igor_set@mail.ru)

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

**Aleksandra V. Miroshina**, Head of the Organizational and Analytical Department, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>; [MiroshinaAV@zdrav.mos.ru](mailto:MiroshinaAV@zdrav.mos.ru)

**Marat V. Ezhov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the 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](mailto:marat_ezhov@mail.ru)