

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12.127:616.053.2:616-056.52

Структурные изменения сердца и антропометрические маркеры ремоделирования миокарда при избыточной массе тела и ожирении у детей

А. Г. Кедринская^{1,2}, Н. Б. Куприенко^{1,2},
Г. И. Образцова¹, И. А. Леонова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Куприенко Наталья Борисовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: n-b-k@bk.ru

Статья поступила в редакцию
20.01.18 и принята к печати 15.06.18.

Резюме

Цель исследования — анализ структурных изменений левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от антропометрических показателей у детей школьного возраста (10–17 лет включительно) с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с их сверстниками с нормальной массой тела, проживающих в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** В исследование в соответствии с критериями включения вошли 112 детей 10–17 лет (71 мальчик), средний возраст — $14,0 \pm 2,1$ года. Выделены 3 группы: 60 (54%) детей (41 мальчик) с ожирением, 26 (23%) детей (16 мальчиков) с избыточной массой тела, 26 (23%) детей (14 мальчиков) контрольной группы. Всем детям проводилась антропометрия (длина и масса тела, окружности головы, груди, живота, бедер, окружности запястья, плеча, голени и бедра, нижний сегмент, umbilicalная точка, длина ноги, высота головы) с расчетом индекса массы тела (ИМТ), процента дефицита/избытка массы тела, соотношения окружности живота к окружности бедер и окружности живота к росту. Проводилась эхокардиография по стандартной методике с вычислением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). По перцентильным таблицам выделялись градации ИММЛЖ. Вычислялась относительная толщина стенки миокарда ЛЖ и определялись фенотипы геометрии ЛЖ. **Результаты.** У детей с ожирением выявлены значительно большие, чем в группе контроля, показатели, отражающие размеры ЛЖ (задняя стенка, межжелудочковая перегородка, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ), а также ММЛЖ и ИММЛЖ. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) развивалась у 42,3% детей с избыточной массой тела и у 58,3% детей с ожирением. Среди детей с нормальной массой тела у 73,1% выявлена нормальная геометрия ЛЖ, у 19,2% — концентрическое ремоделирование, у 7,7% — эксцентрическая ГЛЖ. В группе детей с избыточной массой тела нормальная геометрия ЛЖ определялась в 34,5% случаев, у 7,7% детей выявлено концентрическое ремоделирование, у 19,2% отмечена концентрическая ГЛЖ, а у 38,6% — эксцентрическая ГЛЖ. У детей с ожирением распределение разных типов ремоделирования ЛЖ было следующим: 23,3% / 3,3% / 15% / 58,4% соответственно. ММЛЖ более тесно коррелировала с площадью тела, окружностью бедра и окружностью плеча,

ИММЛЖ — с ИМТ, процентом избытка массы тела, окружностью плеча и длиной нижнего сегмента. Окружность живота у детей в меньшей степени связана с ГЛЖ. **Заключение.** Избыточная масса тела и ожирение уже с детского возраста являются факторами риска ГЛЖ с развитием различных фенотипов геометрии ЛЖ. Использование антропометрических маркеров ремоделирования миокарда является доступным способом ранней стратификации кардиоваскулярных рисков у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, дети, гипертрофия левого желудочка, геометрия левого желудочка, антропометрические маркеры

Для цитирования: Кедринская А. Г., Куприенко Н. Б., Образцова Г. И., Леонова И. А. Структурные изменения сердца и антропометрические маркеры ремоделирования миокарда при избыточной массе тела и ожирении у детей. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):570–580. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-570-580

Left ventricular structural changes and anthropometric markers of myocardial remodeling in overweight and obese children

A. G. Kedrinskaya^{1,2}, N. B. Kuprienko^{1,2},
G. I. Obratsova¹, I. A. Leonova^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia B. Kuprienko,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: n-b-k@bk.ru

Received 20 January 2018;
accepted 15 June 2018.

Abstract

Objective. The aim of the study was to investigate the anthropometric correlates of left ventricular (LV) structural changes in school-age children (10–17 years old) with overweight and obesity in comparison with children of similar age with normal body weight living in St Petersburg. **Design and methods.** In the study, according to inclusion criteria, 112 children of 10–17 years old (71 boys) were included, the average age was $14,0 \pm 2,1$ years. Three groups were identified: 60 (54 %) children (41 boys) with obesity, 26 (23 %) children (16 boys) with overweight and 26 (23 %) children (14 boys) in the control group. All children underwent anthropometry (height and weight, head, chest, waist, thighs, wrist, shoulder, shin and hip circumference, lower segment length, umbilical point, leg length, head height) with calculation of body mass index (BMI), overweight percent, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio. Echocardiography was performed according to a standard procedure with calculation of LV mass (LVM), LV mass index (LVMI). On the percentile tables grades of LVM and LVMI were allocated. The relative wall thickness was calculated, and the LV geometry phenotypes were determined. **Results.** Echocardiography LV dimensions (posterior wall thickness, interventricular septal thickness, diastolic and systolic LV diameter), as well as LVM and LVMI were higher in obese children compared to control group children. LV hypertrophy (LVH) developed in 42,3 % overweight children and in 58,3 % obese children. Normal LV geometry was found in 73,1 % children with normal body weight, concentric remodeling — in 19,2 % cases, and 7,7 % children had eccentric LVH. In the overweight children group, normal LV geometry was determined in 34,5 %, concentric remodeling — in 7,7 %, concentric LVH — in 19,2 %, and eccentric LVH — in 38,6 %.

In obese children, the distribution of various types of LV remodeling was as follows: 23,3 % / 3,3 % / 15 % / 58,4 %, respectively. We found a stronger correlation between LVM and body surface area, thigh circumference and shoulder circumference, and LVMI with BMI, overweight percent, shoulder circumference and lower segment length. The waist circumference is less associated with LVH in children. **Conclusions.** Since childhood, overweight and obesity are risk factors for LVH and the development of various LV geometry phenotypes. Anthropometric markers of myocardial remodeling is an affordable way of early cardiovascular risk stratification in overweight and obese children.

Key words: overweight, obesity, children, left ventricular hypertrophy, left ventricular geometry, anthropometric markers

For citation: Kedrinskaya AG, Kuprienko NB, Obratsova GI, Leonova IA. Left ventricular structural changes and anthropometric markers of myocardial remodeling in overweight and obese children. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):570–580. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-570-580

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у 41 миллиона детей моложе пяти лет и у более 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет диагностированы избыточная масса тела или ожирение в 2016 году [1]. В Санкт-Петербурге распространенность избыточной массы тела у детей составляет 18,7%, ожирения — 5,9% [2]. Ожирение — модифицируемый, независимый фактор риска заболевания коронарных артерий, дисфункции желудочков сердца, сердечной недостаточности и аритмий [3]. У взрослых пациентов доказано, что ожирение связано с увеличением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической дисфункцией, которые являются значимыми предикторами неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. По данным Фраммингемского исследования, у взрослых увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на каждые 10 г/м² и относительной толщины стенки ЛЖ на каждые 0,1 единицы повышают риск ССЗ на 33 и 59% соответственно [5]. Исследования, проведенные в последние годы, доказали, что эпидемия детского ожирения привела к значительному увеличению распространенности факторов риска ССЗ [6]. Избыточная масса тела и ожирение у детей ассоциированы со структурными и функциональными нарушениями со стороны сердца [7, 8]. Одним из кардиоваскулярных рисков признано увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [9]. У подростков с ожирением описаны субклинические изменения в архитектонике ткани миокарда, связанные с воспалением и инсулинорезистентностью. Эти изменения предшествуют гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [10].

Характер распределения жира также является важным предиктором фенотипа сердечно-сосудистых нарушений у взрослых [11] и подростков [12]. В литературе имеются работы, в которых обсуждается взаимосвязь индекса массы тела (ИМТ), окружности живота и ГЛЖ при ожирении

у детей. Меньшее число исследований посвящено изучению связи других антропометрических показателей с гемодинамическими нарушениями и ГЛЖ у детей [13, 14].

Уточнение антропометрических маркеров ремоделирования миокарда является значимым для стратификации рисков. Определение роли избыточной массы тела и ожирения в развитии ремоделирования сердца позволит подойти к оптимизации схем лечения, профилактики и улучшению прогноза.

Цель исследования — анализ структурных изменений ЛЖ в зависимости от антропометрических показателей у детей школьного возраста (10–17 лет включительно) с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с их сверстниками с нормальной массой тела, проживающих в городе Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Дизайн исследования: обсервационное исследование случай–контроль.

Критериями включения являлись: возраст детей обоего пола с 10 до 17 лет, с соответствующими возрасту стадиями полового развития по шкале Таннера, проживающие в Санкт-Петербурге, ИМТ более 85-го перцентиля для основной группы, и от 10-го до 85-го перцентиля для контрольной группы, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения — наличие при комплексном обследовании эндокринных (кроме экзогенно-конституционального ожирения), симптоматических артериальных гипертензий (АГ), органических церебральных заболеваний, острых воспалительных или обострения хронических воспалительных заболеваний в предшествующие 2 недели. Исследование прекращалось при отказе пациентов, выявлении обстоятельств, препятствующих участию пациента в исследовании, и административных проблемах.

Отбор детей проводился в детских поликлиниках Санкт-Петербурга по данным диспансеризации и в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Санкт-Петербурга «Детский санаторий — Реабилитационный центр “Детские дюны”» Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга. Обследование проводилось в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Включение в исследование детей основной и контрольной группы проходило параллельно. В исследование включены 112 детей 10–17 лет (71 мальчик), средний возраст — $14,0 \pm 2,1$ года. В зависимости от оценки ИМТ выделены три группы. Первую группу составили 60 (54 %) детей (41 мальчик) с ожирением. Во вторую группу вошли 26 (23 %) детей (16 мальчиков) с избыточной массой тела. Контрольная группа включала 26 (23 %) детей (14 мальчиков).

Всем детям проводилось антропометрическое исследование по стандартным методикам (измерялись длина и масса тела, окружности головы, груди, живота (на уровне талии), бедер, окружности запястья, средней трети плеча, средней трети голени и средней трети бедра, нижний сегмент, пупочная точка — расстояние от пупка до основания стопы по средней линии тела в положении стоя, длина ноги, высота головы). Рассчитывались ИМТ ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$), площадь поверхности тела, процент дефицита/избытка массы тела, отношение окружности живота к окружности бедер и окружности живота к росту. Избыточная масса тела диагностировалась при ИМТ в интервале 85–97-го перцентиля, ожирение — при ИМТ более 97-го перцентиля.

Эхокардиография выполнялась на оборудовании марки Philips iU22 (PHILIPS MedicalSystem, Голландия), датчик S5–1. Измерялись конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ по стандартной методике одним врачом-исследователем, в одно и то же время суток. ММЛЖ рассчитывалась по формуле Devereux's, модифицированной Американским эхокардиографическим обществом [15] по формуле: $\text{ММЛЖ (г)} = 0,80 \times [1,04 (\text{КДР} + \text{ЗС} + \text{МЖП})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$ (в сантиметрах). ИММЛЖ вычислялся как отношение ММЛЖ к росту в степени 2,7 [16]. Перцентили ММЛЖ и ИММЛЖ в зависимости от возраста определялись в соответствии с данными исследования Philip R. Khoury и соавторов (2009) [17]. Градации по ИММЛЖ нами определялись следующим об-

разом: норма — 10–75 перцентилей (включительно), тенденция к увеличению ММЛЖ — от 75-го до 90-го (включительно) перцентиля, высокая норма от 90-го до 95-го (включительно) перцентиля, гипертрофия ЛЖ при ИММЛЖ > 95-го перцентиля. Относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ вычислялась по формуле: $(\text{МЖП} + \text{ЗС}) / \text{КДР}$ [18]. Вычисляли коэффициент диспропорциональности по отношению фактической ММЛЖ к должной. Выделялись фенотипы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ (ИММЛЖ в пределах нормы, ОТС ЛЖ < 0,42); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ в пределах нормы, ОТС ЛЖ > 0,42); концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ больше нормы, ОТС ЛЖ > 0,42); эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ больше нормы, ОТС ЛЖ < 0,42).

Размер выборки для определения распространенности ГЛЖ у детей с избыточной массой тела и ожирением рассчитывался в программе Epi Info™. Заданы доверительный интервал 95 %, мощность исследования 80 %, отношение контроль–случай — 1 для группы детей с избыточной массой тела и 0,5 для детей с ожирением, ориентировочная доля «контролей», подверженных риску, — для избыточной массы тела — 18,7 %, для ожирения — 5,9 [2], ожидаемое отношение шансов 58,4 % [19]. В результате минимальная выборка для детей с избыточной массой тела составила: 23 — случай и 23 — контроль, для детей с ожирением — 12 случаев и 12 контролей. Учитывая, что ожидаемое отношение шансов ГЛЖ у детей с избыточной массой тела в больших исследованиях не описано, мы также посчитали минимальную выборку для детей с избыточной массой тела и ожирением (отношение контроль–случай — 0,5, ориентировочная доля «контролей», подверженных риску — $18,7 + 5,9 = 24,6$ %); результат: случаи — 49, контроль — 25.

Статистическую обработку проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0. Для проверки нормальности закона распределения случайной величины использовались критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и χ^2 . Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения и U-критерий Манна–Уитни. Сравнение частот отдельных показателей в группах выполняли с использованием критерия согласия χ^2 . Проводились корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена), множественный регрессионный анализ с построением регрессионных моделей для определения взаимосвязей ММЛЖ и ИММЛЖ с антропометрическими показателями. При описании статистических характеристик показателей исполь-

зовались среднее значение (М) и ошибка среднего (m). Критическим уровнем статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималась величина $p < 0,05$, при ее превышении принималась нулевая гипотеза.

Аннотация исследования, текст информированного согласия одобрены этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития России (бывшее название ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»), протокол № 217 от 8 октября 2012 года.

Результаты

Критериям нормального распределения отвечала выборка показателей КСР и КДР ЛЖ, фракции выброса и укорочения ЛЖ, ИММЛЖ ($\chi^2 = 7,14$, $df = 4$, $p = 0,129$). Распределение показателей толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, ММЛЖ ($\chi^2 = 16,19$, $df = 6$, $p = 0,013$) не соответствовало критериям нормальности (табл. 1).

Мы провели сравнение эхокардиографических показателей, характеризующих состояние ЛЖ сердца у детей контрольной и основных групп. Результаты сравнения представлены в таблице 1. У детей с ожирением выявлены большие, чем в группе контроля, показатели, отражающие размеры ЛЖ (задняя стенка, межжелудочковая перегородка, КДР и КСР ЛЖ), а также ММЛЖ и ИММЛЖ. Показа-

тели функции сердца (фракция выброса, фракция укорочения) не различались.

Результаты анализа распределения градаций перцентильных значений ИММЛЖ у детей с нормальной, избыточной массой тела и ожирением представлены на рисунке 1. Среди детей с нормальной массой тела ИММЛЖ, соответствующий критериям гипертрофии ЛЖ, отмечался у 7,7% (2 человека), в то время как у большей части детей этой группы (92,3%) ИММЛЖ не достигал значения 90-го перцентиля. В группе детей с ожирением нормальные показатели ИММЛЖ выявлены только у 26,7% детей, а в 73,3% случаях ИММЛЖ был выше 90-го перцентиля. В группе детей с избыточной массой тела соотношение детей с нормальной и повышенной ММЛЖ было промежуточным. Таким образом, приведенные данные демонстрируют положительную связь между ГЛЖ и ИМТ ($\chi^2 = 44,36$, $p < 0,0001$; $rs = 0,50$, $p < 0,0001$).

В литературе, посвященной вопросам ремоделирования сердца при ожирении, обсуждается клиническое значение разных типов изменений структурных показателей миокарда. Приводятся данные, что наиболее высокие риски возникновения сердечно-сосудистых катастроф и смертности от ССЗ наблюдались у лиц с концентрической ГЛЖ [20]. Мы также провели оценку геометрии ЛЖ в зависимости от ИМТ обследованных детей (рис. 2). У детей с нормальной массой тела в 73,1% случаев (19 человек) выявлена нормальная геометрия ЛЖ,

Таблица 1

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ ДЕТЕЙ (n = 112)

Показатель	Дети с ожирением (1-я группа), n = 60	Дети с избытком массы тела (2-я группа), n = 26	Контрольная группа (3-я группа), n = 26	Проверка нормальности распределения	
	М ± m	М ± m	М ± m	d	w
Толщина МЖП, мм	9,98 ± 1,41*	9,92 ± 1,47*	9,35 ± 1,26	0,184**	0,940***
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	8,59 ± 1,30*	8,41 ± 1,54*	7,62 ± 1,24	0,171**	0,936***
КСР ЛЖ, мм	29,53 ± 2,82*	30,05 ± 3,14*	27,83 ± 3,48	0,121	0,977
КДР ЛЖ, мм	47,55 ± 4,42*	47,15 ± 4,28*	45,00 ± 3,77	0,088	0,988
Фракция выброса (Тейхольц), %	67,25 ± 4,46	65,54 ± 4,39	66,58 ± 5,02	0,067	0,988
Фракция укорочения, %	37,20 ± 3,72	36,12 ± 3,23	35,92 ± 4,40	0,079	0,985
ММЛЖ, г	158,5 ± 44,6***	154,0 ± 46,3***	127,6 ± 31,2	0,104*	0,947***
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	42,26 ± 7,89***	38,27 ± 7,84***	30,41 ± 5,48	0,059	0,979

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛЖ — левый желудочек; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; d — критерий Колмогорова–Смирнова, w — критерий Шапиро–Уилка; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,001$ (уровни значимости при проверке нормальности распределений и при сравнении 1–3-й и 2–3-й групп, использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок и U-критерий Манна–Уитни).

Рисунок 1. Распределение градаций индекса массы миокарда левого желудочка у детей с нормальной, избыточной массой тела и ожирением (%)



Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Рисунок 2. Виды геометрии левого желудочка у детей с нормальной, избыточной массой тела и ожирением (%)



в 19,2% случаев (5 человек) отмечалось концентрическое ремоделирование, и у двух человек (7,7%) — эксцентрическая ГЛЖ. В группе детей с избыточной массой тела нормальная геометрия ЛЖ определялась в 34,6% случаев (9 человек), концентрическое ремоделирование — у 7,7% (2 человека), концентрическая гипертрофия — у 19,2% (5 человек), а у 38,5% (10 человек) отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. У детей с ожирением распределение разных типов ремоделирования ЛЖ было следующим: нормальная геометрия ЛЖ выявлена только у 23,3% детей (14 человек), у 3,3% отмечалось концентрическое ремоделирование (2 человека), у 15% детей (9 человек) — концентрическая гипертрофия, у 58,4% детей этой группы (35 человек) отмечалась эксцентрическая ГЛЖ ($\chi^2 = 38,93$, $p < 0,0001$; $rs = 0,47$, $p < 0,0001$). Таким образом, при увеличении массы тела у детей наблюдается повы-

шение частоты выявления ГЛЖ, включая такие ее формы, которые ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Далее мы рассмотрели связи ММЛЖ и ИММЛЖ не только с массой тела, но и с другими антропометрическими показателями. Результаты корреляционного анализа основных антропометрических показателей и ММЛЖ представлены на рисунке 3. Выявлена сильная и средней силы положительная связь ММЛЖ с площадью поверхности тела, массой тела, длиной тела, окружностью груди, плеча, голени и бедер. Между ИММЛЖ и ИМТ, процентом избытка массы тела, окружностью плеча и длиной нижнего сегмента определялась положительная статистически значимая связь средней силы (рис. 4).

Составлена регрессионная модель взаимосвязи ММЛЖ и антропометрических показателей. С помощью множественного регрессионного анализа из всех антропометрических показателей была определена совокупность наиболее информативных признаков, которые наиболее точно предсказывали ММЛЖ у обследованных детей и подростков. В таблице 2 представлены характеристики полученной регрессионной модели. Наиболее значимым и независимым фактором, влияющим на показатель ММЛЖ, является площадь тела, затем окружность бедра и окружность плеча. Учет данных факторов объясняет 66% дисперсии ММЛЖ у обследованных нами детей.

Абдоминальный характер распределения жировой ткани в настоящее время рассматривается как важный предиктор фенотипа сердечно-сосудистых нарушений у взрослых. Анализ взаимосвязей между отношением окружности живота к окружности бедер с ММЛЖ и ИММЛЖ у обследованных детей показал наличие между ними слабых связей ($r = 0,173$, $p < 0,05$ и $r = 0,248$ соответственно, $p < 0,05$). В группе детей с ожирением у 32 человек (37,2%) отмечалась АГ, а среди детей с избытком массы тела — у 11 человек (12,8%). Корреляционный анализ Пирсона выявил связи между систолическим артериальным давлением и ММЛЖ ($r = 0,642$; $p < 0,05$), ИММЛЖ ($r = 0,399$; $p < 0,05$) и между коэффициентом диспропорциональности и ММЛЖ ($r = 0,614$; $p < 0,05$), ИММЛЖ ($r = 0,812$; $p < 0,05$). Относительная толщина стенок миокарда ЛЖ была слабо связана с ММЛЖ ($r = 0,268$; $p < 0,05$) и ИММЛЖ ($r = 0,251$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Ожирение в детском возрасте связано и с непосредственными, и с долгосрочными рисками для здоровья [21]. Как показано в исследовании Bogalusa, ожирение в детстве связано с ММЛЖ

Рисунок 3. Значения коэффициента корреляции Пирсона массы миокарда левого желудочка с антропометрическими показателями обследованных детей



Примечание: представлены статистически значимые значения корреляции Пирсона ($p < 0,05$).

Рисунок 4. Значения коэффициента корреляции Пирсона индекса массы миокарда левого желудочка с антропометрическими показателями обследованных детей



Примечание: представлены статистически значимые показатели коэффициента корреляции Пирсона ($p < 0,05$).

у взрослых, ГЛЖ сильно и независимо коррелирует с ССЗ и смертностью [22].

В нашей работе ГЛЖ диагностирована у 42 % детей с избыточной массой тела и 58 % детей с ожирением, что сопоставимо с данными других исследований. Так, частота выявления ГЛЖ у детей с ожирением, по данным, приведенным в российских рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков, колеблется от 27,3 до 69,2 % в зависимости от степени ожирения [23]. Методы, используемые для измерения и индексации ММЛЖ, оказывают влияние на диагностику ГЛЖ у детей с ожирением. Распространенность ГЛЖ среди детей с ожирением составляла 64 % при использовании ИММЛЖ (ММЛЖ к росту в степени 2,7), 15 % — при использовании Z-баллов ММЛЖ к росту, 8 % — Z-баллов ММЛЖ к площади поверхности тела и 1 % — Z-баллов ММЛЖ к тощей массе тела. Индексация на основе роста коррелирует с ожирением и гипертензией [24]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения метода, который идентифицирует детей с риском ССЗ и смертности.

В основе патогенеза ГЛЖ при ожирении лежит повышенная метаболическая активность из-за избытка жировой ткани, что приводит к увеличению сердечного выброса и суммарному объему крови для удовлетворения метаболических потребностей. Этот компенсационный процесс вызывает структурные изменения и сердечную дисфункцию [25]. В метаанализе 63 исследований, проведенных в 23 странах, включающих данные 49220 детей 5–15 лет, констатировано значительное увеличение ММЛЖ — на 19,12 г (от 12,66 до 25,59, $n = 223$) и отношения ММЛЖ к росту у детей с ожирением [26]. При этом у детей с ожирением и АГ показаны независимые и различные последствия для структуры и функции сердца. Изучение влияния повышенного артериального давления и ожирения на ММЛЖ показало, что данные состояния являются независимыми факторами, которые увеличивают

Таблица 2

РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С МАССОЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель	B	Стандартная ошибка B	T (95)	p-значение
Свободный член	−34,2	21,61	−1,58	0,116
Площадь тела	149,7	18,10	8,27	0,000
Окружность плеча	2,3	1,32	1,72	0,089
Окружность бедра	−2,6	0,79	−3,27	0,002

Примечание: $R = 0,820$, $R^2 = 0,672$, скорректированный $R^2 = 0,661$, $F(3,95) = 64,8$, $p < 0,001$, стандартная ошибка оценки = 27,34.

вероятность возникновения ГЛЖ и оказывают аддитивный эффект на развитие ГЛЖ [27, 28].

Некоторые исследователи связывают ожирение и окружность живота с нарушением диастолической функции, а гипертрофию и концентрическое ремоделирование миокарда — с АГ [29]. У детей с ожирением диастолическая дисфункция встречается реже, чем у взрослых пациентов (в 25,5% наблюдений) [30]. Наиболее распространены изменения в виде концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования [31]. В одном недавнем исследовании сообщалось [32], что у 24% детей с ожирением выявлена концентрическая гипертрофия, у 59% — нормальная геометрия, а у 17% — эксцентрическая гипертрофия или концентрическое ремоделирование. Эти признаки могут присутствовать даже у детей с ожирением до 9 лет. Другие исследования показали аналогичные результаты [29, 33]. В противоположность описанным изменениям показано преобладание также эксцентрической гипертрофии у детей с ожирением [34, 35]. Известно, что эксцентрическая гипертрофия у взрослых связана с развитием сердечной недостаточности, а концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия — с инфарктами и нарушением коронарного кровообращения [35]. В нашем исследовании мы изучили распространенность нарушения геометрии ЛЖ как при избыточной массе тела, так и при ожирении у детей. В обеих группах преобладало количество детей с эксцентрическим типом. Данный вариант геометрии ЛЖ сопровождается тоногенным расширением его полости (из-за увеличения гемодинамической преднагрузки за счет увеличенного притока крови) и увеличением напряжения стенок [36].

Имеющиеся в литературе результаты оценки связи антропометрических показателей и ГЛЖ неоднозначны. В исследовании Bogalusa индекс масса тела/рост³ и толщина кожной складки над трехглавыми мышцами коррелировали с ММЛЖ и ИММЛЖ в большинстве однофакторных поперечных и продольных анализов. Однако в многофакторных исследованиях, где масса тела и другие коварианты были также включены в модели регрессии, эти связи не были статистически значимыми [37]. Увеличение показателей жирового компонента массы тела (ИМТ, толщина кожной складки, количественные показатели жировой массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) на 10 кг у здоровых детей 6–17 лет приводит к возрастанию ММЛЖ на 5 г. При увеличении показателей безжировой массы (площадь поверхности тела, рост, показатели тощей массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) на 10 кг ММЛЖ повышается на 20,2 г [38].

В другом исследовании детей 6–23 лет с АГ выявлена статистически значимая связь между ИМТ и индексом ММЛЖ/рост [39]. Работа Shifan Dai с соавторами (2009) подтвердила, что антропометрические показатели — сильный определяющий фактор ММЛЖ и что ожирение также является независимым, положительным коррелятом ММЛЖ [14]. При этом сила связи между антропометрическими данными и ММЛЖ выше для показателей безжировой массы тела.

В нашем исследовании найдены более тесные связи для ММЛЖ с площадью поверхности тела, окружностью бедра и окружностью плеча и для ИММЛЖ с ИМТ, процентом избытка массы тела, окружностью плеча и длиной нижнего сегмента. Окружность живота у детей в меньшей степени связана с гипертрофией ЛЖ, что подтверждается и в других наблюдениях [40]. Так, в работе P. Di Bonito с соавторами (2014) показано наиболее сильное прогностическое значение отношения массы тела к росту по сравнению с окружностью живота, при этом логистический регрессионный анализ подтвердил, что только отношение масса тела/рост значимо связано с ГЛЖ, независимо от ИМТ, артериального давления и стадии полового развития. Другие антропометрические показатели в данном исследовании не анализировались [41].

Профилактика ожирения и снижение массы тела являются важными нефармакологическими мерами для редукции большинства сердечных нарушений, связанных с ожирением у детей [42].

Выводы

1. ГЛЖ развивается у 42% детей с избыточной массой тела и 58% детей с ожирением. С увеличением массы тела статистически значимо возрастает число детей с ГЛЖ.

2. У детей с избыточной массой тела и ожирением происходит изменение геометрии ЛЖ с преобладанием эксцентрической гипертрофии.

3. ММЛЖ более тесно связана с площадью поверхности тела, окружностью бедра и окружностью плеча, ИММЛЖ — с ИМТ, процентом избытка массы тела, окружностью плеча и длиной нижнего сегмента. Окружность живота у детей в меньшей степени связана с гипертрофией ЛЖ.

4. Использование антропометрических маркеров ремоделирования миокарда является доступным способом ранней стратификации кардиоваскулярных рисков у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgements

Мы благодарим всех должностных лиц и медицинских работников, участвовавших в сборе данных для нашего исследования. / We thank all people who helped to collect the data in the study.

Список литературы / References

1. Obesity and overweight. Mediacentre WHO: Fact sheet; Updated June 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Тутельян В. А., Батурин А. К., Конь И. Я., Мартинчик А. Н., Углицких А. К., Коростелева М. М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2014;93(5):28–31. doi:10.24110/0031-403X-2014-93-5-28-31 [Tutelyan VA, Baturin AK, Kon IY, Martinchik AN, Uglitskikh AK, Korosteleva MM, et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatr. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2014;93(5):28–31. In Russian. doi:10.24110/0031-403X-2014-93-5-28-31].
3. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004;110(18):2952–2967. doi:10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E
4. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):921–5. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.027
5. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, Chuang ML, Levy D, Manning WJ et al. Left ventricular structure and risk of cardiovascular events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e002188. doi:10.1161/JAHA.115.002188
6. Александров А. А., Бубнова М. Г., Кисляк О. А., Конь И. Я., Леонтьева И. В., Розанов В. Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2012;6S1(98):1–39 [Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kislyak OA, Kon IYa, Leonteva IV, Rozanov VB et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2012;6S1(98):1–39. In Russian].
7. Tadic M, Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling: from cardiac structure to myocardial mechanics. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(8):538–46. doi:10.2459/JCM.0000000000000261
8. Никитина Т. А., Шилиев Р. Р., Фадеева О. Ю., Завьялова А. В., Кузнецова Е. Г. Влияние медико-биологических факторов на развитие ранних признаков ремоделирования миокарда и гипертрофии левого желудочка у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Земский врач. 2012; 4:61–62. [Nikitina TA, Shilyaev RR, Fadeeva OYu, Zavyalova AV, Kyznechova EG. The influence medico-biological factors on development of myocardium hypertrophy in children suffering from obesity. *Zemskiy Vrach* = *Regional Doctor*. 2012;4:61–62. In Russian].
9. Petersen SE, Sanghvi MM, Aung N, Cooper JA, Paiva JM, Zemrak F et al. The impact of cardiovascular risk factors on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185114. doi:10.1371/journal.pone.0185114
10. Jing L, Binkley CM, Suever JD, Umasankar N, Haggerty CM, Rich J et al. Cardiac remodeling and dysfunction in childhood obesity: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):28. doi:10.1186/s12968-016-0247-0
11. Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG, Kim K-YA, Peng J, Sha J et al. Association of central adiposity with adverse cardiac mechanics: findings from the HyperGEN Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):e004396. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004396
12. Hu T, Yao L, Gustat J, Chen W, Webber L, Bazzano L. Which measures of adiposity predict subsequent left ventricular geometry? Evidence from the Bogalusa Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(3):319–326. doi:10.1016/j.numecd.2014.11.001
13. Kim NY, Hong YM, Jung JW, Kim NS, Noh CI, Song YH. The relationships of body mass index, waist-to-height ratio, and body fat percentage with blood pressure and its hemodynamic determinants in Korean adolescents: a school-based study. *Korean J Pediatr*. 2013;56(12):526–533. doi:10.3345/kjp.2013.56.12.526
14. Dai S, Harist RB, Rosenthal GL, Labarthe DR. Effects of body size and body fatness on left ventricular mass in children and adolescents: Project HeartBeat! *Am J Prev Med*. 2009;37(Suppl 1):97–104. doi:10.1016/j.amepre.2009.04.011
15. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 suppl 4th report):555–576.
16. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2768–2774.
17. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(6):709–714. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2009.03.003
18. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550–1558.
19. Сундукова Е. Л. Факторы риска раннего поражения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением: дис. ... канд. мед. наук, Кемеровская гос. мед. академия, Томск, 2010. [Sundukova EL. Risk factors of an early lesion of cardiovascular system at children and teenagers with the overweight and obesity. PhD thesis. *KemSMU, Tomsk*, 2010. In Russian]. Available from: <http://www.dissercat.com/content/factory-riska-rannego-porazheniya-serdechno-sosudistoi-sistemy-u-detei-i-podrostkov-s-izbyto>.
20. de Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? *Hypertension*. 2004;43(4):714–715. doi:10.1161/01.HYP.0000121363.08252.a7
21. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382(9890):427–451. doi:10.1016/S0140-6736(13)60937-X
22. Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood.

The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 2004;110(22):3488–3492. doi:10.1161/01.CIR.0000149713.48317.27

23. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. Под ред. А. А. Александрова, В. А. Петерковой. М.: Практика, 2015. 136 с. doi:10.13140/RG.2.1.1842.0084. [Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Alexandrov AA, Peterkova VA (eds.). M.: Praktika = M.: Practice, 2015. 136 p. doi:10.13140/RG.2.1.1842.0084 In Russian].

24. Mahgerefteh J, Linder J, Silver EJ, Hazin P, Ceresnak S, Hsu D et al. The prevalence of left ventricular hypertrophy in obese children varies depending on the method utilized to determine left ventricular mass. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(6):993–1002. doi:10.1007/s00246-016-1380-0

25. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):424–434. doi:10.1007/s13679-016-0235-6

26. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2012;345:e4759. doi:10.1136/bmj.e4759

27. Dušan P, Tamara I, Goran V, Gordana ML, Amira PA. Left ventricular mass and diastolic function in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(4):645–652. doi:10.1007/s00467-014-2992-3

28. Alp H, Karaarslan S, Eklöf Å, Ölübs, Atabek ME, Baysal T. The effect of hypertension and obesity on left ventricular geometry and cardiac functions in children and adolescents. *J Hypertens*. 2014;32(6):1283–1292. doi:10.1097/HJH.0000000000000176

29. Pieruzzi F, Antolini L, Salerno FR, Giussani M, Brambilla P, Galbiati S et al. The role of blood pressure, body weight and fat distribution on left ventricular mass, diastolic function and cardiac geometry in children. *J Hypertens*. 2015;33(6):1182–1192. doi:10.1097/HJH.0000000000000552

30. Мирошниченко О. М. Возрастные особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных ожирением: дис. ... канд. мед. наук, Новгородский гос. университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 2011. [Miroshnichenko OM. Age-related features of cardiac and vascular remodeling in obese patients. PhD thesis. Novgorod State University named after Yaroslav Mudryy, Velikiy Novgorod, 2011. In Russian]. Available from: <http://www.dissertat.com/content/vozzrastnye-osobennosti-remodelirovaniya-serdtsa-i-sosudov-u-bolnykh-ozhireniem>.

31. Ушакова С. А., Кляшев С. М., Кузьмина Е. Н. Особенности диастолической функции при ремоделировании миокарда левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. *Медицинская наука и образование Урала*. 2010;11(3):41–46. [Ushakova SA, Klyashev SM, Kuzmina EN. Features diastolic functions at remodeling a myocardium left ventricular at adolescents with arterial hypertension and abdominal obesity. *Meditinskaya Nauka i Obrazovanie Urala* = Medical Science and Education of Ural. 2010;11(3):41–46. In Russian].

32. Jing L, Binkley CM, Suever JD, Umasankar N, Haggerty CM, Rich J et al. Cardiac remodeling and dysfunction in childhood obesity: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):28. doi:10.1186/s12968-016-0247-0

33. Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity* (Silver Spring). 2011;19(1):128–133. doi:10.1038/oby.2010.134

34. Pires A, Martins P, Pereira AM, Silva PV, Marinho J, Marques M et al. Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular

changes in a group of obese children. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(4):266–273. doi:10.5935/abc.20140206

35. Porcar-Almela M, Codoñer-Franch P, Tuzónb M, Navarro-Solera M, Carrasco-Luna J, Ferrando J. Left ventricular diastolic function and cardiometabolic factors in obese normotensive children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):108–115. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.08.013>

36. Litwin SE. Cardiac remodeling in obesity: time for a new paradigm. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):275–277. doi:10.1016/j.jcmg.2009.12.004

37. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1995;91(9):2400–2406.

38. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation*. 1995;92(11):3249–3254.

39. Daniels SD, Meyer RA, Loggie JM. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1990;82(4):1243–1248.

40. Сенаторова А. С., Чайченко Т. В., Бойченко А. Д. Антропометрические предикторы ремоделирования миокарда у подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Здоровье ребенка*. 2011;8(35):25–29. [Senatorova AS, Chaychenko TV, Boychenko AD. Anthropometric predictors of myocardial remodeling in overweight and obese adolescents. *Zdorov'e Rebenka* = Child's Health. 2011;8(35):25–29. In Russian].

41. Di Bonito P, Moio N, Sibilio G, Cavuto L, Sanguigno E, Forziato C et al. Cardiometabolic phenotype in children with obesity. *J Pediatr*. 2014;165(6):1184–1189. doi:10.1016/j.jpeds.2014.08.007

42. Ghanem S, Mostafa M, Ayad S. Early echocardiography abnormalities in obese children and adolescent and reversibility of these abnormalities after significant weight reduction. *J Saudi Heart Assoc*. 2010;22(1):13–8. doi:10.1016/j.jsha.2010.03.003

Информация об авторах

Кедринская Анастасия Георгиевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Куприенко Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Образцова Галина Игоревна — доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Леонова Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Anastasia G. Kedrinskaya, MD, Researcher, Research Laboratory of Diagnostic and Treatment of Pediatric Disease, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center, Assistant Professor, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Natalia B. Kuprienko, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pediatric Disease, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center, Associate Professor of Pediatrics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Galina I. Obratsova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pediatric Diseases, Institute Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center;

Irina A. Leonova, MD, PhD, Head, Research Laboratory, Institute Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center, Associate Professor of Pediatrics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.