

## МЕТОД КОРРЕКЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИНТЕРВАЛА С УЧЕТОМ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

В.П. Горлищев, Л.А. Калинин, А.И. Михальский, М.А. Школьников, В.М. Школьников

Рассмотрена проблема вычисления нормализованного по отношению к частоте сердечного ритма значения электрокардиографического интервала с целью очистки этого важного индикатора работы сердца от корреляции с длительностью сердечного цикла (или частотой сердечных сокращений — ЧСС). Предложен алгоритм регуляризованного метода наименьших квадратов для расчета нормативного значения интервала при ЧСС, равной 60 ударам/мин. Приведены результаты применения этого алгоритма для пересчета длины ЭКГ-интервала в длину скорректированного интервала. Показано, что коэффициент корреляции между рассчитанными значениями скорректированного ЭКГ-интервала и длиной кардицикла меньше, чем при использовании всех известных формул пересчета. Таким образом, получен вариант оценки длины ЭКГ-интервала практически полностью независимый от ЧСС, который можно рекомендовать для применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** электрокардиограмма, регуляризованная полиномиальная регрессия, ЭКГ-интервал, частота сердечных сокращений, скорректированный ЭКГ-интервал.

### ВВЕДЕНИЕ

Оценка состояния объекта — важный этап при формировании закона управления. Применительно к проблемам управления в медико-биологических системах достоверная оценка состояния человека позволяет не только вовремя обнаружить угрожающие здоровью и жизни симптомы, но и заранее осуществить профилактические мероприятия во избежание тяжелых последствий в будущем. Электрокардиография является наиболее распространенным методом инструментальной диагностики в кардиологии и применяется на практике с 1920-х гг. Проблеме интерпретации электрокардиограммы и диагностике на ее основе посвящена обширная литература, разработаны сложные компьютерные системы [1, 2]. При этом важна первичная обработка результатов расшифровки ЭКГ врачом-кардиологом, при которой должны учитываться основные характеристики текущего состояния пациента: частота сердечных сокращений (ЧСС), интервальные и амплитудные характеристики ЭКГ. Применение современных методов ана-

лиза эмпирических данных позволяет учесть такие характеристики и разработать простой, дешевый и понятный практикующему врачу-кардиологу инструментарий в виде таблиц и «кардиологической линейки» для оперативной оценки состояния пациента.

В качестве основных маркеров на ЭКГ выделяют зубцы *P*, *Q*, *R*, *S* и *T*, как показано на рис. 1,

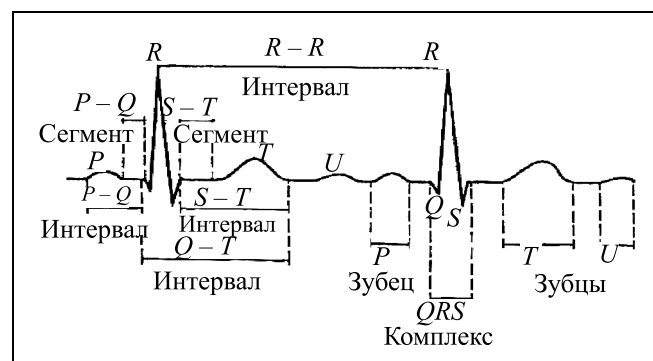


Рис. 1. Элементы нормальной электрокардиограммы

а также интервалы между этими зубцами:  $PR$ ,  $QT$ ,  $ST$  и  $QRS$  [3].

Интервал  $PR$  отражает охват возбуждением миокарда предсердий, комплекс  $QRS$  — систолу (сокращение) желудочков сердца, интервал или сегмент  $ST$  и зубец  $T$  отражают процесс реполяризации миокарда (восстановления электрического поля) желудочков, интервал  $RR$  отражает длительность кардиоцикла (величины, обратной ЧСС). Интервал  $QT$  ( $QRST$ ) суммарно отражает процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков. В специальной литературе он называется электрической систолой желудочков [4].

Важность изучения интервала  $QT$  связана с тем, что при его удлинении повышается риск развития фатальных нарушений ритма, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии и тахикардии типа «пируэт», развитие которых угрожает жизни пациента и, в большинстве случаев, служит непосредственной причиной внезапной сердечной смерти. Выраженное удлинение интервала  $QT$  может быть как врожденным (вследствие мутаций определенных генов), так и приобретенным — электролитные нарушения, ишемия миокарда, влияние лекарственных препаратов и др. [5]. Укороченный интервал  $QT$  также ассоциируется с риском внезапной сердечной смерти и низким порогом фибрилляции желудочков. Несмотря на то, что внезапная смерть в отсутствие сердечного заболевания является относительно редким событием, клиническая значимость данного феномена высока в силу того, что ему чаще подвержены молодые, здоровые (за исключением патологии сердца) люди [6].

Изучение и корректная оценка длительностей различных интервалов на ЭКГ осложняется тем, что эти величины сильно зависят от ЧСС. Например, коэффициент корреляции длин интервалов

$QT$  и  $RR$  достигает значений 0,8—0,9 [3]. Зависимость от ЧСС значительно затрудняет сравнительную оценку длительности интервалов, в том числе интервала  $QT$ , на разной ЧСС не только у различных пациентов, но и у одного и того же индивидуума при изменении ЧСС. В медицине пользуются нормативными значениями интервала  $QT$  при ЧСС, равной 60 ударам/мин. Поскольку запись ЭКГ точно при 60 ударах/мин невозможна в силу высокой вариабельности сердечного ритма, то разрабатываются различные математические формулы для пересчета измеренных длин интервалов в длины, соответствующие стандартной ЧСС, равной 60 ударам/мин.

С 1920 г. в кардиологической литературе предложены десятки формул для вычисления нормативного значения  $QT$ : Bazett 1920 (Waller 1887), Fridericia 1920, Mayeda 1934, Adams 1936, Larsen & Skulason 1941, Ashman 1942, Schlamowitz 1946, Ljung 1949, Simonson 1962, Boudolas 1981, Rickards 1981, Hodges 1983, Kawataki 1984, Sarma 1984, Kovacs 1985, Van de Water 1989, Lecocq 1989, Rautaharju 1990, Todt 1992, Sagie (Framingham) 1992, Arrowood 1993, Yoshinaga 1993, Wohlfart 1994, Klingfield 1995, Hodges 1997 и др. [3]. Исторически первый из предложенных математических методов учета зависимости интервала  $QT$  от ЧСС принадлежит Базетту [7, 8]. Формула оценки скорректированного интервала  $QT$  ( $QTc$ ) по Базетту, основанная на формуле Уоллера для механической систолы (Базетт адаптировал ее для электрической систолы), до настоящего времени остается наиболее популярной в клинической практике. В табл. 1 приведены формулы, наиболее часто используемые врачами на практике при расчете длины скорректированного интервала  $QT$ .

Таблица 1

 Формулы корригирования интервала  $QT$  [3, 9, 10]

Название формулы	Комментарии к формуле
Экспоненциальные формулы Bazett $QTc = QT/RR^{1/2}$	Широко используется, может давать ошибочные результаты как на брадикардии и тахикардии. Показала себя сверхкорректирующей (т. е. дала ошибочно короткие интервалы $QTc$ при брадикардии и недокорректирующей (т. е. ошибочно удлиняющая интервал $QTc$ ) при тахикардии. Чаще всего может быть применена для коррекции интервала $QT$ интервала только в пределах диапазона ЧСС от 50 до 90 ударов/мин Модификация предложена в работе [11]. Может давать надежные результаты в более широком интервале ЧСС, особенно при тахикардии Широко используется, может дать более надежные результаты при тахикардии
Модификация Bazett $QTc = QT/RR^{0,45}$	
Fridericia $QTc = QT/RR^{1/3}$	
Линейные формулы Framingham $QTc = QT + 0,154(1 - RR)$ Hodges $QTc = QT + 1,75(HR - 60)$	Может успешно корригировать $QT$ в широком диапазоне ЧСС Может иметь более унифицированную коррекцию на широком диапазоне сердечных ритмов у женщин и мужчин

В настоящее время существует практическая рекомендация пользоваться формулой Bazett при ЧСС в диапазоне от 60 до 100 ударов/мин и формулой Framingham вне этого интервала.

Формулы, приведенные в табл. 1 и основанные на них физиологические нормы значений интервала  $QT$ , получены на данных ЭКГ взрослых здоровых людей. В то же время, имеются только единичные исследования, посвященные изучению взаимодействия интервалов  $QT$  и  $RR$  в детском возрасте в условиях быстро меняющихся физиологических процессов, отражающихся на ЧСС. В настоящей работе разработан метод пересчета измеренной на ЭКГ длины интервала  $QT$  в его нормативное значение, использующий процедуру построения регуляризованной полиномиальной регрессии. Его применение позволяет получать оценку длины интервала  $QT$  в меньшей степени зависящей от ЧСС в сравнении с другими методами, а также адаптировать оценку интервала  $QT$  к экспериментальным данным для различных возрастных групп и при различных патологиях.

### 1. ПОСТРОЕНИЕ ПОЛИНОМИАЛЬНОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ РАСЧЕТА НОРМАТИВНОГО ЗНАЧЕНИЯ ИНТЕРВАЛА

Для расчета нормативного значения интервала удобно воспользоваться полиномиальным представлением зависимости длины интервала от ЧСС. Поскольку за нормативное значение интервала принимается его значение при ЧСС, равной 60 ударам/мин, то искомая зависимость записывается в виде

$$QT(hr) = QT_k + \sum_{j=1}^k \beta_j (hr - 60)^j, \quad (1)$$

где  $hr$  — ЧСС, измеряемая числом ударов/мин,  $QT_k$  — скорректированное (нормативное) значение интервала в миллисекундах,  $k$  — степень полинома. При заданных коэффициентах полинома нормативное значение интервала рассчитывается по формуле

$$QT_k = QT(hr) - \sum_{i=1}^k \beta_i (hr - 60)^i.$$

В качестве величины  $QT(hr)$  используется измеренная при наблюдаемой ЧСС длина интервала. Коэффициенты полинома в формуле (1) определяются из условия минимизации квадратичной ошибки предсказания длины интервала

$$\sum_{i=1}^n (QT_i - QT(hr_i))^2 \rightarrow \min,$$

где  $n$  — число наблюдений,  $hr_i$  и  $QT_i$  — ЧСС и измеренная длина интервала при  $i$ -м наблюдении.

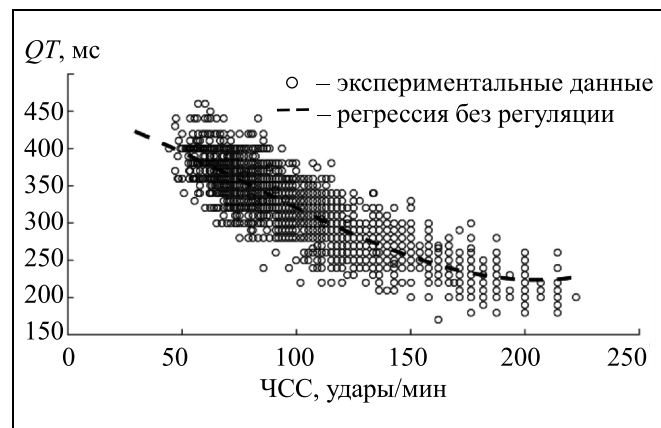


Рис. 2. Экспериментальные данные и кривая кубической регрессии

Использование суммы квадратов разности в качестве меры приближения эмпирических данных обусловлено тем, что в этом случае требуется минимальная информация об изучаемом процессе. В силу теоремы Гаусса — Маркова минимизация суммы квадратов разности между экспериментальными и рассчитанными по модели значениями приводит к построению зависимости с минимальной среди линейных методов оценивания дисперсией оценок коэффициентов [12]. В случае, если относительно распределения экспериментальных значений справедлива гипотеза о независимости и нормальности, то минимизация данного функционала эквивалентна максимизации правдоподобия [12]. В общем случае для применения метода максимального правдоподобия при построении регрессионной модели необходимо привлекать дополнительную информацию о характере распределения наблюдаемых величин, которая отсутствует в рассматриваемой задаче.

Недостатки метода наименьших квадратов заключаются в сильной зависимости результата от числа и распределения экспериментальных наблюдений. Это может приводить к построению зависимости, имеющей особенности, противоречащие известным закономерностям. На рис. 2 приведены реальные данные значений длины интервала  $QT$  в зависимости от ЧСС. Там же штриховой линией показан кубический полином, построенный методом наименьших квадратов. Видно, что при значениях ЧСС выше 150 ударов/мин построенная кривая регрессии перестает монотонно убывать. Такая зависимость длины интервала  $QT$  от ЧСС противоречит существующим медицинским представлениям и может объясняться лишь искажением кривой из-за того, что в области ЧСС выше 150 ударов/мин содержится относительно мало экспериментальных данных.

## 2. ПОСТРОЕНИЕ РЕГУЛЯРИЗОВАННОЙ РЕГРЕССИИ

Для устранения влияния малого числа данных при построении регрессионных зависимостей привлекают априорную информацию [13]. При построении регрессионной зависимости  $QT$  от ЧСС в качестве такой априорной информации принято условие на построение кривой с ограниченной кривизной, которая характеризуется значением интеграла от квадрата второй производной полинома. При таком подходе минимизируется не только функционал невязки, характеризующий близость приближения экспериментальных данных с помощью построенной зависимости, но и добавочный штрафной член, учитывающий кривизну зависимости на заданном интервале:

$$\sum_{i=1}^n (QT_i - P(hr_i))^2 + \gamma \int_a^b P''(\tau)^2 d\tau \rightarrow \min_P, \quad (2)$$

где  $P(hr_i)$  — значение алгебраического полинома при измеренной ЧСС  $hr_i$  в  $i$ -м наблюдении,  $P''(\tau)$  обозначает вторую производную алгебраического полинома,  $\gamma$  — параметр, задающий соотношение между точностью приближения эмпирических данных и величиной, характеризующей кривизну регрессионной зависимости,  $a$  и  $b$  — границы диапазона ЧСС, на котором контролируется кривизна регрессионной зависимости. Функционал (2) при  $\gamma = 0$  совпадает с функционалом невязки, который минимизируется в методе наименьших квадратов.

Чтобы вывести формулу для вычисления коэффициентов регуляризованной полиномиальной регрессии, представим полином степени  $k$  в виде

$$P(t) = \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j (t - 60)^j. \text{ Тогда функционал (2)}$$

принимает вид

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^n \left( Q_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^k \beta_j (hr_i - 60)^j \right)^2 + \\ & + \gamma \int_a^b \left( \sum_{j=2}^k j(j-1) \beta_j (\tau - 60)^{j-2} \right)^2 d\tau = \\ & = \|Q - F\beta\|^2 + \gamma \beta^T D \beta, \end{aligned}$$

где  $\beta$  — вектор коэффициентов полинома,  $i$ -я строка матрицы  $F$  имеет вид  $F_i = (1 \ hr_i - 60 \ \dots \ (hr_i - 60)^k)$ ; элементы  $D_{ij}$  матрицы  $D$  равны 0 при  $i \leq 2$  или  $j \leq 2$ , а при  $i, j = 3, \dots, k + 1$

$$D_{ij} = \frac{i(i-1)j(j-1)}{i+j-3} (b^{i+j-3} - a^{i+j-3}).$$

Из условия равенства нулю градиента функционала (2) получаем выражение для точки его локального минимума в виде  $\hat{\beta} = (F^T F + \gamma D)^{-1} F^T Q$ .

Степень полинома  $k$  выбирается из соображений достижения гарантированно наименьшего значения коэффициента корреляции между  $QT_k$  и  $RR$ . Выбор такого критерия обусловлен постановкой задачи исследования — снижение зависимости  $QT_k$  от  $RR$ .

Вычисления проводились в два этапа. На первом этапе для каждой степени полинома оценивалось распределение коэффициента корреляции между рассчитанной по контрольной выборке длиной интервала  $QT_k$  и длиной интервала  $RR$ . Для этого случайным образом проводилось многократное разделение эмпирических данных на обучающую и контрольную выборки равного объема. Для каждого разделения при фиксированной степени полинома  $k$  методом наименьших квадратов по обучающей выборке вычислялись коэффициенты полинома, которые затем использовались для вычисления значений  $QT_k$  по формуле (1) на данных контрольной выборки. Используя найденные коэффициенты полинома, рассчитывался коэффициент корреляции между  $QT_k$  и  $RR$  на элементах контрольной выборки. Повторные случайные разделения позволили построить гистограммы распределения коэффициента корреляции между  $QT_k$  и  $RR$  для степеней полинома от 1 до 10.

На втором этапе по распределениям модуля коэффициента корреляции для различных степеней полинома вычислялась вероятность того, что модуль коэффициента корреляции для полинома степени  $k + 1$  меньше модулей всех коэффициентов корреляции для полиномов степени от 1 до  $k$ . Эта вероятность вычислялась по формуле

$$\begin{aligned} P_{k+1} &= P\{|r_{k+1}| < \min(|r_1|, \dots, |r_k|)\} = \\ &= \int_0^\infty \prod_{i=1}^k P\{|r_i| \geq x\} dP\{|r_{k+1}| < x\}. \end{aligned}$$

При этом делалось упрощающее допущение о независимости коэффициентов корреляции для полиномов разной степени, а интегрирование заменялось суммированием на равномерной сетке от 0 до максимального значения модуля вычисленных коэффициентов корреляции. За оптимальное значение степени полинома для вычисления скорректированной длины интервала  $QT_k$  принималось то значение степени полинома, при котором величина  $P_k$  достигала наибольшего значения.

Для данных, приведенных на рис. 2, оптимальной оказалась степень 3. Матрица  $D$  при построе-

нии кубического полинома и  $a = 195$  ударов/мин,  $b = 225$  ударов/мин имеет вид

$$D = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 240 & 108 \times 10^3 \\ 0 & 0 & 108 \times 10^3 & 41,77 \times 10^3 \end{bmatrix}.$$

Результирующая кривая регуляризованной кубической регрессии приведена на рис. 3 вместе с экспериментально наблюдаемыми значениями  $QT$  и ЧСС. Значение параметра  $\gamma$  подбиралось экспериментально из сопоставления полученной кривой регрессии с эмпирическими данными. Видно, что с помощью регуляризации удалось построить кривую регрессии, соответствующую медицинским представлениям.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 4 представлены экспериментально наблюдаемые значения  $QT$  и ЧСС и соответствующие нормативные значения  $QT_k$ , рассчитанные по описанной методике. Видно, что разработанная методика коррекции значения  $QT$  в существенной

Таблица 2

Распределение детей по полу и возрасту

Пол	Численность	Минимальный возраст, сут.	Медианный возраст, лет	Максимальный возраст, лет
Жен.	2682	1	7,5	18
Муж.	2705	1	7,25	18

Таблица 3

Распределение эмпирических значений  $QT$  и ЧСС

Квантили, %	10	50	90
$QT$ , мс	250	320	380
ЧСС, ударов/мин	70	94	150

Таблица 4

Коэффициенты корреляции для различных формул

Формула	Коэффициент корреляции по реальным данным
Кубическая регрессия с регуляризацией	0,006 ( $p = 0,66$ )
Bazett	-0,166
Bazett mod.	0,013
Fridericia	0,391
Hodges	0,446
Framingham	0,444

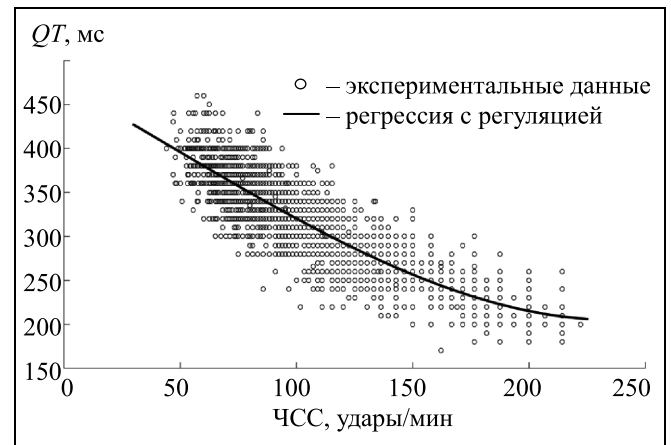


Рис. 3. Экспериментальные данные и кривая кубической регрессии с регуляризацией

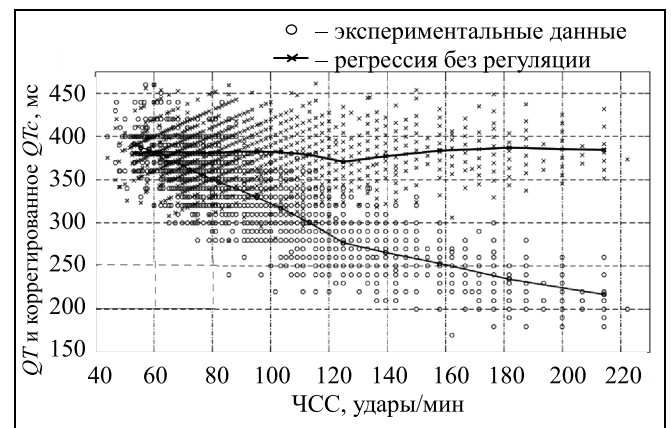


Рис. 4. Исходные значения  $QT$  и ЧСС (кружки) и рассчитанные по формуле кубической регрессии с регуляризацией значения  $QT_k$  (крестики)

степени устраняет зависимость значений  $QT_k$  от частоты сердечных сокращений. Данные были получены в рамках исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации» Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В исследование включены 5387 ЭКГ практически здоровых детей в возрасте от 0 до 18 лет, из них 2705 мальчиков и 2682 девочки. В табл. 2 представлены данные о распределении по полу, а также минимальный, медианный и максимальный возраст. В табл. 3 представлены квантили эмпирических значений длины интервала  $QT$  и ЧСС.

В табл. 4 содержатся значения коэффициентов корреляции между  $QT_k$  и  $RR$ , рассчитанные для данных, представленных на рис. 2 по различным формулам, приведенным в табл. 1. Для кубической регрессии с регуляризацией в скобках приведено

значение  $p$ -value для проверки гипотезы о равенстве коэффициента корреляции нулю против альтернативы, что он отличен от нуля. Полученное значение  $p = 0,66$  говорит о статистической незначимости отличия рассчитанного значения коэффициента регрессии 0,006 от нуля.

Из табл. 4 видно, что для предложенной в работе формулы кубической регрессии с регуляризацией коэффициент корреляции имеет наименьшее среди всех рассмотренных методов по абсолютной величине значение и равен 0,006.

Полученная формула расчета скорректированного значения  $QT_k$  может применяться для анализа распределения  $QT_k$  нормальной ЭКГ в зависимости от длины интервала  $RR$ . Соответствующие таблицы позволяют определить границы нормы, выход за которые служит диагностическим признаком возможной сердечной патологии и важен для экспресс-анализа состояния пациента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрена методика коррекции длины интервала  $QT$  на ЭКГ с целью элиминирования побочного влияния частоты сердечных сокращений на этот интервал. Показаны две модификации построения полиномиальной регрессии методом наименьших квадратов: выбор степени полинома по эмпирическим данным и построение регуляризованной оценки коэффициентов полинома для устранения искажений, связанных с малым числом наблюдений при высокой частоте сердечных сокращений.

Эффективность предложенной методики продемонстрирована на примере расчета скорректированного интервала  $QT_k$  по измерениям интервалов  $QT$  и  $RR$  на электрокардиограмме с использованием данных ЭКГ скрининга детей и подростков РФ. Вычисления показали, что предложенный метод регуляризованной полиномиальной регрессии позволяет рассчитывать скорректированный интервал  $QT_k$ , имеющий значение коэффициента корреляции с длиной интервала  $RR$  существенно меньшее, чем все используемые в настоящее время в кардиологии формулы расчета  $QT_c$ . Особенно важным представляется тот факт, что предлагаемый метод коррекции позволяет устранить искажение зависимости на краях распределения, связанного с недостаточным числом экспериментальных точек. Разработанная формула может применяться для расчета границ нормальных значений интервала  $QT_k$ , выход за которые говорит о возможной патологии. Метод построения регуляризованной полиномиальной регрессии может применяться и для расчета границ значений интервала  $QT_k$  при различных патологиях на основании соответствующих верифицированных медицинских данных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Титов Л.И., Трунов В.Г., Айду Э.А.И.* Неинвазивная электрокардиотопография. — М.: Наука, 2003. — 200 с.
2. *Информативность* показателей ортогональной электрокардиограммы в диагностике гипертрофии левого желудочка / Е.В. Блинова и др. // *Терапевтический архив.* — 2007. — Т. 79, № 4. — С. 15–18.
3. *Нормативные* параметры ЭКГ у детей и подростков / Под ред. М.А. Школьниковой, И.М. Миклашевич, Л.А. Калинина. — М.: Ассоциация детских кардиологов России, 2010. — 232 с.
4. *Evaluation of QT Interval Correction Methods in Normal Pediatric Resting ECGs* / Н. Qiu, et al. // *Computers in Cardiology.* — 2007. — Vol. 34. — P. 431–434.
5. *Фурман Н.В., Шматова С.С.* Клиническое значение удлинения интервалов  $QT$  и  $QT_c$  на фоне приема лекарственных препаратов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2013. — Т. 9, № 3. — С. 311–315.
6. *Лукасова И.И.* Синдром укороченного интервала  $QT$  (клиника, диагностика, лечение) // *Анналы ритмологии.* — 2004. — № 4. — С. 17–22.
7. *Bazett H.C.* An analysis of the time relations of Electrocardiograms // *Heart.* — 1920. — Vol. 7. — P. 353–370.
8. *Фанк-Брентано С., Джайллион Р.* Корректированный интервал  $QT$  по ЧСС: техники и ограничения // *Кардиология.* — 1993. — Т. 33, № 4. — С. 72–76.
9. *An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham study)* / A. Sagie, et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 70. — P. 797–801.
10. *Fridericia L.S.* Die Systolendauer im elektrokardiogram bei normalen menchen und bei heizkranken // *Acta Med. Scand.* — 1920. — Vol. 53. — P. 469–486.
11. *QT interval and heart rate in 4,415 healthy Russian children aged 0-17* / M.A. Shkolnikova, et al. // *European Heart Journal.* — 2007. — Vol. 28, iss. suppl. 1. — P. 407–408.
12. *Ванник В.Н.* Восстановление зависимостей по эмпирическим данным. — М.: Наука, 1979. — 449 с.
13. *Мерков А.Б.* Распознавание образов: построение и обучение вероятностных моделей. — М.: ЛЕНАНД, 2014. — 240 с.

*Статья представлена к публикации членом редколлегии А.А. Дорофеевым.*

**Горлищев Василий Петрович** — инженер, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва, ✉ gpa15@yandex.ru,

**Михальский Анатолий Иванович** — д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН, г. Москва, ✉ ipuran@yandex.ru,

**Калинин Леонид Алексеевич** — канд. мед. наук, зав. отд., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ✉ arcentr@pedklin.ru,

**Школьников Мария Александровна** — д-р мед. наук, директор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ✉ m\_shkolnikova@pedklin.ru,

**Школьников Владимир Михайлович** — канд. техн. наук, зав. отд., Институт демографических исследований общества Макса Планка, г. Росток, Германия; директор Центра демографических исследований, Российская экономическая школа, г. Москва, ✉ shkolnikov@demogr.mpg.de.