

ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

© Коллектив авторов, 2015

*И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, И.С. Сардарян, О.А. Громова, С.И. Малявская,
Т.Р. Гришина, А.Н. Галустян, А.Ю. Волков, А.Г. Калачева, А.Н. Громов, К.В. Рудаков*

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ 7–14 ЛЕТ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D С НАРУШЕНИЯМИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ: АНАЛИЗ КРУПНОМАСШТАБНОЙ ВЫБОРКИ ПАЦИЕНТОВ ПОСРЕДСТВОМ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ

Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО,
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
ГБОУ ВПО «Санкт Петербургский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт», г. Долгопрудный, РФ

*Torshin I.Yu., Limanova O.A., Sardaryan I.S., Gromova O.A., Malyavskaya S.I.,
Grishina T.R., Galustjan A.N., Volkov A.Yu., Kalacheva A.G., Gromov A.N., Rudakov K.V.*

PROVISION OF VITAMIN D IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AGED 7 TO 14 YEARS AND THE RELATIONSHIP OF DEFICIENCY OF VITAMIN D WITH VIOLATIONS OF CHILDREN'S HEALTH: THE ANALYSIS OF A LARGE-SCALE SAMPLE OF PATIENTS BY MEANS OF DATA MINING

Russian Collaborating Center for the Trace Element Institute for UNESCO;
Ivanovo State Medical Academy;
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;
Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia

Адекватная обеспеченность витамином D принципиально важна для поддержания здоровья детей. Это связано не только с общеизвестным использованием витамина D для терапии рахита, но и для поддержания антиинфекционного иммунитета, липидного обмена, профилактики ожирения, раковых и сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящей работе представлены результаты анализа базы данных ИМБД (база данных института микроэлементов) на предмет обеспеченности витамином D когорты детей и подростков от 7 до 14 лет из Центрального и Северо-Западного регионов России (n=790). Результаты проведенного исследования позволили установить, что уровни 25-гидроксивитамина D (25-(OH)-D) в группе обследованных составили в среднем $19,4 \pm 7,7$ нг/мл, без достоверных гендерных различий и без различий между возрастными группами. Тяжелый дефицит (25-(OH)-D < 10 нг/мл) был установлен у 8% обследованных детей, выраженный дефицит (10–20 нг/мл) – у 44% обследованных, умеренный дефицит (25-(OH)-D 20–30 нг/мл) – у 39% обследованных. Таким образом, обеспечены витамином D (25-(OH)-D > 30 нг/мл) не более 10% детей в возрасте от 7 до 14 лет. Анализ результатов исследования мето-

Контактная информация:

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.м.н., доц. каф.
интеллектуальные системы ГОУ ВПО
«Московский физико-технический институт»
Адрес: Россия, 141700, Московская область,
г. Долгопрудный, Институтский переулок, 9
Тел.: (499) 135-24-89,
E-mail: unesco.gromova@gmail.com
Статья поступила 15.01.15,
принята к печати 29.01.15.

Contact information:

Torshin Ivan Yuryevich – Ph.D., Associate,
Department «Intellectual systems» of Moscow
Institute of Physics and Technology
Address: Russia 141700 Moscow Region,
Dolgoprudny, Institutskiy pereulok, 9
Tel.: (499) 135-24-89,
E-mail: unesco.gromova@gmail.com
Received of Jan. 15, 2015;
submitted for publication on Jan. 29, 2015.

дом метрических сгущений показал, что у детей 7–14 лет дефицит витамина D был достоверно ассоциирован с избыточной массой тела ($p=0,05$), повышенным индексом массы тела ($p=0,055$), дефицитами других микронутриентов (калия, витамина B₁₂, фолатов, бета-каротина и токоферола, $p<0,05$), быстрой утомляемостью (тренд, $p=0,065$), пародонтитом ($p=0,01$), кровотечением десен ($p=0,056$), повышенной травматизацией резцов ($p=0,008$) и повышенной восприимчивостью к стафилококкам ($p=0,006$). Грудное вскармливание было ассоциировано с более низким преобладанием дефицита витамина D в старшем возрасте (тренд, $p=0,065$). Регулярный прием препаратов с витамином D достоверно повышает уровни 25-(OH)-D в плазме крови ($p=0,031$).

Ключевые слова: уровень 25-(OH)-D в крови, кросс-секционные исследования, интеллектуальный анализ данных, дети и подростки.

Adequate supply of vitamin D is essential to the maintenance of the health of children. This is due not only to the well-known use of vitamin D for the treatment of rickets, but also to maintain the anti-infective immunity, lipid metabolism, preventing obesity, cancer and cardiovascular diseases. This article presents the results of the analysis of the Trace Element Institute for UNESCO data base for vitamin D sufficiency cohort of children and adolescents from 7 to 14 years from the central and north-western regions of Russia ($n=790$). Results of the study revealed that the levels of 25-(OH)-D in the group surveyed averaged $19,4\pm 7,7$ ng/ml, with no significant gender differences and no differences between the age groups. Severe deficiency (25-(OH)-D <10 ng/ml) was set at 8% of children surveyed expressed deficit (10–20 ng/ml) – in 44% of patients, moderate deficiency (25-(OH)-D <20 –30 ng/ml) – in 39% of patients. Thus, provided vitamin D (25-(OH)-D >30 ng/ml) no more than 10% of children aged 7 to 14 years. Analysis of survey results by metric condensations showed that in children aged 7 to 14 years, vitamin D deficiency was significantly associated with overweight ($p=0,05$), increased body mass index ($p=0,055$), deficiencies of other micronutrients (potassium, vitamin B₁₂, folate, beta-carotene and tocopherol, $p<0,05$), fatigue (trend, $p=0,065$), periodontitis ($p=0,01$), bleeding gums ($p=0,056$) and increased traumatization incisors ($p=0,008$), increased susceptibility to *Staphylococcus aureus* ($p=0,006$). Breastfeeding was associated with a lower prevalence of vitamin D deficiency in older age (trend, $p=0,065$). Regular supplementation with vitamin D significantly increases the levels of 25-(OH)-D plasma levels ($p=0,031$).

Key words: level of 25-(OH)-D in blood, cross-sectional study, data mining, children and adolescents.

Определение концентрации 25-гидрокси-витамина D (25-(OH)-D) в плазме крови – важный биохимический показатель, отражающий обеспеченность пациента витамином D. Снижение значений уровней витамина D в крови встречается не только при рахите, но и при целиакии, заболеваниях печени (стеатогепатит, стеаторея, билиарный цирроз), панкреатической недостаточности. Сверхнизкие уровни витамина D (<3 нг/мл) соответствуют хронической почечной недостаточности, тиреотоксикозу, гипопаратиреоидизму или, наоборот, гиперпаратиреоидизму. Основной причиной дефицита витамина D являются дефицит витамина в рационе питания и нарушение всасывания (вследствие мальабсорбции, воспалительных заболеваний кишечника, резекции кишечника, дискинезии желчевыводящих путей, перегруженности рациона насыщенными жирами и др.).

Результаты исследований по физиологии, клинических наблюдений, рандомизированных исследований показывают, что витамин D является универсальным фактором риска для различных многофакторных заболеваний. Следует особо отметить влияние витамина D на липидный состав крови, артериальное давление (АД) [1], когнитивную функцию [2] и риск раковых заболеваний [3]. Дефицит витамина D связан с ожирением, высоким индексом массы тела (ИМТ) и с повышенным риском инфекционных заболеваний, в т.ч. туберкулеза [4].

В частности, исследование 149 детей 8–13 лет показало, что более низкие уровни 25-(OH)-D в сыворотке соответствовали более высоким уровням триглицеридов (коэффициент корреляции $r=-0,86$, $p=0,01$), причем эффект оставался статистически достоверным после поправок на возраст, пол, ИМТ и физическую активности [5].

Низкий уровень 25-(OH)-D, соответствующий дефициту витамина D, является независимым фактором риска развития артериальной гипертонии. Антигипертоничный эффект витамина D обусловлен рядом молекулярных механизмов, включающих уменьшение секреции ренина, нефропротективное, противовоспалительное и, следовательно, сосудозащитное воздействие. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что добавки витамина D достоверно способствуют снижению систолического АД на 2–6 мм рт. ст. [6].

Дефицит витамина D широко распространен во всем мире, в т.ч. в странах Западной Европы. Например, недавнее исследование когорты из 1006 подростков 12–17 лет показало низкую обеспеченность витамином D в 9 странах ЕС. В этом исследовании статус витамина D оценивался как оптимальный (уровни 25-(OH)-D более 30 нг/мл), недостаточный (20–30 нг/мл), дефицитный (10–20 нг/мл) и как тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл). Среднее значение уровней 25-(OH)-D по когорте составило 22,8 нг/мл, причем 80% обследованных характеризовались субоптималь-

ными уровнями (39% – недостаточный, 27% – дефицит, 15% – тяжелый дефицит) [7]. Таким образом, исследование показало достаточно удручающее положение с обеспеченностью витамином D у подростков, живущих, казалось бы, в «хорошо обеспеченных» странах ЕС.

Многоцентровое исследование «Родничок» (n=1230), проведенное в 15 регионах России, указало на крайне низкую обеспеченность витамином D детей 2–3 лет. В то же время дети до 2 лет, регулярно получавшие витамин D для профилактики рахита, были обеспечены значительно лучше. В частности, дефицит витамина D (уровни 25-(ОН)-D < 20 нг/мл) встречался у 35,2% детей до 6 мес, у 20,4% детей до 1 года (начало активного приема препарата «Аквдетрим»), у 45,1% детей в возрасте 2 года и у 62,1% детей в возрасте 3 года (табл. 1) [8].

До сих пор в России не было проведено крупномасштабного скринингового исследования по определению распространенности дефицита витамина D среди детей 7–14 лет. Представляемые в настоящей работе результаты основаны на анализе ИМБД (база данных Института микроэлементов) – базы данных (БД) разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра международного Института микроэлементов при ЮНЕСКО в течение последних 10 лет. В частности, в ИМБД имеется существенное количество информации о пациентах до 14 лет, у которых при обследовании было проведено определение уровней 25-(ОН)-D в плазме крови.

Для анализа комплексных взаимодействий в достаточно сложных данных (тысячи пациентов, сотни параметров для каждого пациента) были использованы современные методы интеллектуального анализа данных, разрабатываемые в научной школе акад. РАН Ю.И. Журавлева [9–12]. Использование именно этих новейших методов анализа связано с тем, что обычные статистические модели, повсеместно используемые для анализа биомедицинских данных, не позволяют проводить исчерпывающего анализа взаимосвязей в больших массивах разнородных признаков (сотни биомедицинских параметров для пациентов) и большого числа объектов (описания тысяч пациентов).

Материалы и методы исследования

База данных. ИМБД (база данных Института микроэлементов) – база данных Московского сотрудничающего центра международного Института микроэлементов при ЮНЕСКО содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ за последние 10 лет. Для каждого пациента в ИМБД вводится такая информация, как демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака детьми и/или родителями, стандартный и биохимический анализы крови (в т.ч. глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), медицинский анамнез (в т.ч. эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты.

Методы интеллектуального анализа данных. Для стандартной обработки результатов исследования использовали методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводили с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовали прикладную программу STATISTICA 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [11, 12].

Установление интервалов информативных значений численных параметров. Диагностические критерии в медицине формируются как совокупности логических правил «если... то...» и др., т.е. врачи-исследователи, как правило, сводят диагностические критерии к некоторой бинарной форме (например, «температура выше или равна 37 °С» – «температура ниже 37 °С», «уровни гемоглобина ниже 100 г/л» – «гемоглобин более 100 г/л») или комбинациям нескольких бинарных признаков («гемоглобин ниже 130 г/л, у мужчин, возраст более 70 лет»). Поэтому при анализе данных необходимо проведение некоторой процедуры разбиения значений численных параметров на интервалы информативных значений (т.н. факторизация).

Таким образом, после сбора данных исследования каждый пациент характеризуется набором описаний – клиническими симптомами, демографическими,

Таблица 1

Результаты исследования «Родничок» (n=1230)

Уровни витамина 25-(ОН)-D в плазме крови	0–6 мес	6 мес–1 год	2-й год	3-й год
Дефицит (<20 нг/мл)	35,2%	20,4%	45,1%	62,1%
Недостаточность (21–29 нг/мл)	25,4%	20,0%	26,2%	24,8%
Норма (>30 нг/мл)	39,5%	59,6%	28,7%	13,2%

биохимическими и другими параметрами. Пусть T – исходная таблица данных описаний n пациентов, в которой каждая строка соответствует массиву данных из m признаков о состоянии конкретного пациента; $r_\lambda = (r_{\lambda 1}, r_{\lambda 2}, \dots, r_{\lambda m})$ – λ -й вектор размерности факторизации, $\lambda = 1..L$ и X_λ – λ -я факторизованная таблица бинарных описаний. Факторизирующей функцией ϕ_λ назовем отображение $\phi(r_\lambda): X_\lambda = \phi(r_\lambda, T)$. Определим операцию конкатенации матриц описаний « $X_1 \cup X_2$ » как теоретико-множественное объединение столбцов матриц X_1 и X_2 . Тогда $X = \bigcup X_\lambda = \{x_{ij}\}$ – таблица элементарных бинарных описаний пациентов над заданным $\{r_\lambda\}$, в которой x_{ij} – значение i -го элементарного бинарного описания j -го пациента.

Очевидно, что бинарные признаки в X соответствуют интервалам информативных значений, а элементы вектора r_λ задают число этих интервалов. При факторизации на основе установления интервалов типичных значений, функция $\phi(r_\lambda)$ определяется как композиция элементарных факторизирующих функций $\phi(r_\lambda) = \prod_{k=1}^m \phi_k(r_k)$, причем каждая из элементарных функций $\phi_k(r_k)$ построена так, что строит интервалы значений на основе выделения максимумов частоты распределения значений k -го признака таблицы T при заданном числе информативных интервалов (т.е. r_k). В настоящей работе r_k вычисляли автоматически как плато максимальной длины на графике распределения числа получаемых интервалов в зависимости от шага разбиения.

Нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования. Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является адекватное проведение мультипараметрического анализа, что связано с эффектами т.н. «множественного тестирования» (термин математической статистики) или «смешивания эффектов различных факторов» (биостатистика). В настоящей работе использован подход, основанный на фундаментальной концепции метрики (в математике, метрика – функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). «Точками» в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется метрической конфигурацией. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление метрических сгущений (кластеров близколежащих точек) и затем построение метрических карт (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров. Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе ρ -сетей, выбор вершин ρ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

Общее описание алгоритма поиска метрических сгущений. Пусть X – таблица элементарных бинарных описаний пациентов, в которой каждый из пациентов описывается набором из N признаков. Будем считать каждый из признаков точкой в пространстве соответствующей размерности, тогда $X = \{x_1, \dots, x_N\}$ множе-

ство, состоящее из N точек. Задана метрика $\rho(x_i, x_j)$, определенная на всех парах точек из X , для которой выполняются условия полуметрики: $\rho(x_i, x_j) = 0$; $\rho(x_i, x_j) = \rho(x_j, x_i)$; $i, j \in \{1, \dots, N\}$

Требуется найти множество $K \subset X$ – подмножество X , образующее метрическое сгущение. В настоящем исследовании в качестве метрики использовали метрики, построенные на основании непараметрических статистических критериев, разработанных в научной школе академика АН СССР А.Н. Колмогорова (на основе статистик максимального отклонения D , D^+ , D^- по Н.В. Смирнову [13, 14]).

Метрическим сгущением называется множество близких, в смысле заданной метрики, точек, образующих компактные области. Метрические сгущения K находятся посредством следующей итеративной процедуры: (1) из заданного набора X вычитаем множество точек K , образующих уже найденное сгущение, $X^* = X/K$; (2) находим сгущение K^* на полученном наборе X^* ; (3) повторяем процедуру до нахождения всех сгущений $\{K\}$.

Для отыскания множества K вводится понятие ρ -сети как некоторого «опорного» множества, образующего систему координат метрического сгущения. Например, ρ -сетью является множество $X' = \{x_k | k \in I\}$ фиксированной мощности n , состоящее из объектов множества $X = \{x_j | j \in J\}$, которые находятся на максимальном расстоянии друг от друга, т.е. $I = \arg_{\max} \{j \in J \cdot \min_{i \in I} \rho(x_i, x_j)\}$, $I \subset J$.

Затем строится матрица D попарных расстояний между точками, принадлежащими ρ -сети, и всеми остальными точками множества X : $D = \{d_{ij}\}$, где $i \in \{1, \dots, n\} = I$ – индекс объекта ρ -сети, а $j \in \{1, \dots, N\} = J$ – индекс объекта из X . Точки, входящие в ρ -сеть X' , также принадлежат множеству X , $X' \subset X$, причем предполагается, что $N = |X| \gg n = |X'|$. Множество точек ρ -сети отыскивается с помощью следующей процедуры.

Выбор вершин ρ -сети X' . Положим, что изначально $X' = \emptyset$. Берется произвольный элемент $y \in X$, вычисляется $x' = \arg_{\max} \rho(x, y) / x \in X$, элемент x' заносится в ρ -сеть, $X' = X' \cup x'$. Процедура повторяется пока $|X'| < n$.

Построение и сортировка метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний. Построим матрицу $D \in \mathbb{R}^{n \times N}_+$ парных расстояний между точками ρ -сети и остальными точками X : $D = \{d_{ij}\}$, $d_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, где $i \in I$ – индекс вершины ρ -сети, а $j \in J$ – индекс точки из X . Иначе говоря, матрица D содержит в расстояния от каждого объекта ρ -сети X' до каждого объекта множества X/X' .

Каждой строке i матрицы D ставится в соответствие строка индексов точек, отсортированных по возрастанию расстояний от i -й точки ρ -сети до остальных точек множества X , $\{\rho_{ij} | j \in J\} \rightarrow \{\text{sort}(\rho_{ij}) | k \in J\}$. Затем строится матрица $R \{r_{ij} | r_{ij} = \phi_i(j)\}$, содержащая в строках индексы $r_{ij} \in N$ отсортированных значений расстояний и матрица $R' \{r'_{ik} | r'_{ik} = \phi_i^{-1}(k)\}$, содержащая индексы $r'_{ij} \in N$ «обратных» сортировке значений.

Поиск метрического сгущения. На строках матрицы R' задается «окно» заданной ширины, включающее $dN = (1/2)KD \cdot N$ элементов строки, где KD – задаваемый параметр, описывающий желаемую выраженность сгущения. Значение параметра KD алгоритм

находит автоматически, принимая во внимание, что искомое сгущения является разрезом максимального веса. За центр «окна» примем k -й столбец матрицы R' , индекс $k \in \{dN+1, \dots, N - dN-1\}$.

Найдем кластер K с наибольшим количеством элементов, $|K| \rightarrow \max$. Для этого для каждого номера точки $j \in J$ в каждой строке с номером i матрицы R' найдем окрестность $K_i < J$, соседние элементы j -го столбца, мощностью $2dN+1$. Кластером K будет являться пересечение множеств ближайших соседей K_i по всем i , $K = \bigcap_{i=1}^n K_i$. Иначе говоря, метрическое сгущение определяется как $K = \bigcap_{i=1}^n \{r'_{is} : s \in \{r_{ij}-dN, \dots, r_{ij}+dN\}\}$, причем при $r_{ij}-dN < 0$ $s \in \{1, \dots, 2dN+1\}$, а при $r_{ij}+dN > N$ $s \in \{N-2dN, \dots, N\}$.

Построение метрических карт. Как было указано выше, карта метрической конфигурации или метрическая карта является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения, метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы D расстояний точек ρ -сети то остальных точек X . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация (X, ρ) , описанная матрицей D , проецируется в декартово пространство R^n размерности n . Подпространство $R^3 \subseteq R^n$, построенное на двух главных вершинах ρ -сети, и содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных измерений уровня 25-(ОН)-D в плазме крови тяжелый дефицит (<10 нг/мл) был установлен у 8% обследованных детей, выраженный дефицит (10–20 нг/мл) – у 44% обследованных, умеренный дефицит (20–30 нг/мл) – у 39% обследованных. Анализ результатов исследования методом метрических сгущений показал, что у детей 7–14 лет дефицит витамина D достоверно ассоциирован с избыточной массой тела, повышенным ИМТ, дефицитами других микронутриентов (калия, витамина B_{12} , фолатов, бета-каротина и токоферола), быстрой утомляемостью, заболеваниями зубов и нарушениями бактериальной флоры.

Из массива данных, имеющихся в ИМБД, была выделена когорта из 790 детей и подростков от 7 до 14 лет, у которых были измерены уровни 25-(ОН)-D в плазме крови. Большинство обследованных ($n=664$, 84%) проживали в городах Центрального и Северо-Западного регионов России (Москва, Санкт-Петербург, Иваново, Владимир, Кострома), 16% ($n=126$) участников проживали в поселках городского типа. Средние значения антропометрических и биохимических показателей обследованной группы приведены в табл. 2.

Установлено, что средние уровни 25-(ОН)-D в группе обследованных детей 7–14 лет ($n=790$) составили $19,4 \pm 7,7$ нг/мл. При этом не было обнаружено достоверных различий между различными возрастными группами детей. Более

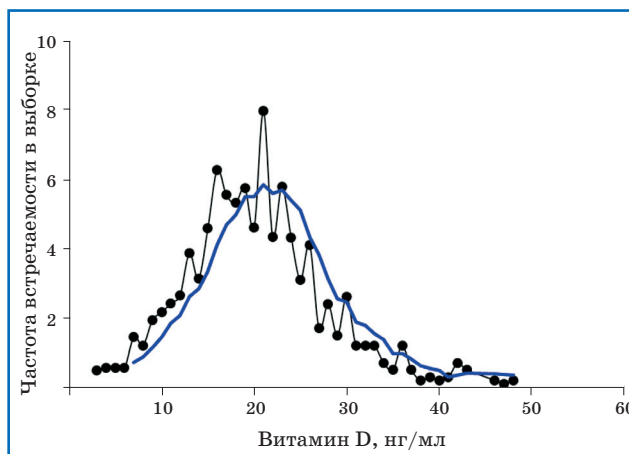


Рис. 1. Функция распределения уровней 25-(ОН)-D, отражающая распределение частот встречаемости различных уровней 25-(ОН)-D в плазме крови детей 7–14 лет ($n=790$). Толстая линия (синий цвет) представляет сглаженную форму функции распределения уровней витамина D.

подробная информация о встречаемости различных уровней витамина D приведена на рис. 1.

В соответствии с используемыми международными нормами диапазон нормы уровня 25-(ОН)-D составляет 30–80 нг/мл, уровни 20–30 нг/мл соответствуют умеренному дефициту, 10–20 нг/мл – дефициту, а уровни менее 10 нг/мл – тяжелому дефициту. Таким образом, средние уровни гидроксивитамина D $19,4 \pm 7,7$ нг/мл уже указывают на существенное преобладание дефицита среди детей 7–14 лет. Более подробная информация о встречаемости дефицита витамина D суммирована на рис. 2, на котором представлена интегральная форма установленной функции распределения уровней витамина D.

Полученное в результате исследования распределение уровней 25-(ОН)-D отражает процент детей с уровнями витамина D в плазме крови и дает представление о встречаемости различных уровней дефицита витамина. Так, тяжелый дефицит витамина D (менее 10 нг/мл) встреча-

Таблица 2

Средние значения антропометрических и биохимических показателей обследованной группы детей и подростков 7–14 лет ($n=790$)

Показатели	Значение ($M \pm m$)
Пол, м	49,2%
Масса тела, кг	31,3±21,1
ИМТ, кг/м ²	19,1±4,7
Окружность икры, см	33±5
Окружность талии, см	65±15
Окружность бедра, см	45,8±7,9
Витамин B_{12} , пмоль/л	547±225
Фолаты, нмоль/л	37,6±16,5
Бета-каротин, мкмоль/л	0,27±0,21
Токоферол, мкмоль/л	18,48±4,29
Креатинин в моче, мг/дл	123±68

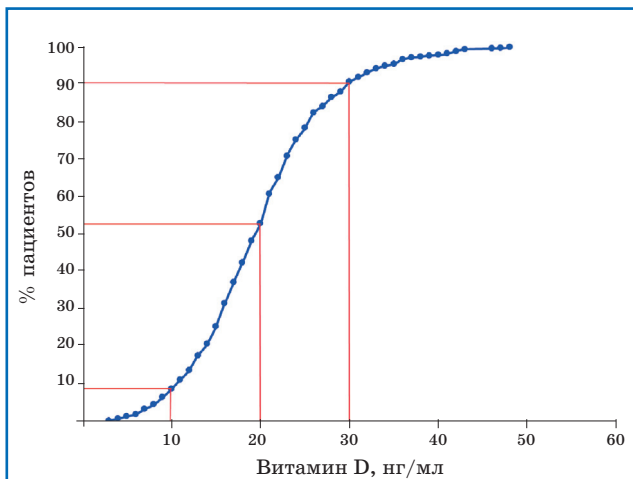


Рис. 2. Интегральная форма эмпирической функции распределения уровней 25-(ОН)-D, отражающей процент пациентов с уровнями витамина D в плазме крови ниже определенного уровня в группе детей 7–14 лет (n=790).

ется менее чем у 8% пациентов. В то же время дефицит витамина D (<20 нг/мл) был установлен у 52% обследованных, а умеренный дефицит витамина (<30 нг/мл) – у 91% обследованных. Таким образом, в когорте детей и подростков от 7 до 14 лет адекватно обеспечены витамином D не более 10% обследованных.

Далее представлены результаты анализа взаимодействий между уровнями витамина D в плазме крови и показателями состояния здоровья детей. Сложный характер взаимодействий между обеспеченностью витамином D, метаболизмом тканей и связанными с нарушениями метаболизма различными патологиями обусловил применение в настоящей работе современного метода интеллектуального анализа данных – метода метрических сгущений и метрических карт.

Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими параметрами. Соответственно кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров. Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие четырех сгущений (кластеров) взаимодействий между параметрами исследования (рис. 3).

Кластер I «Витамин D, потребление нутриентов и антропометрия»: содержит параметры микронутриентного статуса и здоровья детей. Кластер II «Нарушения роста зубов» отражает комплекс ассоциаций между здоровьем зубов и уровнями витамина D. Кластер III «Нарушения бактериальной флоры»: отражает ассоциацию между сниженными уровнями витамина D и антибиотик-резистентностью стафилококка, наличием у пациентов энтеротоксинов. В кластере IV «Факторы обеспеченности витамином D»: представлены взаимодействием уровней витамина D с такими факторами, как время сбора данных (зимнее/летнее

полугодие), курение родителей, регулярный прием ВМК и грудное вскармливание. Таким образом, весь массив корреляций в настоящем исследовании можно описать в терминах взаимодействий всего 4 кластеров. Эти кластеры отражают взаимосвязи между анамнезом, клинической симптоматикой, уровнями витамина D, вредными привычками, параметрами биохимии крови и др.

Кластер I содержит наибольшее число достоверных ассоциаций с уровнями 25-(ОН)-D, в т.ч. с другими показателями микронутриентного баланса организма. С нашей точки зрения, наиболее интересными представляются ассоциации уровней 25-(ОН)-D в плазме крови с антропометрическими показателями (табл. 3) и с определенными биохимическими показателями (табл. 4).

Заметим, что в табл. 2–6 приводятся «формулы» взаимодействий исследуемых параметров.

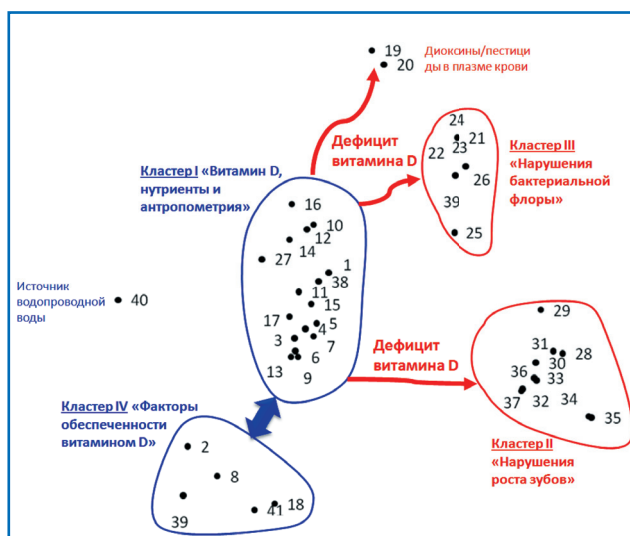


Рис. 3. Сгущения (кластеры), установленные на метрической карте настоящего исследования, описывающие медико-биологические эффекты витамина D группы детей 7–14 лет (n=790).

Точки на метрической карте отображают параметры, собранные в ходе исследования. Расстояния между точками отражают степень статистической значимости взаимодействия исследуемых параметров – чем ближе точки, тем сильнее взаимодействие. **Кластер I «Витамин D, потребление нутриентов и антропометрия»:** 1 – концентрация витамина D, плазма (нг/мл); 3 – вес (кг); 4 – ИМТ (кг/м²); 5 – окружность икры (см); 6 – окружность талии (см); 7 – окружность бедра (см); 9 – потребление калия (мг/сут); 10 – потребление кальция (мг/сут); 12 – витамин B₁₂ (пмоль/л); 13 – фолаты (нмоль/л); 14 – β-каротин (мкмоль/л); 15 – токоферол (мкмоль/л); 27 – ветряная оспа; 38 – пародонтит, зуб № 12. **Кластер II «Нарушения роста зубов»:** 28 – быстрая утомляемость; 29 – пародонтит, зуб № 19; 30 – пародонтит, зуб № 22; 31 – пародонтит, зуб № 27; 32 – пародонтит, зуб № 12; 33 – пародонтит, зуб № 11; 34 – травма резца № 23; 35 – травма резца № 26; 36 – пародонтит, зуб № 24; 37 – пародонтит, зуб № 29. **Кластер III «Нарушения бактериальной флоры»:** 21 – резистентность стафилококка к полусинтетическим антибиотикам пенициллинового (в комбинации с клавулановой кислотой); 22 – резистентность стафилококка к цефазолину; 23 – резистентность стафилококка к оксацилину; 24 – резистентность стафилококка к амоксицилину; 25 – энтеротоксины. **Кластер IV «Факторы обеспеченности витамином D»:** 2 – полугодие; 8 – школа/каникулы; 18 – курение родителей; 41 – регулярный прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК), содержащих витамин D; 39 – грудное вскармливание (в анамнезе).

Таблица 3

Ассоциации уровней 25-(ОН)-D в плазме крови с антропометрическими показателями обследованных детей 7–14 лет (n=790)

Параметры	p	Квартили по уровням 25-(ОН)-D	Формула
Масса тела, кг	0,050	1 (<15): 52±17 2 (<21): 45±16 3 (<25): 44±18 4 (<32): 40±16	{4} {3 2} {1}
ИМТ, кг/м ²	0,055	1 (<15): 22±5 2 (<21): 19±4 3 (<25): 20±5 4 (<32): 18±4	{4} {3 2} {1}
Окружность икр, см	0,057	1 (<15): 34±5 2 (<21): 32±4 3 (<25): 32±5 4 (<32): 31±4	{4} {2 3} {1}
Окружность талии, см	0,087	1 (<15): 74±13 2 (<21): 67±12 3 (<25): 70±13 4 (<32): 66±13	{4 2} {3} {1}
Окружность бедра, см	0,081	1 (<15): 48±8 2 (<21): 43±7 3 (<25): 45±8 4 (<32): 43±7	{4 2} {3} {1}

«Формула взаимодействия» численного параметра (например, уровней витамина D) отражает достоверное упорядочение исследованных подгрупп в соответствии со значениями средних уровней этого параметра в подгруппах. Порядок «{1} {2} {3}» соответствует прямой корреляции (т.е. возрастанию значений одного параметра

при возрастании значений другого), а порядок «{3} {2} {1}» – обратной корреляции (т.е. убыванию значений параметра при возрастании значений другого параметра).

Формулы взаимодействий уровней витамина D с антропометрическими показателями наглядно иллюстрируют существование обратных

РЕКЛАМА
Рег. ул. П.И. 014088/01

АкваДетрим®

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР ВИТАМИНА D₃¹

Водный раствор вит. D₃ всасывается в ЖКТ ребенка независимо от степени его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}



ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ: ОАО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ. (495) 702-9506

1 <http://grfs.rosminzdrav.ru> по состоянию на янв.2014

2 Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим

3 Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //Практика педиатра, февраль 2013

Таблица 4

Ассоциации уровней 25-(ОН)-D в плазме крови с другими биохимическими показателями группы детей 7–14 лет (n=790)

Параметры	p	Квартили по уровням 25-(ОН)-D	Формула
Витамин В ₁₂ , пмоль/л	0,074	1: 441±203 2: 480±187 3: 502±220 4: 555±215	{1} {2 3} {4}
Фолаты, нмоль/л	0,054	1 (<15): 31±11 2 (<21): 35±11 3 (<25): 39±16 4 (<32): 44±19	{1} {2 3} {4}
β-каротин, мкмоль/л	0,065	1 (<15): 0,21±0,14 2 (<21): 0,23±0,14 (<25): 0,25±0,14 (<32): 0,28±0,18	{1} {2} {3} {4}
α-токоферол, мкмоль/л	0,049	1 (<15): 17±3,6 2 (<21): 19±4,4 3 (<25): 18±3,8 4 (<32): 20±5	{1} {2} {3} {4}

Для простоты, все единицы измерения концентраций были приведены к системе СИ.

«дозозависимых» корреляций между такими важнейшими антропометрическими показателями, как масса тела, ИМТ, окружности бедер, икр, талии. Иначе говоря, дети и подростки, склонные к избыточному набору массы тела, имеют систематически более низкие уровни витамина D в крови по сравнению с детьми с нормальными значениями показателей массы тела.

Дефицит витамина D связан с ожирением, высоким ИМТ, инсулинорезистентностью, глюкозотолерантностью. Дефицит витамина D возрастает параллельно с возрастанием частоты случаев ожирения и гестационного диабета [15, 16]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что адекватная обеспеченность витамином D улучшает метаболический контроль и даже может снизить заболеваемость сахарным диабетом [17]. Мета-анализ 16 кросс-секционных исследований показал, что при увеличении уровней 25-(ОН)-D в крови на каждые 25 нмоль/л риск метаболического синдрома снижался на 13% (ОР 0,87; 95%-ДИ=0,83–0,92; p<0,001) [18] (рис. 4).

Анализ ассоциаций между уровнями 25-(ОН)-D в плазме и другими биохимическими показателями показал, что более высокие уровни 25-(ОН)-D плазме крови соответствовали более высоким уровням витамина В₁₂, фолатов, β-каротина и α-токоферола (табл. 4). Эти корреляции указывают, в частности, на взаимосвязь обеспеченности организма витамином D с состоянием почек. Известно, что уровни фолатов, витамина В₁₂ и токоферола в плазме крови зависят от функционирования коркового вещества почек. Достаточное поступление витамина D в организм оказывает благоприятное воздействие на функциональное состояние почек и способствует усвоению этих витаминов. И наоборот, достаточные уровни фолатов и токоферола под-

держивают биологические эффекты витамина D, способствуя конвертации активных форм витамина [19, 20]. Кроме того, витамин D, β-каротин и α-токоферол являются жирорастворимыми витаминами и при совместном поступлении в организм усиливают всасывание друг друга.

Анализ взаимодействий в кластере II «Нарушения роста зубов» показал, что более низкие уровни 25-(ОН)-D в крови ассоциированы с пародонтитом (пародонтит – 10,93±3,3 нг/мл, контроль – 19,86±7,1 нг/мл, p=0,011), травмами резцов (травма – 13,59±6,41 нг/мл, контроль – 21,71±7,29 нг/мл, p=0,008) и кровотечением десен (да – 14,97±6,46 нг/мл, нет – 20,73±7,05 нг/мл, p=0,056). Также был установлен тренд к ассоциации между сниженными уровнями витамина D и быстрой (мышечной) утомляемостью (утомляемость – 14,33±4,31 нг/мл, контроль – 20,08±7,92 нг/мл, p=0,065). Данные ассоциа-

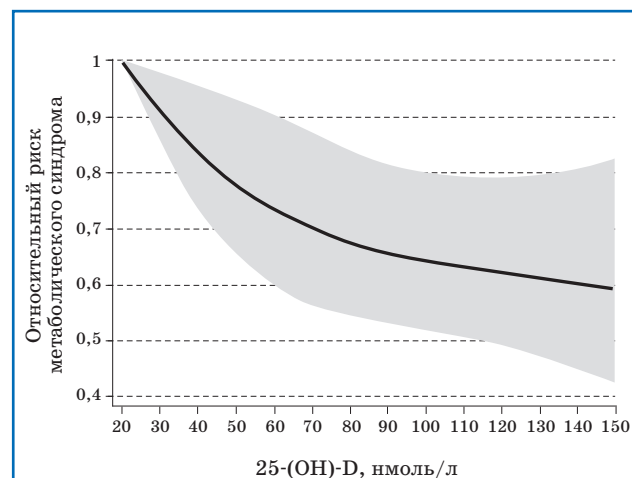


Рис. 4. Метаболический синдром и уровни 25-(ОН)-D: результаты мета-анализа с использованием сплайн-аппроксимации.

Затененная область указывает 95% достоверный интервал.

Ассоциации уровней 25-(ОН)-D в плазме крови с факторами обеспеченности витамином D в группе детей 7–14 лет (n=790)

Параметры	p	Квартили по уровням 25-(ОН)-D	Формула
Полугодие (1 – зимнее (50%), 2 – летнее (50%))	0,070	1: 20,7±7 2: 24,2±8	{1} {2}
Курение одного из родителей (1 – да (79%), 2 – нет (21%))	0,039	1: 21,53±7,28 2: 25,38±8,43	{1} {2}
Грудное вскармливание (1 – да (62%), 2 – нет (38%))	0,065	1: 26,30±7,43 2: 21,64±6,45	{2} {1}
Проживание на даче и в сельской местности в летнее время (1 – да (6%), 2 – нет (94%))	0,078	1: 27,74±8,71 2: 21,94±7,42	{1} {2}
Регулярный прием ВМК с витамином D (1 – да (28%), 2 – нет (72%))	0,031	1: 25,26±8,54 2: 21,37±7,10	{2} {1}

ции вполне объяснимы, так как витамин D – центральный фактор кальциевого обмена, отвечающего не только за формирование структуры дентина зубов, но и поддерживающего физиологический тонус мышц.

Хорошо известно, что витамин D поддерживает антиинфекционный (антибактериальный и антивирусный) иммунитет. В кластере III «Нарушения бактериальной флоры» были установлены ассоциации между сниженными уровнями 25-(ОН)-D в плазме крови и повышенной восприимчивостью у детей и подростков к стафилококкам. В частности, сниженные уровни 25-(ОН)-D были ассоциированы с антибиотик-резистентностью стафилококков (пациенты с резистентностью – 18,7±5,64 нг/мл, контроль – 25,45±8,12 нг/мл, p=0,080, тренд) и с наличием энтеротоксинов стафилококков в крови пациентов (пациенты с энтеротоксинами – 14,33±5,82 нг/мл, контроль – 25,77±7,51 нг/мл, p=0,006).

В литературе наиболее хорошо изучена роль витамина D в антитуберкулезном иммунитете и взаимосвязь между дефицитом витамина D и нарушением иммунной защиты от микобактерий туберкулеза [4]. У пациентов с туберкулезом добавки витамина D заметно усиливают TLR2/1L-индуцированные ответы в макрофагах (уровни ИЛ6, ИЛ12 и ИЛ23) [21]. Витамин D может использоваться для профилактики и лечения не только туберкулеза, но и других инфекционных заболеваний: хронического ринита и риносинусита, гриппа, вирусного гепатита и др. [22]. В нашем исследовании пациентов с туберкулезом не наблюдалось.

И, наконец, анализ метрической карты исследования указал на существование кластера IV, описывающего взаимодействия сниженных уровней 25-(ОН)-D в плазме крови обследованных детей и подростков с факторами, влияющими на обеспеченность организма витамином D (табл. 5). Было установлено, что на уровни 25-(ОН)-D влияют такие факторы, как время сбора данных (зимнее/летнее полугодие, p=0,070, тренд), курение родителей (p=0,039), регулярный прием ВМК с

витамином D (p=0,031) и грудное вскармливание в анамнезе (p=0,065, тренд).

Важно отметить, что регулярный прием ВМК (в которых доза витамина D, как правило, весьма мала – от 50 до 400 МЕ/сут) все же способствует повышению обеспеченности организма ребенка витамином D (прием ВМК – 25,26±8,54 нг/мл, контроль – 21,37±7,10 нг/мл, p=0,031).

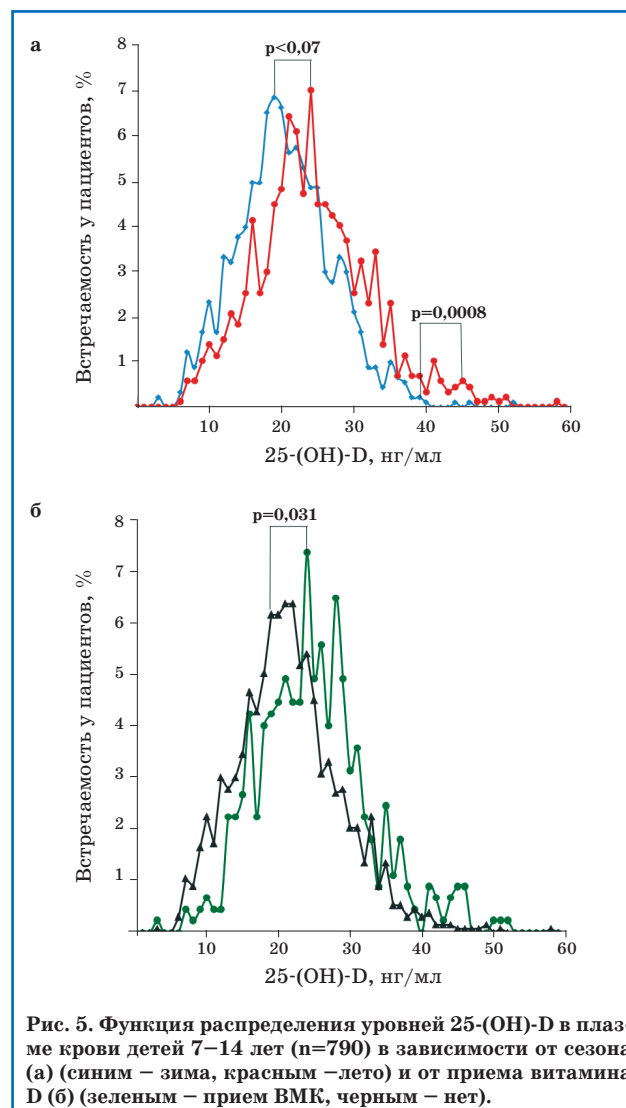


Рис. 5. Функция распределения уровней 25-(ОН)-D в плазме крови детей 7–14 лет (n=790) в зависимости от сезона (а) (синим – зима, красным – лето) и от приема витамина D (б) (зеленым – прием ВМК, черным – нет).

Вопреки устоявшемуся мнению о том, что «дефицит витамина D летом не встречается», не было установлено достоверных ($p < 0,05$) различий между средними концентрациями 25-(ОН)-D в пробах, взятых летом и зимой. Тем не менее был обнаружен тренд ($p = 0,07$) в сторону лучшей обеспеченности витамином D летом ($24,2 \pm 8$ нг/мл) по сравнению с зимой ($20,7 \pm 7$ нг/мл).

Дальнейший анализ показал, что существование данного тренда т.н. «сезонности» обусловлено большим числом пациентов с 25-(ОН)-D > 30 нг/мл именно в летнее время. Важным выводом, на который указывают результаты настоящего исследования, является необходимость приема витамина D и в летнее время. Так, среди 63 (8% от общего числа участников, $n = 790$) детей и подростков с уровнями 25-(ОН)-D более 30 нг/мл (диапазон установленных значений 30–59 нг/мл) 37% принимали витамин D в составе ВМК и 45 (71%) соответствующих образцов крови были взяты в летний период. В то же время среди детей с уровнями 25-(ОН)-D менее 30 нг/мл принимали ВМК лишь 26% ($P(\chi^2) = 0,058$; ОР 1,67; 95%-ДИ 0,98–2,86), и только половина образцов крови с концентрациями 25-(ОН)-D < 30 нг/мл была взята в весенне-летний период (49%, $p = 0,0008$, ОР 2,54; 95%-ДИ 1,45–4,48). Таким образом,

сочетание летнего времени и приема витамина D в этот сезон наиболее эффективно для повышения уровней витамина D (в форме 25-(ОН)-D) в плазме крови (рис. 5).

Заключение

Адекватная обеспеченность витамином D принципиально важна для поддержания здоровья детей и подростков. В настоящей работе представлены результаты анализа базы данных ИМБД (база данных института микроэлементов) на предмет обеспеченности витамином D когорты детей и подростков от 7 до 14 лет ($n = 790$). Установлено, что уровни 25-(ОН)-D в группе обследованных составили в среднем $19,4 \pm 7,7$ нг/мл, без достоверных различий между различными возрастными группами, так что обеспечены витамином D не более 10% всех обследованных. Дефицит витамина D был достоверно ассоциирован с избыточной массой тела ($p = 0,050$), повышенным ИМТ ($p = 0,055$), дефицитами других микронутриентов (калия, витамина B₁₂, фолатов, бета-каротина и токоферола, $p < 0,05$), нарушениями роста зубов, повышенной восприимчивостью к стафилококкам. Регулярный прием препаратов с витамином D достоверно повышает уровни 25-(ОН)-D в плазме крови ($p = 0,031$).

Литература

1. Mikirova NA, Belcaro G, Jackson JA, Riordan NH. Vitamin D concentrations, endothelial progenitor cells, and cardiovascular risk factors. *Panminerva Med.* 2010; 52 (2) (Suppl. 1): 81–87.
2. Annweiler C, Schott AM. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: A large population-based study. *Neurology.* 2010; 75 (20): 1810–1816.
3. Gallicchio L, Helzlsouer KJ, Chow WH, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and the risk of rarer cancers: Design and methods of the Cohort Consort MEM Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 172 (1): 10–20.
4. Davies PD. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle.* 1985; 66 (4): 301–306.
5. Rodriguez-Rodriguez E, Ortega RM, Gonzalez-Rodriguez LG, Lopez-Sobaler AM; UCM Research Group VALORNUT (920030). Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur. J. Nutr.* 2011; 50 (5): 373–378.
6. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010; 8 (11): 1599–1608.
7. Beghin L, Huybrechts I, Vicente-Rodriguez G, et al. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch. Public Health.* 2012; 70 (1): 14. doi: 10.1186/0778-7367-70-14.
8. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия.* 2014; 93 (2): 75–80.
9. Журавлев Ю.И. Избранные научные труды. М.: Магистр, 1998: 416 с.
10. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ.* 2011; 3 (4): 67–76.
11. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* 2013; 6 (259): 116–129.
12. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимиров И.С. и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский врач.* 2013; 2 (19): 34–38.
13. Колмогоров А.Н. Избранные труды. Теория вероятностей и математическая статистика. М.: Наука, 1986.
14. Смирнов Н.В. Приближение законов распределения случайных величин по эмпирическим данным. *Успехи математических наук.* 1944; 10: 179–206.
15. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25 (6): 678–684.
16. Zhang Z, Yuan W, Sun L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int.* 2007; 72 (2): 193–201.
17. Mathieu C, Waer M, Laureys J, et al. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia.* 1994; 37 (6): 552–558.
18. Ju SY, Jeong HS, Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (3): 1053–1063. doi: 10.1210/jc.2013-3577.
19. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач.* 2012; 2: 33–38.
20. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы – между Сциллой и Харибдой. О мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО, 2013: 754 с.
21. Larcombe L, Orr P, Turner-Brannen E, et al. Effect of vitamin D supplementation on *Mycobacterium tuberculosis*-induced innate immune responses in a Canadian Dene First Nations cohort. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e40692.
22. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2012; 48 (3): 319–327.