

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, О.А. ГРОМОВА², д.м.н., профессор, Л.Я. КЛИМОВ³, к.м.н., С.В. МАЛЬЦЕВ⁴, д.м.н., профессор, С.И. МАЛЯВСКАЯ⁵, д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН⁶, к.ф.-м.н., К.В. РУДАКОВ⁶, В.А. КУРЬЯНИНОВА³, к.м.н., С.В. ДОЛБНЯ³, к.м.н., А.В. ЯГУПОВА³, А.Н. КАСЬЯНОВА³, Е.А. СОЛОВЬЕВА⁴, Е.Ю. КОРОЛЕВА⁷, А.М. ЗАКИРОВА⁸, к.м.н., Е.В. ГОЛЫШЕВА⁹, М.В. МОЗЖУХИНА¹, Е.А. ДЕРИНОВА¹, к.м.н., Павел ПЛУДОВСКИЙ¹⁰, профессор

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ² Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России; ³ Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России; ⁴ Казанская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России; ⁵ Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск; ⁶ ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), Москва; ⁷ Клиника «Мать и дитя», Москва; ⁸ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; ⁹ Архангельская областная детская больница им. П.Г. Выжлецовца; ¹⁰ Детский мемориальный институт здоровья, PhD, MD, Варшава

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РОССИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕГИОНА ПРОЖИВАНИЯ

(по материалам исследования РОДНИЧОК-2)

В результате обследования 360 детей из четырех регионов России (Москва, Астрахань, Ставрополь, Казань) установлены достоверные региональные различия в обеспеченности и компенсации дефицита витамина D на момент начала исследования (день 0) и факторы, ассоциированные с обеспеченностью витамином D на день 0. Установленные межрегиональные различия в уровнях витамина D обусловлены вовсе не инсоляцией, а прежде всего адекватными дотациями витамина D на момент начала исследования. Дотации витамина D (в среднем $894 \pm 632,6$ МЕ/сут) существенно снижали риск недостаточности витамина D (ОР 0,15, 95% ДИ 0,09–0,26, $P = 5,7 \times 10^{-14}$). Проведен анализ факторов, ассоциированных с приростом уровней 25(OH)D в ходе приема препарата Аквадетрим, установлены предикторы отклика пациента и проведен анализ установленных предикторов. Наиважнейшим фактором, определяющим отклик пациента, является принимаемая пациентом доза витамина D: уровни 25(OH)D повышались на 1 нг/мл при увеличении дозы витамина D на каждые 90 МЕ/сут. Таким образом, результаты исследования указывают на необходимость проведения долговременной профилактики дефицита витамина D (по меньшей мере несколько месяцев) адекватными дозами витамина D (1000–2000 МЕ/сут).

Ключевые слова: гиповитаминоз D, дети, регион проживания, Аквадетрим.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., O.A. GROMOVA², MD, Prof., L.Ya. KLIMOV³, PhD in medicine, S.V. MALTSEV⁴, MD, Prof., S.I. MALYAVSKAYA⁵, MD, Prof., I.Yu. TORSHIN⁶, PhD in physics and mathematics, K.V. RUDAKOV⁶, V.A. KURYANINOVA³, PhD in medicine, S.V. DOLBNYA³, PhD in medicine, A.V. YAGUPOVA³, A.N. KASYANOVA³, E.A. SOLOVYOVA¹, E. Yu. KOROLEVA⁷, A.M. ZAKIROVA⁸, PhD in medicine, E.V. GOLYSHEVA⁹, M.V. MOZZHUKHINA¹, Pavel PLUDOVSKY¹⁰, Prof.

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow; ² Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia; ³ Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ⁴ Kazan State Medical Academy of Postgraduate Studies of the Ministry of Health of Russia; ⁵ Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk; ⁶ Federal Research Center for Information Technology and Management, RAS (Institute of State-of-the-art IT Solutions in Medicine), Moscow; ⁷ Mother and Child Clinic, Moscow; ⁸ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ⁹ Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Hospital; ¹⁰ Children's Memorial Health Institute, PhD, MD, Warsaw

EFFICIENCY OF PREVENTION AND MANAGEMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY IN YOUNG CHILDREN IN RUSSIA DEPENDING ON THE REGION OF RESIDENCE (based on the results of RODNICHOK-2 study)

Medical examination of 360 children from four regions of Russia (Moscow, Astrakhan, Stavropol, Kazan) showed significant regional differences in the sufficiency and compensation of vitamin D deficiency at the baseline (Day 0) and established factors associated with vitamin D sufficiency on Day 0. The established interregional differences in vitamin D levels were not due to insolation, but primarily to adequate vitamin D supplementation received at the baseline. Vitamin D supplementation (an average of 894 ± 632.6 IU/day) significantly reduced the risk of vitamin D deficiency (RR 0.15, 95% CI 0.09–0.26, $P = 5.7 \times 10^{-14}$). The study included the analysis of factors associated with the increase in 25(OH)D levels during the administration of Aquadetrim, identification of predictors of patient's response and the analysis of identified predictors. The most important factor determining the patient's response was the dose of vitamin D taken by the patient: 25(OH)D levels increased by 1 ng/ml with an increase in the dose of vitamin D by 90 IU per day. As can be seen from the above, the study results indicate that the vitamin D deficiency requires a long-term preventive therapy (for at least several months) with adequate doses of vitamin D (1000–2000 IU/day).

Keywords: hypovitaminosis D, children, region of residence, Aquadetrim.

ВВЕДЕНИЕ

Крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования, проводимые в течение последних 10 лет, в т. ч. в России, свидетельствуют о высокой распространенности недостаточности витамина D у детей [1–5]. Например, в Бразилии, несмотря на обильную инсоляцию, дефицит витамина D (концентрация 25(OH)D в плазме крови менее 20 нг/мл) был выявлен у 14% детей до 10 лет и у 60% подростков [6]. Исследование когорты подростков 12–17 лет ($n = 1\,006$) указало на низкую обеспеченность витамином D в 9 странах ЕС. У 61% детей, проживающих в США, уровень 25(OH)D находится в пределах 15–29 нг/мл [7]. Дефицит витамина D широко распространен среди кормящих (у 73% женщин после родов) и их детей (у 80%) [8].

Проведенное нами ранее многоцентровое исследование «Родничок» ($n = 1\,230$), включившее участников из 15 регионов России, указало на крайне низкую обеспеченность витамином D детей 2–3-летнего возраста. В то же время дети до двух лет, регулярно получавшие витамин D для профилактики рахита, были обеспечены значительно лучше. В частности, дефицит витамина D встречался у 35% детей до 6 мес., у 20% детей второго полугодия жизни, у 45% детей второго года и у 62% детей третьего года жизни [9–12].

Профилактика и коррекция недостаточной обеспеченности детей витамином D является одной из актуальных задач российского здравоохранения, т. к. с недостаточной обеспеченностью витамином D в детском и в подростковом возрасте ассоциировано более раннее развитие и тяжелое течение таких патологических состояний, как атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, нарушения памяти и внимания (дементные состояния), острые респираторные заболевания, туберкулез, опухолевые заболевания и др. [13–18].

Наиболее богаты витамином D некоторые сорта рыбы (сельдь, угорь, дикий лосось), и в особенности жир печени морских рыб [19, 20]. По данным Федеральной службы государственной статистики, потребление рыбы российскими детьми, к сожалению, не достигает рекомендуемых норм. Недостаточное потребление витамина D с пищей должно компенсироваться дополнительным потреблением этого витамина в составе обогащенных этим витамином пищевых продуктов, биологически активных добавок (БАД) к пище или витаминно-минеральных комплексов [20–23].

Обычно считается, что для профилактики недостаточности витамина D у детей достаточен прием препаратов витамина D в дозах, составляющих 30–100% от рекомендованного в настоящее время суточного потребления витамина D (400 МЕ/сут). Вопрос об адекватности рекомендуемых в настоящее время норм суточного потребления всех витаминов (в т. ч. витамина D) активно дискутируется, при этом высказываются вполне обоснованные аргументы о необходимости их повышения [4, 11, 13, 22]. Следует подчеркнуть, что между дозой витамина и сро-

ком достоверного повышения его уровня в крови существует обратная зависимость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности [10, 24].

Более того, данные современных фундаментальных и клинических исследований демонстрируют, что эффективная и безопасная профилактика дефицита витамина D у детей достигается только при использовании дозировок в 800–4 000 МЕ/сут. В работе О.А. Громовой и соавт. [25] представлен анализ результатов клинических исследований, в которых зафиксирована положительная динамика концентрации 25(OH)D в плазме крови на фоне применения витамина D у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет. Продолжительность приема витамина D в проанализированных исследованиях составила от 1 до 12 мес., доза – от 800 до 4 000 МЕ/сут. По результатам проведенного анализа была предложена ступенчатая схема назначения витамина D: для детей в возрасте до 4 мес. рекомендуется ежедневный прием 500 МЕ/сут (для недоношенных 800–1 000 МЕ/сут), от 4 мес. до 4 лет 1 000 МЕ/сут, 4–10 лет 1 500 МЕ/сут, 10–16 лет 2 000 МЕ/сут витамина в течение года. При этом достигается эффективная компенсация дефицита витамина D (концентрация 25(OH)D > 20 нг/мл) и отмечается снижение риска развития инфекционных и аллергических заболеваний [17, 26].

В связи с этим становится ясно, что для эффективного использования витамина D для профилактики рахита у детей, а также для снижения риска упоминаемых выше хронических патологий необходимо применять препараты витамина D в достаточных для профилактики дозах.

Целью настоящего исследования является оценка обеспеченности детей младшего возраста витамином D на фоне комплексных коррекционных мероприятий его дефицита и недостаточности в широкой клинической практике с учетом региональных особенностей проживания (РОДНИЧОК-2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

РОДНИЧОК-2 представляет собой многоцентровое проспективное когортное фармакоэпидемиологическое исследование поперечным срезом. Исследование проводилось с октября 2015 г. по ноябрь 2016 г. в четырех исследовательских центрах Центрального, Южного и Северного регионов РФ (Москва, Казань, Ставрополь, Архангельск). В исследовании участвовали дети в возрасте от 0 месяцев до 3 лет, находящиеся на стационарном и амбулаторном лечении в ЛПУ.

Обследовано 360 детей первых трех лет жизни, из которых 84 ребенка (23,3%) в возрасте от 1 до 5 месяцев, 65 детей (18,1%) – от 6 до 12 месяцев, 106 (29,4%) детей второго года и 105 (29,2%) детей третьего года жизни.

Исследование проводилось в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» (ОСТ 42-511-99), правилами надлежащей эпидемиологической практики (GEP) и надлежащей клинической практики (GCP). Получено одобрение этического комитета при ФГБОУ

ДПО РМАНПО МЗ РФ, а также разрешения локальных этических комитетов в региональных исследовательских центрах: ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ; ФГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Включение детей в исследование осуществлялось после подписания их родителями/законными представителями информированного согласия.

Критерии включения:

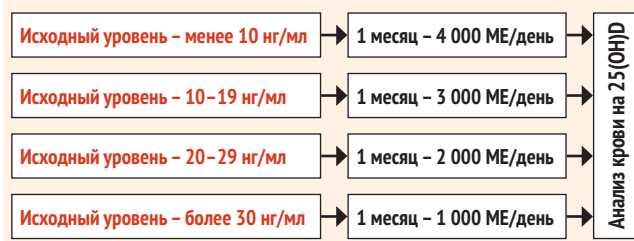
- Дети в возрасте от 0 месяцев до 3 лет.
- Условно здоровые дети.
- Дети, поступающие в стационар/поликлинику – возможность взятия крови.
- Дети без органической патологии и генетических синдромов.
- Постоянные жители регионов, участвующих в исследовании.

Критерии исключения:

- Дети с установленным диагнозом «рахит».
- Дети с минимальными нарушениями печеночной функции.
- Дети, имеющие нарушения почечной функции.
- Дети с нарушениями психического развития.
- Дети с гипотрофией 2–3-й степени.
- Дети с неуточненным синдромом мальабсорбции (в т. ч. подозрение на пищевую аллергию, целиакию).

Анализ эффективности и безопасности курсовой профилактики и коррекции гиповитаминоза D проводился на фоне приема водного раствора препарата витамина D Аквадетрим (Medana Pharma, Польша) по общей схеме, представленной на рисунке 1.

Рисунок 1. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста



Методика забора крови и определение уровней 25(ОН)D3

Кровь бралась натошак в стерильную пробирку Vacuette® с активатором свертывания и гелем для получения сыворотки. Сразу же после помещения крови в пробирку производилось перемешивание (перевернуть пробирку 5–10 раз) без встряхивания, т. к. резкое смешивание вызывает пенообразование и гемолиз. Не позднее 1 часа с момента взятия крови проводилось центрифугирование при 1800g, 10 минут при комнатной температуре. Во 2-ю пробирку отбиралось не менее 0,5 мл сыворотки. Для длительного хранения пробы замораживались при -20 °С, без повторного замораживания. Уровни

25(ОН)D3 определялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на анализаторе Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия) с использованием набора реактивов Liaison 25 OH Vitamin D Total Assay (кат. номер 310600). В зависимости от установленного уровня 25(ОН)D3 в сыворотке крови выделялись следующие подгруппы детей по уровню обеспеченности: <10 нг/мл – авитаминоз (тяжелый дефицит), 10–20 нг/мл – дефицит, 20–29 нг/мл – недостаточность, >30 нг/мл – нормальная обеспеченность [27–29].

Основная документация и статистическая обработка полученных результатов

В ходе проведения исследования на каждого ребенка, включенного в программу наблюдения, была оформлена индивидуальная регистрационная карта, содержащая данные анамнеза, объективного осмотра, лабораторного обследования, рекомендации по комплексной коррекции выявленного дефицита или недостаточности витамина D. Все данные, полученные в ходе наблюдения, были внесены в базу данных.

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Карты и анкеты, заполненные с нарушением предписаний, а также содержащие неполные данные, не были включены в статистическую обработку. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента. Для подтверждения статистической достоверности устанавливаемых различий в значениях исследованных показателей состояния пациентов использовался тест Колмогорова – Смирнова.

Для расчетов использовалась прикладная программа 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 [30, 31].

Методы нахождения 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*. В качестве метрики использовались метрики, построенные на основании непараметрических статистических критериев, разработанных в научной школе академика АН СССР А.Н. Колмогорова (на основе статистик максимального уклонения $D, D+, D-$) [32, 33].

Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление *метрических сгущений* (кластеров близко лежащих точек) и затем построение *метрических карт* (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров.

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 $X = \{x_1, \dots, x_N\}$ – множество, состоящее из N -точек. Задана метрика $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, определенная на всех парах точек из X . *Метрическим сгущением* называется множество близких в смысле заданной метрики точек, образующих компактные области.

Полученные в работах И.Ю. Торшина и К.В. Рудакова [34, 35] теоретические результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений, или т.н. алгоритмов кластеризации, которые основаны на «восстановлении» множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики ρ_{ij} и распределение σ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности η , способом построения непрерывных представлений i -спектров $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$ (осуществляемым причем с точностью до σ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ «сгущений» (или, наоборот, «разрежений»), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом алгоритм данного семейства строится следующим образом. На первом шаге алгоритма, при заданном распределении σ -изоморфизма, для каждой i -й точки ρ -конфигурации α вычисляются i -спектры $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$, их непрерывные представления $\{F_i(r) = \gamma_i^\sigma(r)\}$ и профили обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$. i -спектром называется функция $\gamma_i(r)$, которой соответствует подстановка $\gamma_i = ((\rho_{ij_1} | \hat{O}_i(\alpha, \rho_{ij_1}) | / N, \rho_{ij_1} \leq \rho_{ij_2} \leq \dots \leq \rho_{ij_N})$, где $\hat{O}_i(\alpha, x) = \{j \in \alpha | \rho_{ij} \leq r\}$ – замкнутая сферическая x -окрестность i -й точки в α .

На втором шаге для каждой точки находится соответствующее множество \tilde{S}_j – множество множеств S_{ik} , в которые входит j -я точка α , $\tilde{S}_j = \{S_{ik} | j \in S_{ik}\}$. Множества S_{ik} определяются как $S_{ik} = \{S_{ikm} = j | \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}$, где $n_{ik} = |S_{ik}|$, а множества $\{\pi_{ik}\}$ представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщенной плотности $\eta_i(r)$ на i -й оси. Множества $p_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, \kappa_{i,\min}) \dots rb(r_k, \kappa_{i,\min})] | r_k \in \kappa_{i,\max}\}$, $k = 1..| \kappa_{i,\max}$

вычисляются с использованием функции выделения элемента множества κ , ближайшего к r слева, $lb(r, \kappa) = a \in \kappa, a < r | \forall b \in \kappa, b < r : r - b > r - a$, функции выделения элемента множества κ , ближайшего к r справа, $rb(r, \kappa) = a \in \kappa, a > r | \forall b \in \kappa, b > r : b - r > a - r$. Множества $\kappa_{i,\min}$ и $\kappa_{i,\max}$ вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$, $\kappa_{i,\min} = \{r \in \mathbb{R} | (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}$, а множества координат всех максимумов обобщенной плотности – как $\kappa_{i,\max} = \{r \in \mathbb{R} | (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}$.

На третьем шаге на основании множества $\{\tilde{S}_j\}$ находится множество $X_\alpha = \{\chi_j = |\tilde{S}_j| / N\}$, каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто j -я точка входит в пики плотности (и потенциально входит в сгущение). Строится упорядоченное множество \hat{X}_α , в котором точки α расположены по убыванию значений оценок $|\tilde{S}_j| / N$. Одновременно для каждой точки в списке \hat{X}_α определяется система β -окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ и находится соответствующее зерно – $\hat{O}_\beta(j, 0)$. Альтернативно возможно вычислить значения $V_\alpha = \{\frac{1}{N} \sum \lambda_i(j), i = 1..N\}$, где $\lambda_i(j)$ оценивает выполнимость условия вхождения j -й точки в максимум обобщенной плотности i -й оси, $\lambda_i(j) = (\exists r \in \kappa_{i,\max} | \sigma(|r - \rho_{ij}|) < 1)$ и провести упорядочение точек и зерен по списку \hat{V}_α . Далее, на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ строится дерево возможных (ξ, γ) -разбиений точек α и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных (ξ, γ) -разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работе О.А. Громовой и соавт. [36].

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 конфигураций на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы D -расстояний точек ρ -сети до остальных точек X . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация (D, 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, содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведения исследования были собраны значения 18 показателей состояния здоровья для каждого из участников. Был проведен анализ статистической значимости всех попарных взаимодействий исследуемых показателей. В результате проведенного анализа были установлены достоверные региональные различия в обеспеченности и компенсации дефицита витамина D на момент начала исследования (день 0) и факторы, ассоциированные с обеспеченностью витамином D на день 0. Проведен анализ факторов, ассоциированных с приоро-

Таблица 1. Результаты анализа региональных различий между пациентами в обеспеченности и в режиме компенсации дефицита витамина D (города расположены в алфавитном порядке)

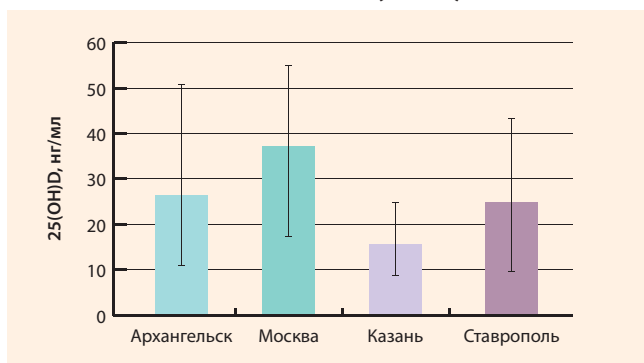
Показатель	Значения	P
25(OH)D, день 0	Архангельск: 31,74 ± 18,55 Казань: 15,11 ± 9,61 Москва: 36,66 ± 15,74 Ставрополь: 26,92 ± 14,44	0,0016
Вес ребенка на момент назначения витамина D, кг	Архангельск: 11,2 ± 2,5 Казань: 10,2 ± 3,6 Москва: 9,7 ± 2,8 Ставрополь: 10,3 ± 4,4	0,0152
Кумулятивная доза витамина D, МЕ	Архангельск: 134 408 ± 67 299 Казань: 109 096 ± 37 277 Москва: 62 887 ± 39 945 Ставрополь: 80 379 ± 58 576	0,0193
Интервал 25(OH)D в конце исследования (1 – менее 10, 2 – 10–20, 3 – 20–30, 4 – более 30)	Архангельск: 3,77 ± 0,606 Казань: 3,28 ± 0,975 Москва: 3,79 ± 0,662 Ставрополь: 3,82 ± 0,520	0,0302
Дотации (получал ли витамин D ко дню 0), МЕ/сут	Архангельск: 894,0 ± 632,6 Казань: 105,8 ± 204,2 Москва: 499,0 ± 485,5 Ставрополь: 270,7 ± 371,0	0,0571

стом уровней 25(OH)D в ходе приема препарата Аквадетрим, установлены предикторы отклика пациента и проведен анализ установленных предикторов.

Установлены достоверные различия между регионами в подходах к обеспеченности и к компенсации дефицита витамина D на день 0 в значениях уровней 25(OH)D на день 0, в весе детей, кумулятивной дозе витамина D, дотациях витамина D на день 0 и интервале значений 25(OH)D в конце исследования (табл. 1).

Очевидно, что Архангельск расположен значительно севернее, чем Москва, Казань и тем более Ставрополь. Тем не менее обеспеченность детей витамином D в более северных регионах была существенно выше (Архангельск: 31,74 ± 18,55 нг/мл), чем в более южных (Казань: 15,11 ± 9,60 нг/мл, Ставрополь: 26,92 ± 14,44 нг/мл, $p = 0,0016$), а

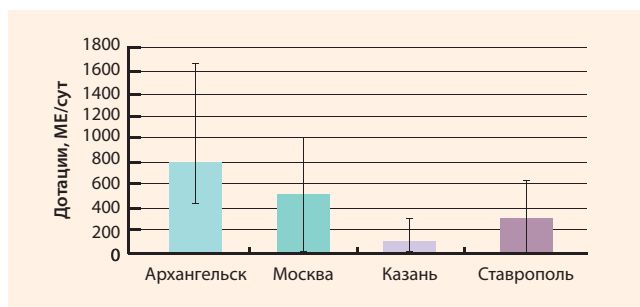
Рисунок 2. Региональные различия в уровнях 25(OH)D на момент начала исследования (день 0)



в Москве она была максимальной из всех анализируемых городов (36,66 ± 15,74 нг/мл), что было обусловлено контингентом детей из более обеспеченных семей, обслуживаемых в крупном медицинском центре (рис. 2).

Очевидно, что региональные различия в уровнях кальцидиола обусловлены отнюдь не интенсивностью инсоляции, а другими факторами, наиболее значимым из которых являлось наличие адекватной дотации витамина D на момент начала исследования. Так, среднесуточная доза витамина D была достоверно ($P = 0,057$) выше в Архангельске (894,0 ± 632,6 МЕ/сут) и в Москве (499,0 ± 485,5 МЕ/сут) по сравнению со Ставрополем (270,7 ± 371,0 МЕ/сут) и с Казанью (105,8 ± 204,2 МЕ/сут) (рис. 3). Например, в Архангельске практически каждый ребенок получал дотации витамина D, что существенно снижало риск недостаточности витамина D ($OR = 0,15$, 95% ДИ 0,09–0,26, $P = 5,7 \times 10^{-14}$).

Рисунок 3. Региональные различия в дотациях витамина D на момент начала исследования



Анализ объединенной выборки, включившей данные по пациентам из всех четырех регионов России, позволил установить достоверную корреляцию между уровнем дотации (МЕ/сут) и уровнями 25(OH)D на момент начала исследования ($r^2 = 0,305$, $r = 0,55$, $P < 0,01$). Так, для увеличения уровня 25(OH)D на каждый +1 нг/мл необходима дополнительная дотация витамина D в количестве $1/0,017 = 59$ МЕ/сут. Соответственно, например, в Казани, где средние уровни 25(OH)D составили $15,0 \pm 9,6$ нг/мл, для достижения нижнего порога нормы (30 нг/мл) каждому ребенку потребуются в среднем дополнительные дотации витамина D в количестве $15 \cdot 59 = 885$ МЕ/сут (рис. 4).

Более высоким дотациям витамина D на момент начала исследования соответствовало более высокое среднее значение интервала 25(OH)D в конце исследования (1 – менее 10 нг/мл, 2 – 10–20 нг/мл, 3 – 20–30 нг/мл, 4 – более 30 нг/мл). Так, в Архангельске ($3,77 \pm 0,61$) и в Москве ($3,79 \pm 0,66$) значения были достоверно выше, чем в Казани ($3,28 \pm 0,98$, $P = 0,0302$).

Шансы сохранения в конце исследования недостаточности витамина D (т. е. значения интервала 25(OH)D менее 4) в Архангельске, Москве или Ставрополе были достоверно ниже ($OR = 0,19$, 95% ДИ 0,11–0,32, $P = 7,9 \times 10^{-12}$). Очевидно, что этот факт убедительно демонстрирует необходимость долговременной профи-

лактики дефицита витамина D (по меньшей мере несколько месяцев) адекватными дозами витамина D (1000–2000 МЕ/сут).

Результаты настоящего исследования показывают, что профилактику недостаточности витамина D следует проводить непрерывно, как в течение первых трех лет жизни, так и в последующем. Анализ полученных данных показал, что уровни 25(OH)D, определенные на день 0, резко падают от подгруппы пациентов первого года жизни к подгруппе пациентов третьего года жизни (1-й год: $31,1 \pm 22,1$ нг/мл, 2-й: $28,9 \pm 15,7$ нг/мл, 3-й: $19,5 \pm 10,6$ нг/мл, $P = 0,052$). Единственным достоверным фактором, объясняющим данное наблюдение, является падение уровней дотаций витамина D (1-й год: 469 ± 553 МЕ/сут, 2-й: 565 ± 551 МЕ/сут, 3-й: 185 ± 412 МЕ/сут, $P = 0,057$).

Иначе говоря, к третьему году жизни вполне традиционно считается, что риск рахита минимален, врачи, как правило, не назначают препараты витамина D, но даже если холекальциферол и назначается, родители пациентов не дают детям препараты витамина D. В результате обеспеченность детей витамином D резко падает (в среднем на -10 нг/мл), так что риск недостаточности витамина D возрастает в 6 раз ($OR = 6,3$, 95% ДИ 3,8–10,7, $P = 2,03 \times 10^{-14}$).

Помимо региона, возраста и объема дотации витамином D, на обеспеченность витамином D на момент начала исследования существенное воздействие оказывает грудное вскармливание ребенка. Так, при отсутствии грудного вскармливания в анамнезе (60% пациентов) уровни 25(OH)D на день 0 составляли $22,6 \pm 12,8$ нг/мл, а при грудном вскармливании были достоверно выше (32 ± 20 нг/мл, $P = 0,0503$).

В соответствии с показаниями пациентов врачами были назначены персонализированные режимы и длительность приема витамина D. Одним из основных показателей к назначению более высоких доз витамина D являлись низкие значения уровней 25(OH)D на день 0, так что между назначенной дозой витамина D и уровнями 25(OH)D на день 0 существует достоверная корреляция ($r^2 = 0,56$, $r = 0,75$, $P = 0,0102$) (рис. 5).

В среднем по общероссийской выборке пациентам с уровнями 25(OH)D в диапазоне 20–30 нг/мл было назна-

Рисунок 4. Корреляция между уровнем дотации (МЕ/сут) и уровнями 25(OH)D на момент начала исследования (день 0). Объединены данные по 4 исследовательским центрам

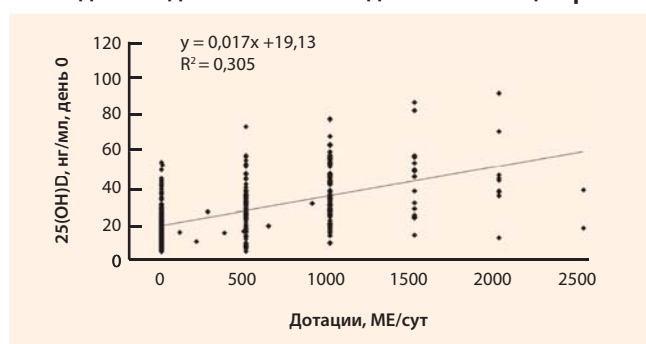
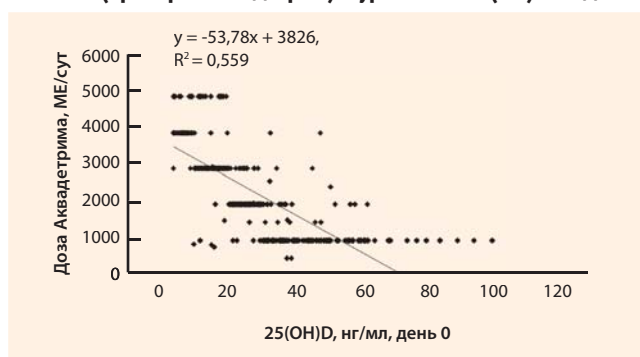


Рисунок 5. Корреляция между назначенной дозой витамина D (препарат Аквадетрим) и уровнями 25(OH)D на день 0



чено 2000 МЕ/сут, а пациентам с уровнями 25(OH)D в диапазоне 11–20 нг/мл – 3000 МЕ/сут.

Межрегиональные различия в назначенных дозах витамина D были пропорциональны исходным уровням 25(OH)D и поэтому существенно отличались для различных регионов (Архангельск – $2\ 646 \pm 1\ 541$ МЕ/сут, Москва – $1\ 559 \pm 817$ МЕ/сут, Казань – $3\ 049 \pm 900$ МЕ/сут, Ставрополь – $2\ 040 \pm 891$ МЕ/сут).

В среднем по объединенной выборке пациентов в результате приема витамина D в дозах $2\ 411 \pm 1\ 217$ МЕ/сут в течение 48 ± 39 суток уровни 25(OH)D достоверно увеличились: от $26,7 \pm 17,0$ до $48,2 \pm 23,5$ нг/мл ($+21,5 \pm 27,5$ нг/мл, $P = 1,07 \times 10^{-24}$). С приростом уровней 25(OH)D в ходе приема препарата Аквадетрим ($\Delta 25(OH)D$) были ассоциированы такие показатели, как пол, уровни 25(OH)D на день 0, регион и др. (табл. 2).

Взаимодействия между приростом уровней 25(OH)D и другими показателями были исследованы с использованием 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.

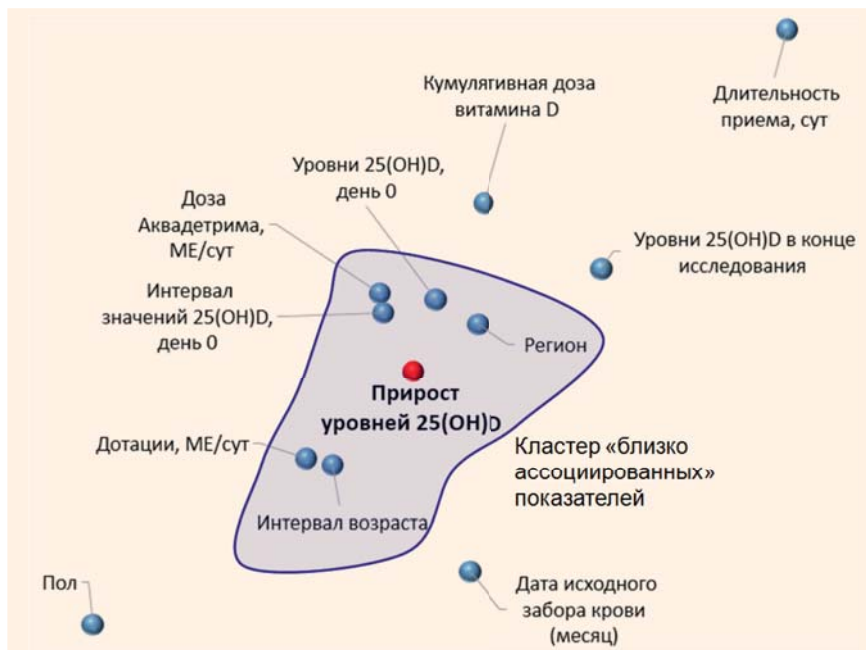
Анализ метрической карты исследования позволяет сделать дополнительные выводы о свойствах «сильно взаимодействующих» показателей состояния пациентов. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров (рис. 6).

Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие единственного сгущения (кластера) взаимодействий между параметрами исследования, в центре которого располагается показатель «прирост уровней 25(OH)D ($\Delta 25(OH)D$)». В данный кластер («сгущение») входят такие показатели, как интервал значений 25(OH)D на день 0, регион, суточная доза Аквадетрима, МЕ, возрастной интервал на день 0 (1-й, 2-й, 3-й годы жизни), дотации витамина D на день 0, уровни 25(OH)D на день 0, нг/мл. Присутствие этих показателей в одном кластере с показателем «прирост уровней 25(OH)D» позволяет предположить, что они являются наиболее

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с приростом уровня 25(OH)D в ходе приема препарата Аквадетрим (факторы упорядочены по возрастанию значения P)

Фактор	Значения прироста 25(OH)D по подгруппам	P
Пол	М: 20,78 ± 27,75, Ж: 23,06 ± 25,77	10 ⁻²⁹
Интервал значений 25(OH)D на день 0 (1 – менее 10, 2 – 10–20, 3 – 20–30, 4 – более 30)	1: 49,1 ± 0,0 2: 28,17 ± 35,24 3: 21,34 ± 32,1 4: 2,577 ± 19,33	3,3 × 10 ⁻⁷
Регион	Архангельск: 17,15 ± 27,69 Казань: 21,43 ± 23,7 Москва: 15,07 ± 30,97 Ставрополь: 26,6 ± 30,6	0,0178
Суточная доза Аквадетрима, МЕ/сут	1000: 0,14 ± 18,1, 2000: 23,5 ± 23,8 3000: 23,47 ± 37,3, 4000: 47,2 ± 12,4 5000: 53,96 ± 11,0	0,0189
Месяц забора крови, день 0	январь: 36,38 ± 30,8, февраль: 10,08 ± 53,4 март: 12,6 ± 21,4, апрель: 0,6709 ± 31,0 май: -5,277 ± 48,99, июнь: 1,13 ± 31,6 ноябрь: 52,5 ± 0,0, декабрь: 23,65 ± 27,5	0,0198
Возрастной интервал – 1 (первый, второй, третий годы жизни)	первый год: 25,8 ± 38,2 второй год: 15,43 ± 25,1 третий год: 25,25 ± 23,2	0,0214
Дотации витамина D на день 0, МЕ/сут	0: 29,64 ± 21,05, 1000: 13,21 ± 30,74 1500: -3,876 ± 28,94, 2000: -19,28 ± 30,6	0,0349
Уровни 25(OH)D на день 0, нг/мл	<7,4: 41,9 ± 10,0, <12,0: 40,9 ± 32,9 <16,0: 7,3 ± 54,6, <20,0: 14,6 ± 49,4 <24,0: 22,0 ± 49, <27,0: 11,0 ± 45, <32,0: 51,0 ± 39,4, <39,0: 8,5 ± 22,7 <50,9: -2,7 ± 20,3, <96,5: -6,0 ± 22,1	0,0369
Кумулятивная доза витамина D, МЕ	<34 000: 1,4 ± 21,8, <43 000: 0,5 ± 23 <61 000: 16,1 ± 32,2, <70 000: 12,0 ± 42,9 <90 000: 10,5 ± 57, <150 000: -3,1 ± 71,5 <177 000: 25,0 ± 32,0, <382 500: 7,1 ± 25,0	0,0379

Рисунок 6. Метрическая карта исследования, на которой показан кластер показателей, «близко ассоциированных» с приростом уровней кальцидиола (Δ25(OH)D)



значимыми предикторами прироста уровней 25(OH)D, т. е. отклика пациента на курсовой прием препарата Аквадетрим. Рассмотрим взаимодействия этих показателей с Δ25(OH)D более подробно.

Наибольшие значения Δ25(OH)D наблюдались в Ставрополе (26,6 ± 30,6 нг/мл) и Казани (21,43 ± 23,7 нг/мл) – в регионах с исходно более низкой исходной обеспеченностью детей витамином D. Динамика уровня 25(OH)D в регионах, где выше исходные показатели кальцидиола, менее выражена, в частности в Архангельске (17,15 ± 27,69 нг/мл) и Москве (15,07 ± 30,97 нг/мл, *рис. 7*).

Зависимость Δ25(OH)D от возрастного интервала ребенка на день 0 (первый, второй, третий годы жизни) имела U-образный характер с минимальным приростом Δ25(OH)D на втором году жизни (1-й год: 25,8 ± 38,2 нг/мл, 2-й: 15,43 ± 25,1 нг/мл, 3-й: 25,25 ± 23,2 нг/мл, P = 0,0214) (*рис. 8*). Этот факт вполне объясним и соответствует выявленному нами выше достаточно резкому падению исходного уровня кальцидиола от подгруппы пациентов 1-го года жизни к подгруппе пациентов 3-го года жизни (P = 0,052), связанному со снижением доли детей, получающих на втором-третьем году жизни витамин D (P = 0,057). Закономерно, что при более низкой исходной обеспеченности прирост Δ25(OH)D на фоне назначения холекальциферола в лечебных дозах будет существенно выше.

Была установлена слабая, но достоверная обратная корреляция между Δ25(OH)D и величиной дотации витамина D ко дню 0 (P = 0,0349). Парадоксально, но факт: при отсутствии дотаций значение Δ25(OH)D составило 29,64 ± 21, в то время как при дотациях выше 1500 МЕ/сут значения Δ25(OH)D были отрицательными (*рис. 9*).

Парадоксальность установленной корреляции между Δ25(OH)D и величиной дотации витамина D на день 0 заключается именно в отрицательных значениях Δ25(OH)D. В норме при более высокой исходной обеспеченности прирост Δ25(OH)D есте-

Рисунок 7. Прирост уровней 25(OH)D по регионам

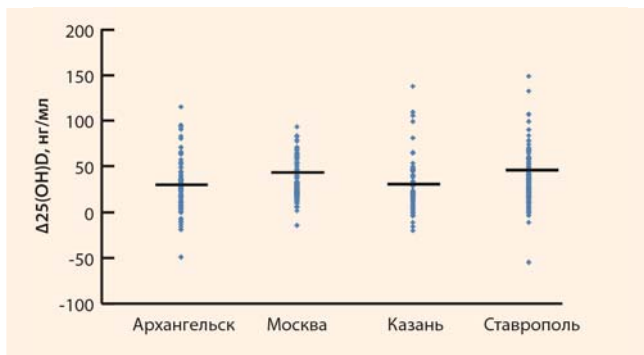


Рисунок 8. Приросты Δ25(OH)D для различных возрастных интервалов

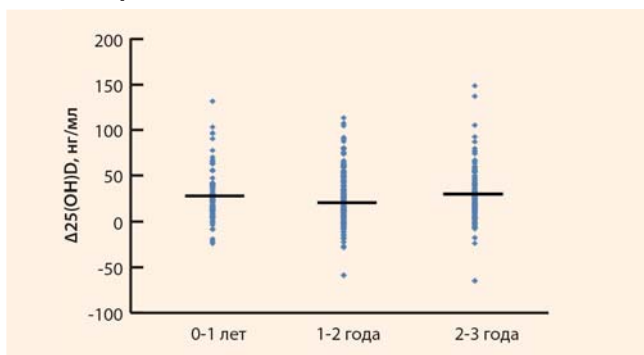
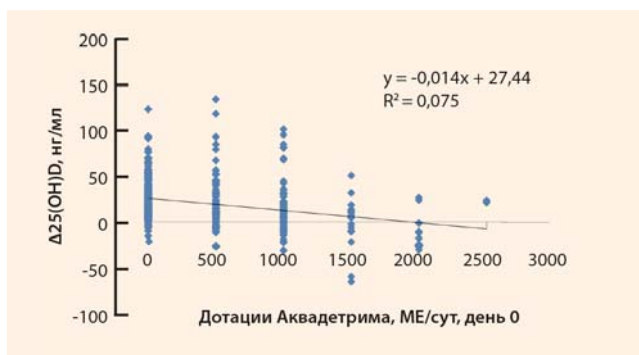


Рисунок 9. Корреляция между Δ25(OH)D и величиной дотации витамина D ко дню 0



ственным образом будет несколько меньше, но способен иметь положительный знак. При приеме достаточных доз витамина D прирост уровней 25(OH)D в принципе не может принимать отрицательные значения.

Опросы отдельных участников исследования показали, что возможным объяснением существования парадоксальной корреляции «Δ25(OH)D – дотации на день 0» является снижение комплаентности пациентов вследствие психологических причин, которые условно можно охарактеризовать как головокружение от успехов (со стороны родителей). Дело в том, что 88% пациентов с отрицательными Δ25(OH)D характеризовались уровнями 25(OH)D > 30 нг/мл в начале исследования, так что среднее значение

АкваДетрим®

ПЕРВЫЙ В РОССИИ ВОДНЫЙ РАСТВОР ВИТАМИНА D₃¹

Водный раствор вит. D₃ всасывается в ЖКТ независимо от степени его зрелости и сопутствующей патологии



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

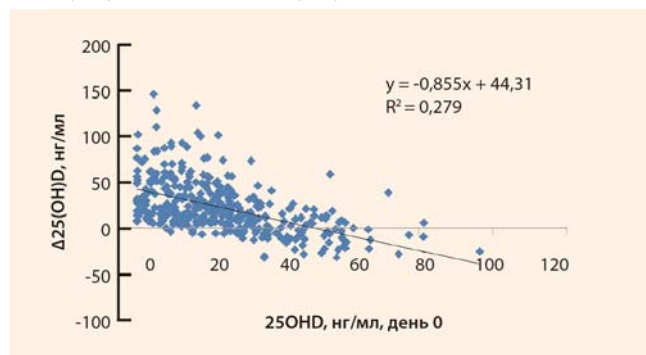
¹ <http://gids.rosminzdrav.ru>

² Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим®

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

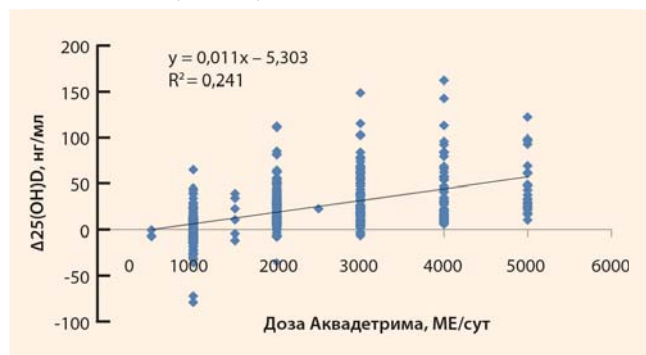
25(OH)D на день 0 в этой подгруппе пациентов составило $47,8 \pm 17,3$ нг/мл. В то же время в подгруппе пациентов с $\Delta 25(\text{OH})\text{D} > 0$ исходные уровни 25(OH)D были существенно ниже ($22,4 \pm 13,4$ нг/мл, $P < 10^{-25}$). По всей видимости, исходно высокие уровни 25(OH)D у ряда детей стимулировали их родителей фактически пренебрегать приемом препарата Аквадетрим в ходе проведения настоящего исследования. Данный вывод отчасти подтверждается существованием отрицательных значений $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ в достоверной обратной корреляции ($P = 0,0369$) между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и уровнями 25(OH)D на день 0 (рис. 10).

Рисунок 10. Обратная корреляция между приростом $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и уровнями 25(OH)D на день 0



Анализ предикторов прироста уровня 25(OH)D на фоне приема холекальциферола показал, что наиболее значимым фактором прироста являлась доза Аквадетрима. Установлена выраженная положительная корреляция между дозировкой Аквадетрима и значением $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ ($r^2 = 0,24$, $r = 0,49$, $P = 0,0189$, рис. 11).

Рисунок 11. Корреляция между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и дозой Аквадетрима (МЕ/сут)



Дозе в 1000 МЕ/сут соответствовал средний прирост уровня 25(OH)D в $0,14 \pm 18,09$ нг/мл, а для дозы 2000 МЕ/сут среднее значение $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ составило $23,5 \pm 23,8$ нг/мл. Таким образом, повышению дозы витамина D на 1 МЕ/сут соответствовал прирост $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ в 0,011 нг/мл, т.е. уровни 25(OH)D повышались на 1 нг/мл при увеличении дозы витамина D на каждые 90 МЕ/сут.

Проведенный анализ позволил разработать формулу для прогнозирования отклика пациента ($\Delta 25(\text{OH})\text{D}$), в которой $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ является функцией от дотаций D на день 0, уровней 25OHD на день 0 и дозы Аквадетрима.

Подчеркнем, что полученная формула отклика пациента (« $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$, теор.») = $22,5 - 0,007 \times$ «Дотации D, день 0» - $0,41 \times$ «25OHD, день 0» + $0,005 \times$ «Доза Аквадетрима») учитывает реалии настоящего исследования, в т.ч. найденные нами парадоксальные обратные корреляции между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и дотациями витамина D (слагаемое $-0,007 \times$ «Дотации D, день 0»), а также между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и уровнями 25OHD на день 0 (слагаемое $-0,41 \times$ «25OHD, день 0»).

Аккуратность прогнозирования знака $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$, т.е. различия пациентов-респондеров от пациентов-нореспондеров, была весьма высокой и составила 87%. Корреляция между экспериментальными и рассчитанными значениями $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ была достаточно выражена и статистически достоверна ($r = 0,53$, $p < 0,001$) (рис. 12).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

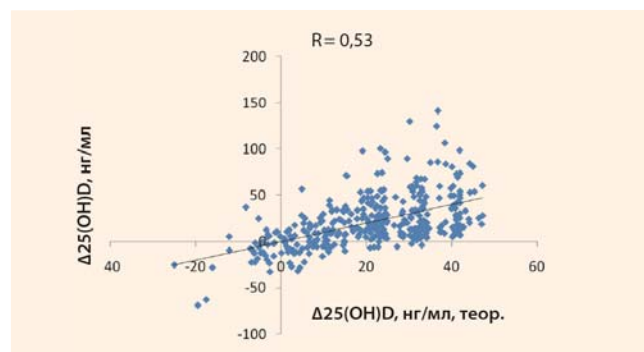
В результате обследования 360 детей из четырех регионов России (Москва, Астрахань, Ставрополь, Казань) установлены достоверные региональные различия в обеспеченности и компенсации дефицита витамина D на момент начала исследования (день 0) и факторы, ассоциированные с исходным уровнем витамина D.

Установленные межрегиональные различия в обеспеченности витамином D обусловлены вовсе не инсоляцией, а прежде всего фактом назначения и дозой витамина D к моменту начала исследования. Независимо от региона проживания, дотация холекальциферола (в среднем $894 \pm 632,6$ МЕ/сут) существенно снижала риск недостаточности витамина D ($OR = 0,15$, 95% ДИ $0,09 - 0,26$, $P = 5,7 \times 10^{-14}$).

Проведен также детальный анализ факторов, ассоциированных с приростом уровней 25(OH)D в ходе приема

Рисунок 12. Корреляция между экспериментально определенными значениями $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и «теоретическими» значениями, рассчитанными по формуле

$$\text{«}\Delta 25(\text{OH})\text{D, теор.}\text{»} = 22,5 - 0,007 \times \text{«Дотации D, день 0}\text{»} - 0,41 \times \text{«25OHD, день 0}\text{»} + 0,005 \times \text{«Доза Аквадетрима}\text{»}$$



препарата Аквадетрим, установлены предикторы отклика пациента. Важнейшим прогностическим фактором, определяющим отклик пациента на курсовой прием холекальциферола, является доза витамина D: уровни 25(OH)D повышались на 1 нг/мл при увеличении дозы витамина D на каждые 90 МЕ/сут. При компенсации дефицита витамина D препарат Аквадетрим продемонстрировал высокую эффективность

Таким образом, результаты исследования РОДНИЧОК-2 не только подтверждают ранее выявленные возрастные закономерности, но и убедительно демонстрируют необходимость проведения круглогодичной долговременной профилактики дефицита витамина D (по меньшей мере

несколько месяцев) адекватными дозами витамина D (1000–2000 МЕ/сут).

Очевидно, что важнейшим фактором, который в соответствии с аналогичными закономерностями, существующими уже к настоящему времени в мире, должен измениться в сознании как российского врачебного профессионального сообщества, так и в широких кругах населения, является переход от концепции профилактики рахита в младенческом возрасте к решению существенно более широкой и важной проблемы – профилактике гиповитаминоза D, требующей пожизненного назначения препаратов холекальциферола в адекватных дозах начиная с раннего возраста.



ЛИТЕРАТУРА

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(3): 266–281.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.*, 2013, 64(4): 319–327.
- Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А. [и др.]. Статус витамина D у детей юга России в осенне-зимнем периоде года. *Медицинский совет*, 2015, 14: 14–19.
- Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита. *Вестник современной клинической медицины*, 2016, 9(2): 61–64.
- Малявская С.И., Захарова И.Н., Кострова Г.Н. [и др.]. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(6): 681–685.
- Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*, 2009, 54(1): 15–21. doi: 10.1159/000199454. Epub 2009 Feb 5.
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM. MLM Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*, 2009, 124: 362–370.
- Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*, 2007, 46: 42–44.
- 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. Журнал имени Г.Н. Сперанского*, 2014, 93(2): 75–80.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. [и др.]. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*, 2016, 95(6): 62–70.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. [и др.]. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016, 61(6): 68–76.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Громова О.А. [и др.]. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 4: 86–93.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 576.
- Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2012, 5: 95–105.
- Grant WB. The role of vitamin D supplements in treating health condition and diseases common among those with intellectual and/or developmental disabilities. *Standarty Medyczne pediatria*, 2015, 12(5): 775–780.
- Takacs I, Benko I, Toldy E. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. *Orv Hetil.*, 2012, 153: 5–26.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противоифекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*, 2014, 12(4): 65–74.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М., Васильева Э.Н. Роль витамина D в системе «мать – плацента – плод». *Практическая медицина*, 2016, 1(93): 26–31.
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129–37.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M et al. Global Rickets Consensus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 February, 101(2): 394–415.
- IOM (Institute of Medicine): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- Pludowski P, Holick M, Grant WB et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Ster. Biochem. Mol. Biol.*, 2017. Published February 12.
- Захарова И.Н., Гасилина Е.С., Тютюник Л.П. Обеспеченность детей витаминами-микроэлементами в осенне-зимний период. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2015, 3: 5–7.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение «доза – эффект». *Вопросы детской диетологии*, 2009, 7(5): 6–14.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(1): 38–47.
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(5): 562–572.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 84(1): 18–28.
- German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*, 2012, 60: 214–246.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney DA, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society: evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 1911–1930.
- Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирова И.С., Торшин И.Ю., Громова О.А. 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.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О. [и др.]. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 94(6): 68–78.
- Колмогоров А.Н. Избранные труды. Теория вероятностей и математическая статистика. М., 1986.
- Смирнов Н.В. Приближение законов распределения случайных величин по эмпирическим данным. *Успехи математических наук*, 1944, 10: 179–206.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2016, 26(2): 274–284.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2015, 25(4): 577–579.
- 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.