

Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,3}, Захарова И.Н.⁴, Малявская С.И.³, Егорова Е.Ю.², Лиманова О.А.², Семёнов В.А.⁵

¹ — ФГУ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва

² — ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново

³ — ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

⁴ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

⁵ — ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово

Абстракт. Представлены результаты анализа когорты детей и подростков от 7 до 16 лет из центрального и северо-западного регионов России, стоящих на диспансерном учёте ($n=250$). Обеспечены витамином D ($25(\text{OH})\text{D}>30$ нг/мл) не более 6% участников. Диагноз E55 «Недостаточность витамина D» коморбиден с диагнозами бронхиальная астма ($p=0,003856$), заложенность носа ($p=0,003016$), свистящее дыхание ($p=0,000133$), сезонные аллергические риниты ($p<0,00001$), сахарный диабет ($p<10^{-10}$), ожирение ($p<10^{-10}$), а также с повышенным риском травм голеностопного сустава и стопы ($p<10^{-10}$) и сколиоза ($p<10^{-10}$). Представлена схема расчёта дозы витамина D для детей школьного возраста.

Ключевые слова: уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови, кросс-секционные исследования, интеллектуальный анализ данных, дети и подростки

Vitamin D deficiency and comorbid conditions in children 7—16 years of age: intelligent data analysis

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,3}, Zakharova I.N.⁴, Malyavskaya S.I.³, Egorova E.Yu.², Limanova O.A.², Grishina T.R.¹, Semyonov V.A.⁵

¹ — Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center «Computer Science and Control», RAS

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk

⁴ — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁵ — Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Healthcare, Kemerovo

Abstract. The results of the analysis of the cohort of children and adolescents 7—16 years old from the central and northwestern regions of Russia ($n=250$) are presented. Levels $25(\text{OH})\text{D}>30$ ng/ml were observed no more than in 6% of participants. The diagnosis E55 «Vitamin D deficiency» was comorbid with diagnoses of bronchial asthma ($P=0.003856$), nasal congestion ($P=0.003016$), wheezing ($P=0.000133$), seasonal allergic rhinitis ($P<0.00001$), diabetes mellitus ($P<10^{-10}$), obesity ($P<10^{-10}$), as well as with an increased risk of ankle/foot injuries ($P<10^{-10}$) and scoliosis ($P<10^{-10}$). A age-dependent scheme for calculating the required dose of vitamin D is presented.

Keywords: $25(\text{OH})\text{D}$ in the blood, cross-sectional studies, data mining, children and adolescents

Автор, ответственный за переписку:

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России; адрес: 153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; тел.: +7 (4932) 41-65-25; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Введение

На способность витамина D снижать общую (в том числе инфекционную) заболеваемость одними из первых обратили внимание врачи-педиатры. Ещё в 1960 годах советскими исследователями было отмечено, что назначение витамина D детям раннего возраста (1 мес — 3 года), страдающим рахитом, снижало риск заболеваемости и смертности от бронхопневмонии [1]. Однако ассоциации между недостаточностью витамина D и заболеваемостью детей более старшего возраста остаются малоизученными.

Между тем, низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является универсальным фактором риска различных заболеваний и у детей, и у взрослых. Следует особо отметить влияние недостаточности витамина D на липидный состав крови, артериальное давление, когнитивную функцию [2] и риск развития инфекционных и опухолевых заболеваний [3], ожирения, туберкулёза [4] и ОРЗ [5]. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для профилактики и лечения туберкулёза, хронического бронхита, профилактики инфекций дыхательных путей, в т. ч. вызванных респираторно-синцитиальным вирусом RSV и вирусом гриппа А [6].

Определение концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови — важный биохимический показатель, отражающий обеспеченность пациента витамином D. Основной причиной дефицита витамина D является дефицит витамина в рационе питания и нарушение всасывания (вследствие мальабсорбции, воспалительных заболеваний кишечника, резекции кишечника, дискинезии желчевыводящих путей, перегруженности рациона насыщенными жирами и др.).

Недостаточность витамина D (уровни 25(OH)D менее 20—30 нг/мл) широко распространена во всём мире, в т. ч. в странах западной Европы. Например, недавнее исследование когорты из 1 006 подростков 12—17 лет показало низкую обеспеченность витамином в 9 странах ЕС. В этом исследовании статус витамина D оценивался как оптимальный (уровни 25-гидроксивитамина D более 30 нг/мл), недостаточный (20—30 нг/мл), дефицитный (10—20 нг/мл) и как тяжёлый дефицит (менее 10 нг/мл). Среднее значение уровней 25-гидроксивитамина D в когорте составило 22,8 нг/мл, причём 80% обследованных характеризовались субоптимальными уровнями (39% — недостаточный, 27% — дефицит, 15% — тяжёлый дефицит) [7]. Таким образом, исследование показало достаточно удручающее положение с обеспеченностью витамином D у подростков живущих, казалось бы, в таких «хорошо обеспеченных» странах как страны — представители ЕС.

Многоцентровое исследование «Родничок» (n=1230), проведённое 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(OH)D < 20 нг/мл) встречался у 35,2% детей до 6 мес, у 20,4% детей до 1 года, у 45,1% детей в возрасте 2 года и у 62,1% детей в возрасте 3 года [8].

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 16 лет, у которых при обследовании было проведено определение уровней 25(OH)D в сыворотке крови.

Для анализа комплексных взаимодействий в достаточно сложных данных (тысячи пациентов, тысячи показателей для каждого пациента) были использованы современные методы интеллектуального анализа данных, основанные на теории классификации значений признаков [9—12]. Использование именно этих новейших методов анализа данных связано с тем, что обычные статистические модели, повсеместно используемые для анализа биомедицинских данных, не позволяют проводить исчерпывающего анализа взаимосвязей в больших массивах разнородных признаков описаний (тысячи биомедицинских показателей для пациентов) и большого числа объектов (описания тысяч пациентов).

Материалы и методы

База данных. ИМБД — база данных Московского сотрудничающего центра международного Института микроэлементов при ЮНЕСКО. ИМБД содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ за последние 15 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 том числе глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), медицинский анамнез (в том числе эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), коморбидные диагнозы, приём фармакологических препаратов, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и по дневникам диеты.

Методика забора крови и определение уровней 25(ОН)D3

Кровь бралась натошак в стерильную пробирку Vacuette® с активатором свёртывания 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 ч с момента взятия крови проводилось центрифугирование при 1800 g, 10 мин при комнатной температуре. Во 2-ю пробирку отбиралось не менее 0,5 мл сыворотки. Для длительного хранения пробы замораживались при -20°C , без повторного замораживания. Уровни 25(ОН)D3 определялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на анализаторе Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH, Germany 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 (тяжёлый дефицит), $10\text{—}20$ нг/мл — дефицит, $20\text{—}29$ нг/мл — недостаточность.

Методы интеллектуального анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчёт 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 проводилось с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона—Манна—Уитни и теста Стьюдента. 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 показателей, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [11, 12].

Установление интервалов информативных значений численных показателей состояний пациентов. Диагностические критерии в медицине формируются как совокупности логических правил «если... то...» и других, т. е. врачи-исследователи, как правило, сводят диагностические критерии к некоторой бинарной форме (например, «температура выше или равна 37°C » — «температура ниже 37°C », «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 показателей на интервалы информативных значений (т. н. факторизация).

Таким образом, после сбора данных исследования каждый пациент характеризуется набором описаний — клиническими симптомами, демографическими, 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; $\mathbf{r}_\lambda = (r_{\lambda 1}, r_{\lambda 2}, \dots, r_{\lambda m})$ — λ -й вектор размерности факторизации, $\lambda=1..L$ и X_λ — λ -ая факторизованная таблица бинарных описаний. Факторизирующей функцией φ_λ назовём отображение $\varphi(\mathbf{r}_\lambda): X_\lambda = \varphi(\mathbf{r}_\lambda, T)$. 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 $\{\mathbf{r}_\lambda\}$, 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 $\mathbf{r}_\lambda$ задают число этих интервалов. При факторизации на основе установления интервалов типичных значений, функция $\varphi(\mathbf{r}_\lambda)$ определяется как композиция элементарных факторизирующих функций

$$\varphi(\mathbf{r}_\lambda) = \prod_{k=1}^m \varphi_\lambda(r_k),$$

причём каждая из элементарных функций $\varphi_\lambda(r_k)$ 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 вычислялось 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 близко лежащих точек) и, затем, по-

строение 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.

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 $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, определённая на всех парах точек из X .

Метрическим сгущением называется множество близких, в смысле заданной метрики, точек, образующих компактные области.

Полученные в работах [9, 10] 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 обобщённой плотности η , способом построения непрерывных представлений i -спектров $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$ (осуществляемым, причём, 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 -ой 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 обобщённой плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$. i -Спектром называется функция $\gamma_i(r)$, которой соответствует подстановка

$$\gamma_i = ((\rho_{ij1}, |\hat{O}_i(\alpha, \rho_{ij1})|/N), \rho_{ij1} \leq \rho_{ij2} \leq \dots \leq \rho_{ijN}),$$

где $\hat{O}_i(\alpha, x) = \{j \in \alpha \mid \rho_{ij} \leq x\}$ — замкнутая сферическая x -окрестность i -ой точки в α .

На втором шаге, для каждой точки находится соответствующее множество $\hat{S}_j$ — множество множеств S_{ik} , в которые входит j -ая точка α , $\hat{S}_j = \{S_{ik} \mid j \in S_{ik}\}$. Множества S_{ik} определяются как

$$S_{ik} = \{s_{ikm} = j \mid \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}, \text{ где } n_{ik} = |S_{ik}|, \text{ а множества } \{\pi_{ik}\} \text{ представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщённой плотности } \eta_i(r) \text{ на } i\text{-ой оси. Множества } p_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, \kappa_{i,\min}) \dots rb(r_k, \kappa_{i,\min})] \mid r_k \in \kappa_{i,\max}\}, k = 1..|\kappa_{i,\max}| \text{ вычисляются с использованием функ-}$$

ции выделения элемента множества κ , ближайшего к r слева,

$$lb(r, \kappa) = a \in \kappa, a < r \mid \forall b \in \kappa, b < r : r - b > r - a,$$

функции выделения элемента множества κ , ближайшего к r справа,

$$rb(r, \kappa) = a \in \kappa, a > r \mid \forall b \in \kappa, b > r : b - r > a - r.$$

Множества $\kappa_{i,\min}$ и $\kappa_{i,\max}$ вычисляются на основании определённых на первом этапе профилей обобщённой плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$,

$$\kappa_{i,\min} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}, \text{ а множество координат всех максимумов обобщённой плотности — как } \kappa_{i,\max} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}.$$

На третьем шаге, на основании множества $\{S_j\}$ находится множество $X_\alpha = \{\chi_j = |\hat{S}_j|/N\}$, каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто j -ая точка входит в пики плотности (и, потенциально, входит в сгущение). Строится упорядоченное множество $\hat{I}^-X_\alpha$, в котором точки α расположены по убыванию значений оценок $|\hat{S}_j|/N$. Одновременно, для каждой точки в списке $\hat{I}^-X_\alpha$ определяется система β -окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ и находится соответствующее зерно, $\hat{O}_\beta(j, 0)$. Альтернативно, возможно вычислить значения $B_\alpha = \{\frac{1}{N} \sum \lambda_i(j), i = 1..N\}$, где $\lambda_i(j)$ оценивает выполнимость условия вхождения j -ой точки в максимум обобщённой плотности i -ой оси, $\lambda_i(j) = (\exists r \in \kappa_{i,\max} \mid \sigma(|r - \rho_{ij}|) < 1)$ и провести упорядочение точек и зёрен по списку $\hat{I}^-B_\alpha$. Далее, на основании упорядоченного списка зёрен и окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ строится дерево возможных (ξ, γ) -разбиений [10] 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 работах [11, 12].

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 определённой ранее матрицы D расстояний точек ρ -сети то остальных точек. 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 обсуждение

Из массива данных, имеющихся в ИМБД, была выделена когорта из 250 детей и подростков в возрасте от 7 до 16 лет, которые стоят на диспансерном учёте в связи с различными хроническими заболеваниями и у

которых были измерены уровни 25-гидроксивитамина в сыворотке крови. Большинство обследованных (71%) проживали в городах центрального и северо-западного регионов России (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Иваново, Владимир, Кострома).

Установлено, что средние уровни 25-гидроксивитамина D в группе обследованных детей 7—16 лет ($n=250$) составили $17,2 \pm 8,9$ нг/мл. При этом не было обнаружено достоверных различий между различными возрастными группами детей. В соответствии с используемыми международными нормами диапазон нормы уровней 25-гидроксивитамина D составляет 30—80 нг/мл, уровни 20—30 нг/мл соответствуют умеренному дефициту, 10—20 нг/мл — выраженному дефициту, а уровни менее 10 нг/мл — тяжёлому дефициту. Таким образом, средние уровни гидроксивитамина D $17,2 \pm 8,9$ нг/мл уже указывают на существенное преобладание дефицита витамина D среди детей 7—16 лет.

Тяжёлый дефицит витамина D (<10 нг/мл) был установлен у 5% обследованных детей, выраженный дефицит — у 59% обследованных, умеренный дефицит (20—30 нг/мл) — у 30% обследованных. Таким образом, в когорте обследованных нами детей и подростков от 7 до 16 лет адекватно обеспечены витамином D не более 6% обследованных.

Далее представлены результаты анализа взаимодействий между уровнями витамина D в сыворотке 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.

Анализ результатов исследования методом метрических сгущений показал, что у детей 7—16 лет дефицит витамина D достоверно ассоциирован с бронхиальной астмой и с коморбидными ей патологическими состояниями (заложенность носа, свистящее дыхание, другие сезонные аллергические риниты), а также с нарушениями метаболизма (инсулиннезависимый сахарный диабет, ожирение), с повышенным риском травм голеностопного сустава и остеохондропатиями.

Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими показателями. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров. Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие двух сгущений (кластеров) взаимодействий между исследованными показателями (рис. 1).



Рис. 1. Сгущения (кластеры), установленные на метрической карте настоящего исследования, описывающие медико-биологические эффекты витамина D группы детей 7—16 лет ($n=250$)

Примечание: Точки на метрической карте отображают параметры, собранные в ходе исследования. Расстояния между точками отражают степень статистической значимости взаимодействия исследуемых показателями: чем ближе точки, тем сильнее ассоциация между соответствующими показателями

Анализ метрической карты исследования (см. рис. 1) показал, что в обследованной группе детей 7—16 лет с недостаточностью витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) были достоверно ассоциированы 11 диагнозов (табл. 1). Недостаточность витамина D достоверно ассоциирована с бронхиальной астмой и с коморбидными ей патологическими состояниями (длительно и часто болеющие, свистящее дыхание, другие сезонные аллергические риниты, табл. 2), с нарушениями метаболизма (инсулиннезависимый

Таблица 1

Частота встречаемости диагнозов, достоверно ассоциированных с недостаточностью витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) в группе детей 7—16 лет (n=250)

Диагноз	n	%
Часто и длительно болеющие ОРЗ	55	22
R09.81 Заложенность носа	23	9,2
J45 Астма (бронхиальная астма)	22	8,8
M41 Сколиоз	14	5,6
E66.9 Ожирение неуточненное	9	3,6
E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет	8	3,2
J30.2 Другие сезонные аллергические риниты	8	3,2
R06.2 Свистящее дыхание	6	2,4
E88.9 Нарушение обмена веществ неуточненное	6	2,4
X50.0XX Перенапряжение и резкие или повторяющиеся движения	4	1,6
S99.9 Травма голеностопного сустава и стопы неуточненная	3	1,2

сахарный диабет, ожирение), с повышенным риском травматизации (табл. 3).

Проведённый анализ позволил выявить кластер взаимодействий между недостаточностью витамина D и J45 бронхиальной астмой (ОР 10,33, 95% ДИ — 1,45—73,52, $p=0,003856$) и тяжестью протекания астмы по 4-балльной шкале (недостаточность витамина — $1,8 \pm 1,7$ балла, контроль — $0,7 \pm 0,6$ балла, $p=0,00014$). Также недостаточность витамина D была достоверно ассоциирована с более высоким риском состояний R09.81 Заложенность носа (ОР 10,77, 95% ДИ — 1,51—76,70, $p=0,003016$), R06.2 свистящее дыхание (ОР 21,43, 95% ДИ — 2,20—208,83, $p=0,000133$), J30.2 Другие сезонные аллергические риниты (ОР 30,42, 95% — ДИ 4,25—217,62, $p=6,3 \cdot 10^{-8}$), длительно и часто болеющий ОРЗ ($p=5,5 \cdot 10^{-10}$, рис. 2).

Очевидно, что весьма выраженная ассоциация недостаточности витамина D и бронхиальной астмы у детей связана также с ассоциациями между недостаточностью витамина D и приёмом фармакологических средств (β -адренергические бронходилататоры, $p=0,0099$, кортикостероидные спреи, $p=4,15 \cdot 10^{-10}$, интраназальные стероиды, $p=0,000152$). Также были установлены статистические ассоциации недостаточности витамина D с приёмом сальбутамола ($p=0,000078$), будесонида ($p=7,32 \cdot 10^{-19}$), монтелукаста ($p=3,91 \cdot 10^{-15}$) перорально; флутиказона ($p=0,000319$) и беклометазона ($p=9,52 \cdot 10^{-12}$) — интраназально.

Витамин D — важный фактор антибактериальной и противовирусной защиты. В литературе наиболее хорошо изучена роль витамина D в противотуберкулёзном иммунитете [4]. В нашем исследовании паци-

Таблица 2

Статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D, патологическими состояниями, коморбидными с бронхиальной астмой, и приёмом различных фармакологических препаратов

Показатель	P 0,003856	Норма 8,8%	Нед. D 50%	Риск	
				ОР	95% ДИ
J45 Астма (бронхиальная астма)				10,33	1,45—73,52
Балл тяжести астмы (0—4 балла)	0,00014	$0,7 \pm 0,6$	$1,8 \pm 1,7$	—	—
R09.81 Заложенность носа	0,003016	8,5%	42%	10,77	1,51—76,70
R06.2 Свистящее дыхание	0,000133	1,5%	20%	21,43	2,20—208,83
J30.2 Другие сезонные аллергические риниты	$6,36 \cdot 10^{-8}$	3,2%	57%	30,42	4,25—217,62
Длительно и часто болеющий ОРЗ	$5,5 \cdot 10^{-10}$	2,5%	46%	39,18	5,47—280,87
Сальбутамол	0,000078	5,4%	40%	17,41	2,44—124,16
Беклометазон интраназальный	$9,5 \cdot 10^{-12}$	0,5%	25%	62,98	6,30—629,27
Будесонид	$7,3 \cdot 10^{-19}$	0,3%	30%	106,82	10,42—1090
Флутиказон интраназальный	0,000319	1,7%	29%	19,29	1,98—187
Монтелукаст	$3,9 \cdot 10^{-15}$	1,6%	44%	61,37	8,52—442
β -адренергические бронходилататоры	0,0099	10,4%	39%	8,61	1,21—61,26
Кортикостероидные спреи	$4,2 \cdot 10^{-10}$	0,6%	27%	53,24	5,36—528,85
Интраназальные стероиды	0,000152	5,8%	43%	16,20	2,27—115,48

Примечание: «Нед. D» — недостаточность витамина D; «риск» — изменение риска патологического состояния при недостаточности витамина D; ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% достоверный интервал

ентов с туберкулёзом не наблюдалось. Однако были установлены ассоциации между сниженными уровнями 25(ОН)D в сыворотке крови и повышенной восприимчивостью у детей и подростков к стафилококкам. Сниженные уровни 25(ОН)D были ассоциированы с резистентностью стафилококков к антибиотикам (пациенты с резистентностью — $16,1 \pm 9,02$ нг/мл, контроль — $23,11 \pm 10,48$ нг/мл, $p=0,059$) и с наличием энтеротоксинов стафилококков в крови пациентов (пациенты с энтеротоксинами — $12,33 \pm 8,72$ нг/мл, контроль — $24,85 \pm 9,74$ нг/мл, $p=0,008$).

Установлены достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и метаболическими нарушениями у детей (табл. 3). Недостаточность витамина D соответствовала существенному повышению риска следующих диагнозов: E66.3 Ожирение ($p < 10^{-10}$, ОР — 92,53, 95% ДИ — 9,10—940), E88.9 Нарушение обмена веществ неуточнённое ($p < 10^{-10}$, ОР — 138,97, 95% ДИ — 13,30—1452). Существование выраженной ассоциации между недостаточностью витамина D и диагнозом E11 Инсулиннезависимый диабет ($p < 10^{-10}$ ОР — 47,70, 95% ДИ — 4,82—47,22)

Таблица 3

Статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и патологическими состояниями, связанными с нарушениями метаболизма

Показатель	P	Норма, %	Нед. D, %	Риск	
				ОР	95% ДИ
E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет	$< 10^{-10}$	0,7	27,0	47,70	4,82—472
E88.9 Нарушение обмена веществ неуточнённое	$< 10^{-10}$	0,2	26,0	138,97	13,30—1452
E66.9 Ожирение неуточнённое	$< 10^{-10}$	0,6	47,0	166,16	22,51—1226
E66.3 Ожирение	$< 10^{-10}$	0,4	23,0	92,53	9,10—940
Метформин	$< 10^{-10}$	0,1	29,0	278,27	24,57—3152
Антидиабетические препараты из группы бигуанидов	$< 10^{-10}$	0,2	21,0	173,79	16,29—1853
X50.0 Перенапряжение и резкие или повторяющиеся движения	$< 10^{-10}$	0,6	28,0	51,26	5,17—508
S99.9 Травма голеностопного сустава и стопы неуточнённая	$< 10^{-10}$	0,2	27,0	154,44	14,64—1628
M41 Сколиоз	$< 10^{-10}$	0,2	25,0	173,79	16,29—1853

Примечание: «Нед. D» — недостаточность витамина D; «риск» — изменение риска патологического состояния при недостаточности витамина D; ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% достоверный интервал

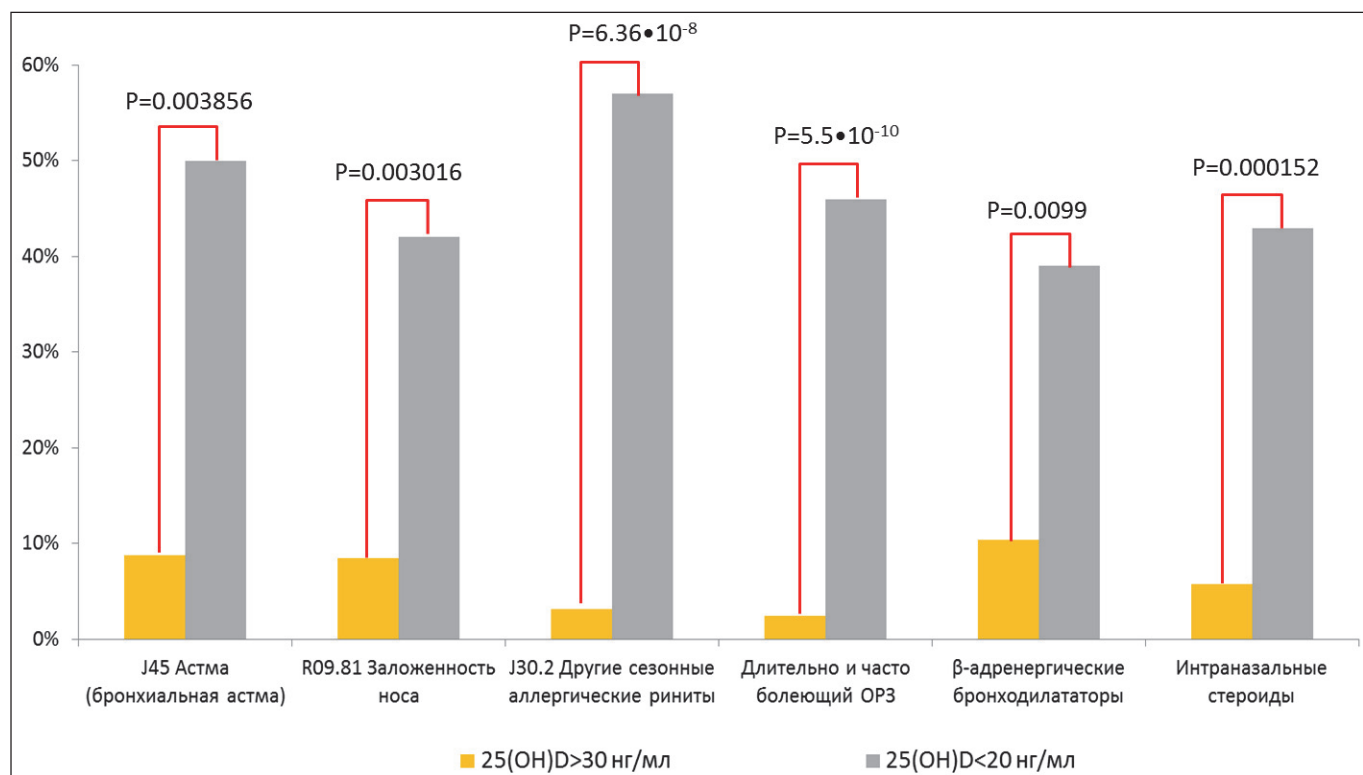


Рис. 2. Статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и патологическими состояниями, коморбидными с бронхиальной астмой

делает вполне очевидными ассоциации с приёмом метформина и других бигуанидов ($p < 10^{-10}$).

Количественный анализ уровней 25(ОН)D в сыворотке крови подтвердил описанные выше ассоциации между недостаточностью витамина D и ожирением и также указал на дозозависимый характер корреляций между уровнями 25(ОН)D и соответствующими антропометрическими показателями. Дозозависимый характер был особенно выражен в корреляции между уровнями 25(ОН)D и массой тела ($p = 0,05$).

Данные литературы подтверждают, что недостаточная обеспеченность детей витамином D действительно ассоциирована с ожирением, высоким ИМТ, инсулинорезистентностью и толерантностью к глюкозе. Адекватная обеспеченность витамином D улучшает метаболический контроль и соответствует снижению заболеваемости сахарным диабетом [2]. Заметим, что в кластер метаболических нарушений, ассоциированных с недостаточностью витамина D, также попали состояния, связанные с нарушениями метаболизма соединительной ткани. Витамин D является одним из важнейших нутрициальных и гормональных факторов, поддерживающих метаболизм соединительной ткани [2].

В настоящем исследовании недостаточность витамина D была достоверно ассоциирована с диагнозом S99.9 Травма голеностопного сустава и стопы неуточнённая ($p < 10^{-10}$, ОР — 154,44, 95% ДИ — 14,64—1628,89) и с диагнозом M41 Сколиоз ($p < 10^{-10}$, ОР — 173,79, 95% ДИ — 16,29—1853). Важно подчеркнуть, что ассоциация недостаточности витамина D с травматизацией голеностопного сустава включала и ассоциацию с показателем X50.0 Перенапряжение и резкие или повторяющиеся движения из раздела «Внешние причины заболеваемости» классификации МКБ-10 ($P < 10^{-10}$, ОР — 51,26, 95% ДИ — 5,17—508,53). Данное сочетание диагнозов показывает, что на фоне хронической недостаточности витамина D резко возрастает риск травматизации голеностопного сустава ребёнка при условии резких внешних нагрузок (например, занятий физической культурой).

Патологии соединительной ткани, которая является структурной основой всех систем организма, имеют непосредственное отношение к нагрузке детей различными сочетаниями коморбидных патологий. Очевидно, что нарушение метаболизма соединительной ткани, происходящее в результате недостаточности витамина D, имеет системный характер и одновременно затрагивает несколько систем органов. В настоящей работе были установлены статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и показателями коморбидности состояний (табл. 4).

Так, недостаточность витамина D достоверно ассоциирована с повышением числа визитов к врачу (недостаточность витамина D — $10,4 \pm 4,3$ визитов/год (как правило, по причине ОРЗ), контроль — $2,1 \pm 2,0$

визитов/год, $p < 10^{-10}$, рис. 3) и с более высоким числом коморбидных состояний, выявленных у одного и того же пациента (недостаточность витамина D — $4,0 \pm 3,0$ состояний, контроль — $1,2 \pm 1,0$ состояний, $p = 0,008$). С увеличением числа визитов к врачу и с более высокой «болезненностью» детей 7—16 лет были также ассоциированы более частое назначение ВМК (недостаточность витамина D — 75%, контроль — 1,4%, $p < 10^{-10}$), в т. ч. на основе холекальциферола (недостаточность витамина D — 25,0%, контроль — 0,3%, $p = 7,3 \cdot 10^{-19}$).

Следует отметить, что в комплексе ассоциаций между недостаточностью витамина D и показателями коморбидности состояний пациента имело значение именно число коморбидных состояний, а не какие-то конкретные сочетания диагнозов. Частота встречаемости пациентов с конкретными сочетаниями диагнозов (парных, тройных и др.) были крайне низки в исследованной выборке (не более 1% от всех обследованных детей). Иначе говоря, *недостаточность витамина D у детей и подростков была ассоциирована с более высокой суммарной нагрузкой коморбидными состояниями.*

О компенсации дефицита витамина D у детей

Результаты настоящего исследования показывают, что среди детей 7—16 лет не более чем 6% обеспечены витамином D (т. е. уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составляет 30 нг/мл или выше). При этом сниженная обеспеченность витамином D ассоциирована с обширным комплексом патологий, включая бронхиальную астму, аллергические риниты, сахарный диабет и др. Эти результаты указывают на насущную необходимость регулярного использования дотаций витамина D для детей 7—16 лет.

Имеющаяся доказательная база указывает на эффективность более высоких доз витамина D длительными курсами (для детей старше 1 года — не менее 800 МЕ/сут постоянно в течение года, без перерыва на летний период). Например, анализ результатов исследований по применению витамина D в терапии бронхиальной астмы, бронхообструкции, ОРВИ, отита, туберкулёза, атопического дерматита показал, что эффективной дозой витамина D для детей в возрасте 0—1 мес является 740 МЕ/сут, а с каждым годом жизни результативная дозировка повышается, в среднем, на +93 МЕ/сут [13]. При использовании таких дозировок витамина D не будет наблюдаться побочных эффектов, а заболеваемость детей будет снижаться [14].

Заключение и выводы

Адекватная обеспеченность витамином D принципиально важна для поддержания здоровья детей и подростков. В оценке ролей витамина D у детей школьного возраста на первый план выходит не

Таблица 4

Статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и показателями коморбидности состояний пациента

Показатель	P	Норма	Нед. D	Риск	
				ОР	95% ДИ
Число визитов к врачу за последний год	$<10^{-10}$	$2,1 \pm 2,0$	$10,4 \pm 4,3$	—	—
Число коморбидных состояний	0,00801	$1,2 \pm 1,0$	$4,0 \pm 3,0$	—	—
Назначен приём ВМК	$<10^{-10}$	1,4%	75,0%	209,49	21,48—2043,54
Назначен холекальциферол	$7,3 \cdot 10^{-19}$	0,3%	25,0%	106,82	10,42—1095,46

Примечание: «Нед. D» — недостаточность витамина D; «риск» — изменение риска патологического состояния при недостаточности витамина D; ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% достоверный интервал

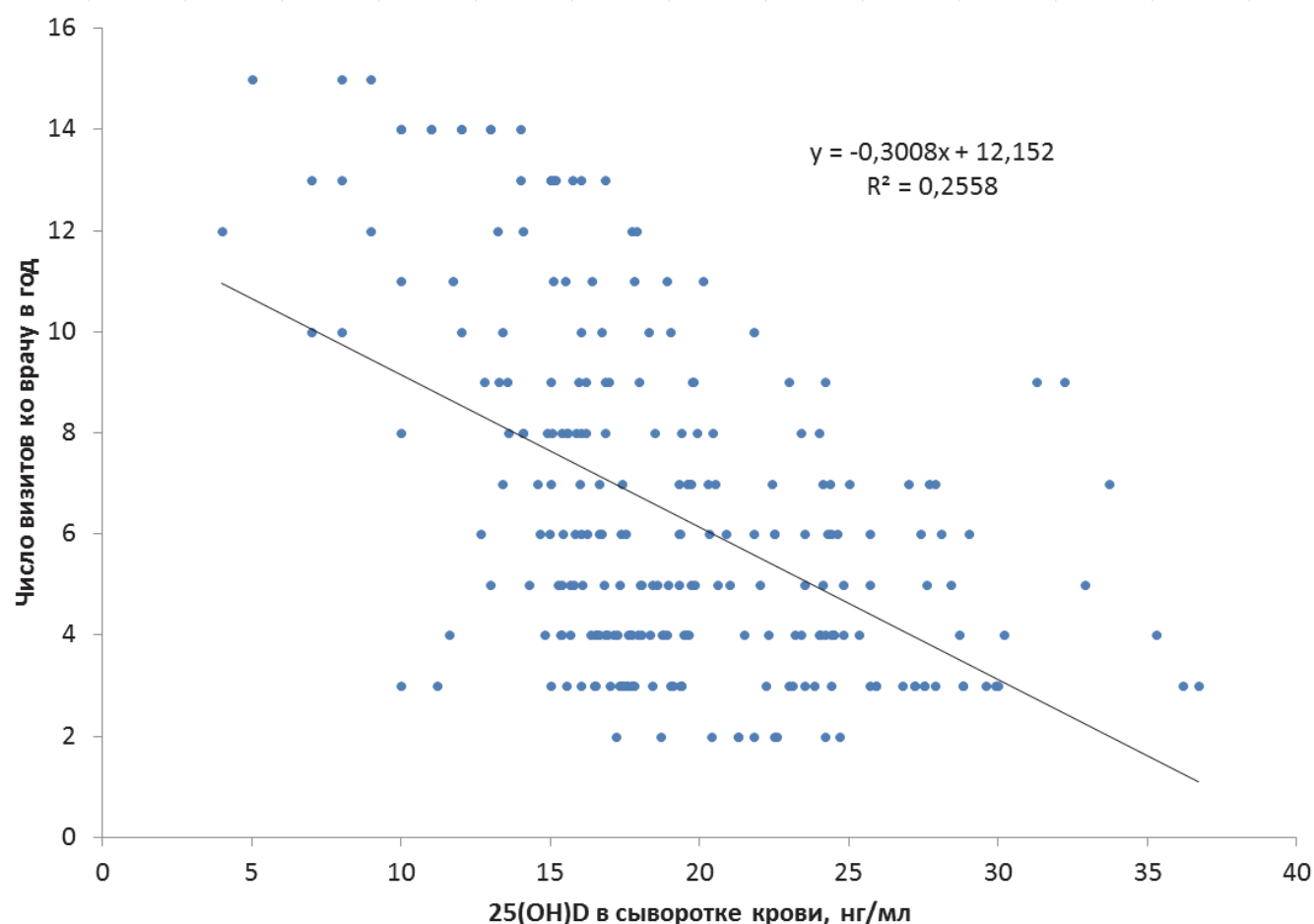


Рис. 3. Корреляция между уровнями 25(OH)D в сыворотке крови и числом визитов к врачу

терапия рахита, а поддержание антиинфекционно-го иммунитета, липидного обмена, профилактика бронхиальной астмы, ожирения, ранней гипертонии, опухолевых заболеваний, сколиоза и др. В настоящей работе представлены результаты анализа базы данных ИМБД на предмет обеспеченности витамином D когорты детей и подростков от 7 до 16 лет из центрального и северо-западного регионов России ($n=250$). Результаты проведенного исследования позволили установить, что обеспечены витамином D ($25(\text{OH})\text{D} < 30$ нг/мл) не более 6% детей 7—16 лет. Анализ результатов исследования методами тео-

рии классификации значений признаков показал, что у детей 7—16 лет недостаточность витамина D достоверно ассоциирована, с одной стороны, с бронхиальной астмой (J45 по МКБ—10, $p=0,003856$, ОР — 10,33, 95% ДИ — 1,45—73,52) и коморбидными ей патологическими состояниями: R09.81 Заложенность носа ($p=0,003016$), R06.2 Свистящее дыхание ($p=0,000133$), J30.2 Другие сезонные аллергические риниты ($p < 0,00001$). С другой стороны, были установлены статистически достоверные ассоциации между недостаточностью витамина D и патологическими состояниями, связанными с такими нарушениями

метаболизма как E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет ($p < 10^{-10}$, ОР — 47,70, 95% ДИ — 4,82—472,22), E66.3 Ожирение ($p < 10^{-10}$), E88.9 Нарушение обмена веществ неуточненное ($p < 10^{-10}$), а также с повышенным риском S99.9 Травмы голеностопного сустава и стопы ($p < 10^{-10}$, ОР — 154,44, 95% ДИ — 14,64—1628,89) и M41 Сколиоз ($p < 10^{-10}$). У детей школьного возраста недостаточность витамина D ассоциирована с 3-кратным возрастанием числа коморбидных состояний, выявленных у одного

и того же пациента ($p = 0,008$), т. е. с существенным возрастанием коморбидной нагрузки на организм ребёнка. Таким образом, для детей школьного возраста показан регулярный приём препаратов витамина D, что, во-первых, позволяет компенсировать повсеместно распространённый дефицит, а, во-вторых, снизить общую заболеваемость детей.

Работа выполнена при поддержке гранта 15—07—04143 Российского фонда фундаментальных исследований.

Литература

1. Zhuravskaya E.L. Effect of rickets prevention on bronchopneumonia morbidity and mortality in children during the 1st year of life in rural areas. *Pediatr Akus Ginekol.* 1962; 5: 32—3.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. М.: ГЭОТАР—Медиа, 2017; ISBN: 978—5—9704—4058—2, 568.
3. Gallicchio L., Helzlsouer K.J., Chow W.H. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and the risk of rarer cancers: Design and methods of the Cohort ConsortMEM Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010 Jul 1; 172 (1):10—20.
4. Davies P.D. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to Mycobacterium tuberculosis. *Tubercle.* 1985 Dec; 66 (4): 301—6.
5. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012; 3 (4): 517—25. doi: 10.3945/an.112.002162.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Учайкин В.Ф., Егорова Е.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В. Роли витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. Медицинский Алфавит, 2017.
7. Béghin L., Huybrechts L., Vicent•10—Rodríguez G., De Henaauw S., Gottrand F., Gonzales—Gross M., Dallongeville J., Sjström M., Leclercq C., Dietrich S., Castillo M., Plada M., Molnar D., Kersting M., Gilbert C.C., Moreno L.A. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch Public Health.* 2012 Jun 19; 70 (1): 14. doi: 10.1186/0778—7367—70—14.
8. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования — зима 2013—2014 гг.). *Вопросы фармакоэпидемиологии.* 2014; 75—80.
9. Torshin I.Y. and Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2017; 27: 16. doi:10.1134/S1054661817010151.
10. Torshin I.Y. and Rudakov K.V. “On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties,” *Pattern Recogn. Image Anal.* 2016; 26: 483. doi:10.1134/S1054661816030202.
11. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Кураמיшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекмарева М.Н. с соавт. 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., 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.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14 (1): 38—47. DOI:10.15690/vsp.v14i1.1261
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю., Быков А.Т., Гоголева И.В. Коррекция дефицита витамина D — здоровьесохраняющая технология для всей семьи, Современная поликлиника. 2016; 2, Медицинский алфавит. 2016; 16 (279): 18—25.

ЦИТИРОВАТЬ:

Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С.И., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Семёнов В.А.

Недостаточность витамина D и коморбидные состояния у детей 7–16 лет: интеллектуальный анализ данных // Качественная клиническая практика. — 2017. — №4. — С. 58—67.

doi: 10.24411/2588-0519-2017-00031