

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВА»**

АННОТАЦИЯ
диссертационной работы
на соискание степени доктора философии (PhD)

**Влияние приема профилактических доз витамина D на кортизол у
девочек-подростков с первичной дисменореей.**

Образовательная программа 8D10102 - «Медицина»

КУЛЬЖАНОВА ДИНАРА САНДИБАЕВНА

Научные консультанты :

PhD, асс.профессор, Аманжолқызы А.

PhD, к.м.н., асс.профессор Сапарбаев С.С.

Зарубежный научный консультант:

Lithuanian University of Health Sciences,

Kaunas, Lithuania. MD, PhD Professor,

Stankevicius Edgaras

Актобе, 2026

Актуальность исследования.

Первичная дисменорея (ПД) является одной из наиболее распространённых гинекологических проблем подросткового возраста и встречается, по данным различных эпидемиологических исследований, у 60–94% девочек и молодых женщин. ПД характеризуется не только выраженным болевым синдромом, но и значимым снижением качества жизни, учебной и социальной активности, а также формированием тревожно-депрессивных расстройств.

Современные представления о патогенезе ПД выходят за рамки исключительно простагландиновой теории и всё чаще рассматривают её как сложный нейроэндокринный синдром с участием центральных механизмов боли, хронического стресса и дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. В этом контексте особое внимание привлекает кортизол — ключевой гормон стресса, изменения секреции и циркадного ритма которого ассоциированы с усилением болевой чувствительности, нейровоспалением и нарушением регуляции менструального цикла, особенно в пубертатный период.

За последние годы витамин D рассматривается как важный модифицируемый фактор в патогенезе первичной дисменореи. Накоплен значительный массив данных, включая рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы, демонстрирующие, что коррекция дефицита витамина D, как правило, в терапевтических или высоких дозах, приводит к снижению интенсивности менструальной боли, уменьшению потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах и улучшению психоэмоционального состояния пациенток. Большинство этих исследований ориентированы на клинический эффект витамина D в отношении болевого синдрома и течения ПД, при этом дозировки, как правило, значительно превышают профилактические.

В то же время влияние витамина D на нейроэндокринные механизмы ПД, в частности на уровень кортизола и функциональное состояние ГГН-оси, остаётся недостаточно изученным. Имеющиеся данные носят фрагментарный характер, часто получены в гетерогенных выборках взрослых женщин, лиц с депрессивными расстройствами или метаболическими нарушениями и крайне редко — у девочек-подростков с первичной дисменореей. Особенно скудны исследования, оценивающие эффект именно профилактических доз витамина D, которые являются наиболее безопасными и применимыми в подростковой практике. Отсутствуют системные исследования, оценивающие связь между коррекцией гиповитаминоза D и изменениями секреции кортизола у подростков с ПД.

Таким образом, существует очевидный разрыв между клиническими данными о положительном влиянии витамина D на симптомы первичной дисменореи и ограниченным пониманием его роли в регуляции кортизола и стресс-ассоциированных нейроэндокринных механизмов у подростков. В условиях, когда охрана репродуктивного здоровья подростков определена как приоритет Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020–2025 годы, решение таких задач, как углублённое изучение

патогенеза, раннее выявление и разработка новых методов коррекции ПД, приобретает особую актуальность. Такое исследование способствует решению важнейших задач современной медицины: углублению понимания нейроэндокринных механизмов заболевания, обоснованию новых подходов к его профилактике и разработке персонализированных, патогенетически обоснованных стратегий ведения пациенток.

Цель исследования:

Оценить влияние витамина D на уровень кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после приема профилактических доз витамина D и плацебо.

Задачи исследования:

1. Исследовать суточный ритм кортизола в слюне у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после приема профилактических доз витамина D и плацебо.
2. Сравнить содержание витамина D у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после приема профилактических доз витамина D и плацебо.
3. Изучить взаимосвязь профилактического приема витамина D с суточным уровнем кортизола и интенсивностью боли у девочек-подростков с первичной дисменореей.

Научная новизна:

1. Впервые в Казахстане проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с применением профилактической дозы витамина D среди девочек-подростков с первичной дисменореей в возрасте 13-16 лет.
2. Впервые у девочек-подростков с первичной дисменореей оценён суточный ритм кортизола в слюне (четырёхкратно в течение суток) до и после трёхмесячного приёма профилактических доз витамина D и плацебо.
3. Впервые изучено влияние приёма профилактической дозы витамина D на суточный ритм кортизола, также его взаимосвязь с интенсивностью боли среди обследованных девочек.

Теоретическая и практическая значимость:

1. Полученные данные о влиянии приема профилактических доз витамина D на суточный ритм кортизола (четырёхкратное определение в течение суток), так же на интенсивность боли у девочек-подростков несомненно, станут дополнительной полезной информацией своевременного и качественного доклинического обследования для врачей всех сфер здравоохранения, в свою очередь эти данные могут быть использованы как метод выбора профилактических мероприятий по снижению первичной дисменореи.
2. Полученные результаты позволят внести дополнения и изменения в протоколе ранней диагностики, профилактики и лечения первичной дисменореей среди подростков и у молодых женщин. Прием профилактических доз витамина D, в зависимости от результатов полученных данных, могут стать важным компонентом профилактики, комплексного лечения болевого синдрома при первичной дисменорее у девочек-подростков.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что профилактический прием витамина D девочками-подростками с первичной дисменореей не нарушает физиологический суточный ритм секреции кортизола, однако способствует благоприятной тенденции к снижению его уровня в утренние и вечерние часы, что ассоциировано со снижением болевого синдрома в течение дня.
2. Доказано, что трехмесячный прием профилактической дозы витамина D (4000 ME) приводит к достоверному повышению его сывороточного уровня у девочек-подростков с первичной дисменореей. Снижение интенсивности боли на фоне приема витамина D взаимосвязано с его влиянием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что проявляется в выявленных корреляциях между уровнем кортизола с витамином D и интенсивностью боли при первичной дисменорее.
3. Доказано с помощью регрессионного анализа, что уровень витамина D является независимым защитным фактором в отношении болевого синдрома при первичной дисменорее, в то время как повышенные уровни утреннего и вечернего кортизола выступают достоверными факторами риска усиления боли.

Результаты проведенного исследования представлены на:

1. Международная научно - практическая конференция «Современная медицина: новый подход и актуальные исследования» среди медицинских организаций образования Казахстана, ближнего и дальнего зарубежья, приуроченной ко дню Всемирного дня борьбы с остеопорозом, проводимая в рамках НТП по теме "Особенности метаболизма и состояния минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с первичной дисменореей" AP09563004 Литва, Каунас, Medicine volume 57, Supplement 2, 2021 (Казахстан, г.Актобе, 20 октября 2021г.). Тема: «Vitamin D status in adolescent girls with primary dysmenorrhea», устный доклад;
2. LXII Международная научная конференция молодых ученых «Наука: Вчера, Сегодня, Завтра», посвященная 65-летию студенческого научного общества Западно - Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова Республика Казахстан, г. Актобе, 27 апреля 2023 г. г. Актобе, Казахстан. Тема: «Эффективность применения витамина D при первичной дисменорее у девочек-подростков», устный доклад;
3. Conference “PHYSIOLOGY IN FOCUS 2023” («Физиология в фокусе 2023»), организованная Федерацией европейских физиологических обществ (FEPS), 14-16 сентября 2023 г., Таллин, Эстония. Тема: «Vitamin D and primary dysmenorrhea: RCTs», постерный доклад;
4. IX Съезд физиологов Казахстана и Средней Азии с международным участием, посвященный 60-летию НАО «Медицинский университет Астана» 20-21 июня 2024 г. на базе НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан. Тема: «Evaluating the effectiveness of vitamin D in managing PMS symptoms in adolescent girls with primary dysmenorrhea», устный доклад.

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 8 научных печатных работ, из них 2 статьи - в международном журнале, индексируемом в информационной базе Web of Science и Scopus – «Bangladesh Journal of Medical Science» (56 процентиль в 2025г) и «Endocrine and Metabolic Science» (33 процентиль в 2025г); 3 статьи – в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в области и науки Республики Казахстан – «Reproductive medicine» и «Astana medical journal»; 3 тезиса – в сборниках международных конференций.

Личный вклад автора

Автором проводился набор участниц, получение письменного информированного согласия у родителей (или опекунов) и девочек-подростков на участие и проведение лабораторных исследований, направление на лабораторное исследование, мониторинг участниц до и после приема профилактических доз витамина D и плацебо, формирование электронной базы данных, выполнение статистической обработки и анализа полученных результатов исследования. Автором написаны главы диссертационной работы, подготовлены публикации и доклады.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная научно-исследовательская работа выполнена на базе Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова на кафедре нормальной физиологии, а также АО «Консультативно-диагностический центр Областного перинатального центра» и клинко-диагностической лаборатории «ОЛИМП» и является фрагментом научно-технического проекта на тему «Влияние витамина D на нейроэндокринную регуляцию менструального цикла у девочек-подростков с первичной дисменореей», выполненного в рамках внутривузовского финансирования в 2022–2023 гг.

Работа одобрена локальным этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова (протокол № 9 от 19 ноября 2021 г.).

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Объект исследования: девочки-подростки с первичной дисменореей в возрасте от 13 до 16 лет.

Именно в возрасте от 13 до 16 лет чаще всего отмечается начало и наибольшая выраженность симптомов первичной дисменореи. Это связано с физиологическими изменениями, происходящими в организме девочки в период полового созревания. Средний возраст наступления менархе приходится на 11-14 лет.

Критерии включения:

- девочки-подростки от 13 до 16 лет;
- регулярный менструальный цикл (в течение 24-38 дней) и менархе в течение 1 года;
- впервые выявленный признак первичной дисменореи;

- девочки, описавшие боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) $3 \leq$ и $9 >$ балла.

Критерии исключения:

- девочки с заболеваниями и аномалией органов малого таза;
- после оперативного лечения полости малого таза;
- выявленные неврологические и психиатрические отклонения в анамнезе;
- девочки-подростки принимавшие гормональные препараты.

Для расчёта выборки использовались онлайн-калькуляторы «Epi InfoTM» и на сайте Raosoft.com. При расчете объема выборки использовались следующие показатели: доверительный интервал – 95%, мощность исследования - 80%; предел погрешности составил – 5%; уровень уверенности – 95%, вычисления по формуле определили рекомендуемый размер выборки – 66 участников в каждой группе, общее число $n=132+20\%=158$ для данного исследования.

Проведены лекции и разъяснительные работы в 18 школах города Актобе, получены списки девочек-подростков с ПД.

Для обеспечения объективности исследования распределение девочек-подростков по группам осуществлялось методом случайной выборки. Независимый эксперт, привлеченный на ранней стадии исследования, с помощью специализированного программного обеспечения сгенерировал последовательность уникальных случайных чисел, соответствующую общему числу девочек-подростков. Далее, с использованием алгоритма случайного распределения, девочки-подростки были разделены на группу витамин D ($n=96$), получавшую витамин D3 (4000 МЕ, таблетки, изготовитель Польша), и группу плацебо ($n=95$), получавшую плацебо (таблетка-пустышка – вид лекарственного средства, не отличающийся от исследуемого препарата по цвету, внешнему виду, вкусу и запаху и не оказывающий влияния на организм) ежедневно в течение трех месяцев. Препараты были упакованы и маркированы независимым экспертом так, чтобы ни участники исследования, ни исследователи не знали, какой препарат получает каждая из групп. И только в конце исследования исследователи получили доступ к списку номеров участников и соответствующих им лекарственных форм. Такой подход позволил минимизировать систематическую ошибку, обеспечить максимальную объективность результатов исследования и обеспечить сравнимость групп по основным характеристикам.

В настоящее время нет единого мирового соглашения относительно оптимальной дозы витаминных добавок витамина D. Данная дозировка выбрана с учетом действующих рекомендаций в различных странах, где принято считать допустимой профилактической дозой – до 10 000 МЕ; доза 4000 МЕ безопасная доза с верхним пределом ежедневного потребления для всех, а также детям с рождения.

Плацебо – это препарат, не содержащий активного фармакологического вещества, внешне и по органолептическим свойствам идентичный лекарственному препарату, участвующему в клиническом исследовании. Плацебо-таблетки, использованные в исследовании, были изготовлены на производстве ТОО «ТК Фарм Актобе», Казахстан, имеющего лицензию на

фармацевтическую деятельность № 64566579DD от 26.03.2019 года. Производство продукции проводится в соответствии с требованиями Стандарта надлежащей производственной практики Республики Казахстан (GMP РК). Для подтверждения соответствия плацебо-таблеток требованиям качества были проведены соответствующие испытания (протокол испытаний № 25 от 11 июня 2022 года).

Из 191 включённой в исследование участницы завершили наблюдение 168 девочек-подростков. Основными причинами выбывания стали заболевания (n=9), смена места жительства (n=7) и нерегулярный приём препарата (n=7). В итоге в основной группе продолжили участие 87 участниц, в контрольной - 81. Несмотря на уменьшение количества участниц, проведенный анализ показал, что статистическая мощность исследования оставалась достаточной для выявления значимых различий между группами.

Далее исследование проводилось по стандартному протоколу, в консультативно-диагностическом центре, на приеме детского и подросткового гинеколога Областного перинатального центра города Актобе. На приеме проводился сбор жалоб, полный анамнез, измерение антропометрических показателей (вес, рост, ИМТ), оценка интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Для оценки боли одним из наиболее распространенных инструментов является ВАШ. Это распространенный метод – цифровая рейтинговая шкала, где пациент выбирает число от 0 до 10, отражающее интенсивность боли. При анализе выраженности боли была принята следующая градация степеней тяжести боли: 0 баллов – отсутствие боли, 1-2 балла слабая боль, 3-4 балла умеренная боль, 5-6 баллов умеренно-сильная боль, 7-8 баллов сильная боль, 9-10 баллов нестерпимая боль. В исследование не были включены девочки-подростки с отсутствием боли и с самой высокой степенью боли, которая требует неотложной медицинской помощи.

Также всем девочкам-подросткам с ПД было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза для исключения органических изменений органов малого таза. Трансабдоминальное УЗИ - безопасный и безболезненный способ обследования органов малого таза у девочек-подростков. Процедура не имеет противопоказаний и проводилась через переднюю брюшную стенку живота.

В начале исследования все девочки-подростки и их родители были тщательно проинформированы о целях исследования и процедурах в ходе его выполнения. От каждого участника было получено письменное информированное согласие, в котором подчеркивалось добровольное согласие на участие или право отказаться от участия на любом этапе исследования.

Лабораторные исследования были проведены в КДЛ «ОЛИМП», для определения суточного кортизола в слюне и содержания 25(ОН) витамина D в сыворотке крови. Анализы были взяты двукратно: первое - в начале исследования и повторно по истечению трех месяцев после вмешательства.

Неинвазивный сбор исследуемого материала (сбор слюны возможен в амбулаторных условиях) легко выполним среди подростков, так как позволяет

избежать стрессовых ситуаций, связанных с посещением стационара и взятием крови из вены.

Определение уровня кортизола в слюне (свободный кортизол слюны) проводилось электрохемилюминесцентным иммунотестом, который выполняется на автоматическом иммунологическом анализаторе "Cobas E411" производства "Roshe Diagnostics", Швейцария. Пробы смешанной слюны из ротовой полости собираются с использованием специализированной системы Salivette Cortisol (Кат. № 51.1534.500) с синим колпачком. Для оценки суточного ритма кортизола у участниц исследования проводился четырёхкратный сбор слюны в течение суток: утром (8:00–10:00), днём (12:00–14:00), вечером (18:00–20:00) и ночью (22:00–00:00). Концентрация кортизола определялась в каждой из четырёх порций слюны, соответствующих указанным временным интервалам.

Определение содержания 25(OH) витамина D в сыворотке крови проводилось хемилюминесцентным иммуноанализом, который выполняется на автоматическом иммунологическом анализаторе "Cobas E411" производства "Roshe Diagnostics", Швейцария. Витамин 25(OH) D – забор делают из венозной крови в красный вакутейнер с красной крышкой до 3 мл крови. Уровень витамина D ≥ 30 нг/мл считалось нормой, между 20-30 нг/мл недостаточностью и < 20 нг/мл дефицитом соответственно.

Методы статистического анализа

Сбор, систематизация первичной информации и формирование баз данных осуществлялись в MS Excel 2021. Статистическая обработка и графическое оформление результатов исследования осуществлялись с помощью программ SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, USA) и GraphPad SoftWare, LLC Prism 9 Version 9.5.1 (733) 2023.

Первым этапом в статистической обработке была проверка полученных данных на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, критерия W Шапиро-Уилка в зависимости от размера исследуемой выборки, а также графически путем построения гистограмм распределения.

Далее, были применены методы описательной статистики. В случае нормального распределения данных производился расчет средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и стандартного отклонения (SD), в случае отклонения данных от нормального распределения также рассчитывались такие параметры, как медиана (Me), интерквартильный размах (25-й – 75-й квартили, IQR).

Для проверки гипотезы о различиях средних для данных, подчиняющихся нормальному распределению, был использован t-критерий Стьюдента для непарных выборок, при отклонении от нормального распределения рассчитывался непараметрический его аналог – U критерий Манна-Уитни. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U

было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Тест МакНемара использовался для анализа парных данных, полученных от основной и контрольной группы до и после вмешательства.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (n (%)). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи построения таблиц сопряженности и вычисления критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, позволяющего оценить значимость различий в изучаемых группах. Рассчитанное значение критерия χ^2 Пирсона сравнивалось с критическим, и в случае, если оно было больше критического, формулировался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемыми явлениями при соответствующем уровне значимости.

Для выявления корреляционных взаимосвязей между переменными и их статистической значимости был применен метод корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмана (r) и уровнем его значимости (p). Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока: менее 0,1 – связь отсутствует, 0,1-0,3 – слабая, 0,3-0,5 – умеренная, 0,5-0,7 – заметная, 0,7-0,9 – высокая и более 0,9 – весьма высокая. Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности ошибки $p \leq 0,05$. При значении $p < 0,01$ – значимость различий расценивалась как очень высокая, а при значении $p \leq 0,001$ – равной 99,9%.

Для анализа влияния приема профилактических доз витамина D на суточный ритм кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей использовался линейный регрессионный анализ. В качестве независимой переменной анализировалось содержание 25(ОН)D в сыворотке крови после профилактического приема витамина D. В качестве зависимых переменных последовательно анализировались уровни кортизола в слюне: утренний, дневной, вечерний и ночной.

Использование линейной регрессии дало возможность количественно оценить направление (положительное или отрицательное) и силу связи между уровнем витамина D и суточными колебаниями кортизола. Для каждой модели были рассчитаны показатели статистической значимости и коэффициенты, отражающие степень влияния независимой переменной на зависимую.

Анализ осуществлялся как для отдельных временных точек (утренний, дневной, вечерний, ночной кортизол), так и для выявления общих закономерностей циркадного ритма секреции кортизола в зависимости от содержания 25(ОН)D. Данный подход позволил установить, какие периоды суток наиболее подвержены влиянию витамина D и определить степень влияния.

Для установления причинно-следственных связей между изучаемыми параметрами и выделения независимых предикторов боли при первичной дисменорее использовался метод бинарной логистической регрессии. Этот метод способствовал созданию прогностической модели для оценки риска сохранения болевого синдрома после профилактического приема витамина D. Построение логистической регрессии выполнялось в несколько этапов: Однофакторный анализ представляет собой метод статистического исследования, который позволяет оценить влияние одного фактора на зависимую переменную.

На первом этапе каждая переменная оценивалась индивидуально, что способствовало выявлению предикторов, статистически значимо связанных с наличием болевого синдрома. В однофакторный анализ были включены уровень витамина D, утренний, дневной, вечерний и ночной кортизол, а также дополнительные факторы: возраст, индекс массы тела, длительность менструации и физическая активность.

Многофакторная модель представляет собой аналитический инструмент, который учитывает несколько переменных для объяснения определенных явлений или процессов.

На втором этапе в многофакторную модель были введены переменные, продемонстрировавшие значимые ассоциации в однофакторном анализе. Это дало возможность количественно оценить вклад каждого предиктора в формирование вероятности болевого синдрома с учетом влияния других факторов. Показатели, не продемонстрировавшие статистической значимости, такие как дневной и ночной уровни кортизола, возраст, индекс массы тела, длительность менструации и физическая активность, были исключены из финальной модели.

Для каждого активного предиктора были рассчитаны отношение шансов с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), что позволяло количественно оценить вклад каждого фактора в вероятность сохранения боли.

Для оценки диагностической ценности модели был проведен анализ ROC-кривой. Оптимальная точка отсечения определялась с использованием индекса Юдена, что дало возможность рассчитать чувствительность и специфичность прогностической модели.

Все данные выражены в виде частоты процентов с ДИ и медианы [Q1; Q3], где $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего проанализировано 168 девочек-подростков с ПД. С целью исключения влияния исходных различий на результаты исследования был проведен сравнительный анализ групп по возрасту, антропометрических данных, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и лабораторных показателей крови и слюны до начала исследования.

В основной и контрольной группах возраст девочек-подростков составил по медиане 14 [13; 15] лет, рост 163 [158; 165] и 160 [157; 165] см, вес 50 [46; 55] и 51 [47; 55] кг, индекс массы тела (ИМТ) 19,3 [17,3; 20,9] и 19,7

[17,8; 20,8] кг/м², также интенсивность боли по ВАШ 6 [4; 8] балла соответственно.

Сравнение исходных показателей суточного ритма кортизола, определённого по четырём пробам слюны в течение дня, не выявило различий между группами до начала приёма профилактических доз витамина D и плацебо. Уровень утреннего кортизола составил 14,8 [8,8; 20,4] нмоль/л и 14,5 [9,8; 20,9] нмоль/л ($p=0,818$); дневного — 5,6 [4,1; 8,5] нмоль/л и 5,5 [3,8; 8,2] нмоль/л ($p=0,712$); вечернего — 3,8 [2,1; 5,3] нмоль/л и 3,4 [2,0; 5,5] нмоль/л ($p=0,639$); ночного — 1,5 [1,5; 3,5] нмоль/л и 1,5 [1,5; 2,5] нмоль/л ($p=0,437$). По содержанию 25(OH)D в сыворотке крови статистически значимых различий также не выявлено: 12,5 [9,2; 15,9] нг/мл в основной группе и 13,9 [10,1; 19,9] нг/мл в контрольной группе ($p=0,163$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что до приема профилактических доз витамина D и плацебо показатели в обеих группах были сопоставимы и не имели статистически значимых различий.

Сравнительный анализ суточного ритма кортизола в основной и контрольной группах до и после приема профилактических доз витамина D и плацебо.

При сравнительном анализе суточного ритма кортизола до и после приема витамина D в основной группе наблюдалось снижение уровня кортизола в течение дня. В основной группе наблюдалось снижение утреннего кортизола с 14,8 [8,8; 20,4] до 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л ($p=0,134$), вечернего кортизола с 3,8 [2,1; 5,3] до 3,1 [1,9; 4,6] нмоль/л ($p=0,178$) и незначительное повышение дневного кортизола с 5,6 [4,1; 8,5] до 6,0 [3,9; 9,6] нмоль/л ($p=0,365$) и ночного кортизола с 1,5 [1,5; 3,5] до 2,0 [1,5; 3,6] нмоль/л ($p=0,437$).

Сравнительный анализ суточного кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей в контрольной группе показал значительное снижение утреннего кортизола после трех месяцев приема плацебо: с 14,5 [9,8; 20,9] нмоль/л до 10,1 [6,7; 16,1] нмоль/л ($p=0,001$). При этом дневной, вечерний и ночной значения кортизола существенно не изменились, сохранив свой исходный уровень. Дневной кортизол составил до вмешательства 5,5 [3,8; 8,2] нмоль/л после 5,5 [3,1; 8,1] нмоль/л ($p=0,874$), вечерний кортизол до 3,4 [2,0; 5,5] нмоль/л после 3,3 [2,0; 5,6] нмоль/л ($p=0,914$) и ночной кортизол до 1,5 [1,5; 2,5] нмоль/л после 1,7 [1,5; 3,0] нмоль/л ($p=0,227$) соответственно.

При сравнительном анализе суточного ритма кортизола после приёма профилактических доз витамина D и плацебо показал, что статистически значимые различия между группами наблюдались исключительно по уровню утреннего кортизола. Уровень утреннего кортизола в группе, получавшей витамин D, составил 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л, тогда как в группе плацебо - 10,1 [6,7; 16,1] нмоль/л; различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,003$). При этом значения дневного (6,0 [3,9; 9,6] и 5,5 [3,1; 8,1] нмоль/л; $p = 0,570$), вечернего (3,1 [1,9; 4,6] и 3,3 [2,0; 5,6] нмоль/л; $p = 0,649$) и ночного кортизола (2,0 [1,5; 3,6] и 1,7 [1,5; 3,0] нмоль/л; $p = 0,679$) не имели значимых различий между группами. Отмечалась тенденция к снижению уровня кортизола в течение дня.

Сравнительный анализ по содержанию витамина D в основной и контрольной группах до и после приема профилактических доз витамина D и плацебо

Сравнительный анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови у девочек-подростков с первичной дисменореей до и после приема профилактических доз витамина D и плацебо показал достоверные различия между группами. В основной группе уровень 25(OH)D увеличился с 12,5 [9,2; 15,9] нг/мл до 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл ($p = 0,0001$), тогда как в контрольной группе наблюдалось снижение показателя с 13,9 [10,1; 19,9] нг/мл до 11,7 [8,8; 17,1] нг/мл ($p = 0,001$). Таким образом, после трёх месяцев вмешательства уровень 25(OH)D в основной группе был в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе, что подтверждает эффективность профилактического приема витамина D в коррекции его дефицита.

Сравнительный анализ интенсивности боли в основной и контрольной группах до и после приема профилактических доз витамина D и плацебо

После трёх месяцев приема профилактических доз витамина D и плацебо в обеих группах отмечалась тенденция к снижению интенсивности боли по ВАШ. Наиболее выраженное уменьшение интенсивности боли наблюдалось в группе витамина D - медианное значение снизилось с 6 [4; 8] до 3 [2; 3] баллов, что свидетельствует о достоверном снижении интенсивности боли у девочек-подростков ($p = 0,0001$). В группе плацебо наблюдалось незначительное снижение показателя ВАШ - с 6 [4; 8] до 5 [4; 6] баллов; уменьшение интенсивности боли на 1 балл не было статистически значимым ($p \geq 0,05$).

Проведен корреляционный анализ между суточным ритмом кортизола с интенсивностью боли и содержанием витамина D у девочек-подростков с ПД.

В основной группе выявлена умеренная положительная связь между уровнем утреннего кортизола и интенсивностью боли ($r=0,34$, $p=0,002$), также выявлена заметная положительная корреляция между вечерним кортизолом $r=0,51$ ($p=0,0001$) и аналогично, уровень ночного кортизола показал умеренную положительную связь с интенсивностью боли $r=0,38$ ($p=0,0001$), что подтверждает динамику изменений суточного ритма кортизола на протяжении суток в зависимости от интенсивности боли.

При оценке влияния витамина D на уровень кортизола после приема профилактических доз витамина D выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем кортизола в слюне и содержанием витамина D у девочек-подростков основной группы. Чем выше был уровень витамина D, тем ниже были показатели утреннего ($r=-0,4$, $p=0,001$) и дневного ($r=-0,25$, $p=0,041$) кортизола. Полученные данные не подтвердили наличие значимых корреляций между суточным ритмом кортизола и содержанием 25(OH)D в контрольной группе по сравнению с основной группой.

Регрессионный анализ зависимости суточного ритма кортизола от содержания витамина D у девочек-подростков с ПД после приема

профилактических доз витамина D

Для оценки влияния приёма профилактических доз витамина D на суточный ритм кортизола у девочек-подростков с первичной дисменореей был проведён линейный регрессионный анализ, в котором уровень кортизола рассматривался как зависимая переменная, а содержание 25(OH)D в сыворотке крови - как независимые. Полученная зависимость характеризовалась статистически значимой прямой умеренной корреляционной связью ($r=0,4$; $p<0,001$). Повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови на 1 нг/мл сопровождалось снижением утреннего кортизола в слюне на 0,37 нмоль/л.

Прогнозирование вероятности болевого синдрома при первичной дисменорее на основе показателей суточного ритма кортизола и витамина D после профилактического приема витамина D.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности боли при ПД в зависимости от уровня утреннего, дневного, вечернего и ночного кортизола, содержания витамина D, а также дополнительные факторы: возраст, ИМТ, длительность менструации и физическая активность после приема профилактических доз витамина D методом бинарной логистической регрессии.

Полученная регрессионная модель статистически значимо отличается от нулевой (без предикторов), что подтверждает адекватность описания данных ($p<0,001$). Коэффициент детерминации (Псевдо- R^2 Найджелкерка) составил 63,2%, что указывает на высокую прогностическую мощь модели.

При увеличении содержания витамина D на 1 нг/мл после приема профилактических доз витамина D шансы развития боли уменьшались в 1,045 раза, также при увеличении уровня утреннего кортизола на 1 нмоль/л шансы выявления боли увеличивались в 1,093 раза и увеличении уровня вечернего кортизола на 1 нмоль/л шансы выявления боли увеличивались в 1,225 раза после вмешательства.

На основании значений регрессионных коэффициентов установлено, что уровни утреннего и вечернего кортизола после приема профилактических доз витамина D демонстрировали положительную ассоциацию с вероятностью выявления боли при ПД. В то же время содержание витамина D после вмешательства была обратно связана с риском развития боли. Такие предикторы, как уровни дневного и ночного кортизола, а также возраст, ИМТ и физическая активность, не оказали статистически значимого влияния на исход.

ROC-анализ подтвердил хорошую прогностическую способность модели: площадь под кривой (AUC) составила 0,756 (95% ДИ: 0,684–0,828; $p<0,001$). Оптимальное пороговое значение вероятности, определённое на основании максимального индекса Юдена, составило 66,5%. При значениях логистической функции $P\geq 66,5\%$ определялся высокий риск болевого синдрома, тогда как при $P<66,5\%$ - низкий риск.

При данном пороговом значении чувствительность прогностической модели составила 62,0%, а специфичность — 76,3%, что отражает баланс

между способностью выявлять истинно положительные случаи и исключать ложноположительные. Таким образом, полученная модель может быть использована для стратификации риска и прогностической оценки выраженности боли у девочек с первичной дисменореей.

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных девочек-подростков с первичной дисменореей до и после приема профилактических доз витамина D суточный ритм кортизола сохранялся и между основной и контрольной группами не было значимых различий. Однако в основной группе наблюдалась тенденция к снижению утреннего (с 14,8 [8,8; 20,4] до 12,8 [7,5; 18,1] нмоль/л) и вечернего (с 3,8 [2,1; 5,3] до 3,1 [1,9; 4,6] нмоль/л) кортизола по сравнению с исходным уровнем, который, проявлялся снижением интенсивности боли в течение дня.

2. После приема профилактических доз витамина D и плацебо выявлено значимое различие между основной и контрольной группами по содержанию витамина D: в основной группе составило 28,6 [23,5; 36,9] нг/мл, а в контрольной группе 11,7 [8,8; 17,1] нг/мл соответственно ($p=0,0001$).

3. После приема профилактических доз витамина D выявлена заметная положительная корреляция между вечерним кортизолом и интенсивностью боли $r=0,51$ ($p=0,0001$), также умеренная отрицательная связь между утренним кортизолом и витамином D $r=-0,4$ ($p=0,001$). Согласно модели регрессии, повышение уровня витамина D на 1 нг/мл снижает вероятность боли при ПД (СОШ=0,957; 95% ДИ: 0,929–0,986; $p=0,004$), тогда как рост уровня утреннего (СОШ=1,093; 95% ДИ: 1,033–1,157; $p=0,002$) и вечернего (СОШ=1,225; 95% ДИ: 1,048–1,430; $p=0,011$) кортизола является достоверным фактором, повышающим риск развития болевого синдрома при ПД.