УДК: 618.17-053.6:577.161.2:616.379-008.64

РОЛЬ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА В УДЕРЖАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РЕЗУЛЬТАТА ПОСЛЕ ОТМЕНЫ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Эгамбердиева Дилноза Азизжановна *- соискатель кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования и переподготовки врачей*
Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан
ORCID: 0009-0002-4046-7687 e-mail: dilnozabotir6@gmail.com

Аннотация. Цель: оценить влияние холекальциферола на устойчивость достигнутого метаболического результата после отмены базисной терапии у девочек пубертатного возраста с нарушениями менструальной функции.

Материал и методы: 100 девочек 10–18 лет наблюдались в трёх точках в течение шести месяцев. Контрольная подгруппа (n = 49) получала только базисную терапию, основная (n = 51) — дополнительно холекальциферол. С четвёртого месяца базисная терапия отменена в обеих подгруппах.

Результаты: к третьему месяцу улучшение было сопоставимым; при ожирении индекс HOMA-IR снизился с 9,83 до 3,47 в контроле и с 11,50 до 4,35 в основной подгруппе. После отмены базисной терапии показатели разошлись: в контроле HOMA-IR возрос на 2,54, в основной подгруппе снизился на 0,53 ($p < 0,001$). Вторичный гиперпаратиреоз устранён полностью в основной подгруппе (с 8 из 51 до нуля) и не изменился в контрольной (8 из 49 в обеих точках).

Заключение: холекальциферол не улучшает результат на этапе основного курса, но обеспечивает его удержание после отмены базисной терапии.

Ключевые слова: холекальциферол, витамин D, инсулинорезистентность, HOMA-IR, паратиреоидный гормон, девочки-подростки, метаболический синдром.

Annotatsiya. Maqsad: hayz faoliyati buzilishlari bo‘lgan balog‘at yoshidagi qizlarda bazis davolash bekor qilingandan so‘ng erishilgan metabolik natijaning barqarorligiga xolekalsiferolning ta’sirini baholash.

Natijalar: uchinchi oyga kelib yaxshilanish o‘xshash bo‘ldi; bazis davolash bekor qilingandan keyin ko‘rsatkichlar ajraldi: nazoratda HOMA-IR 2,54 ga ortdi, asosiy kichik guruhda 0,53 ga pasaydi ($p < 0,001$). Ikkilamchi giperparatireoz asosiy kichik guruhda to‘liq bartaraf etildi.

Xulosa: xolekalsiferol asosiy kurs bosqichida natijani yaxshilamaydi, ammo bazis davolash bekor qilingandan keyin uni saqlab qolishni ta’minlaydi.

Tayanch so‘zlar: xolekalsiferol, D vitamini, insulinorezistentlik, HOMA-IR, paratireoid gormon, o‘smir qizlar, metabolik sindrom.

Abstract. Aim: to assess the effect of cholecalciferol on the stability of the metabolic result achieved after discontinuation of basic therapy in adolescent girls with menstrual disorders.

Results: by the third month the improvement was comparable; after discontinuation of basic therapy the groups diverged: HOMA-IR increased by 2.54 in the control subgroup and decreased by 0.53 in the main subgroup ($p < 0.001$). Secondary hyperparathyroidism was completely eliminated in the main subgroup.

Conclusion: cholecalciferol does not improve the result during the main course but ensures its maintenance after discontinuation of basic therapy.

Keywords: cholecalciferol, vitamin D, insulin resistance, HOMA-IR, parathyroid hormone, adolescent girls, metabolic syndrome.

Введение. Распространённость избыточной массы тела среди детей и подростков продолжает расти во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 году более 390 млн детей и подростков 5–19 лет имели избыточную массу тела, из них около 160 млн — ожирение; распространённость в этой возрастной группе увеличилась с 8 % в 1990 году до 20 % в 2022-м [7]. Для Республики Узбекистан проблема имеет особое значение, поскольку дети и подростки составляют около 40 % населения.

Ожирение признано одним из наиболее распространённых факторов риска низкого уровня 25(OH)D [6]. При этом дефицит витамина D в странах Азии и Ближнего Востока приобретает характер пандемии, несмотря на высокий уровень естественной инсоляции: в Самаркандской области при обследовании 474 детей дефицит выявлен у 78,7 % [4].

У девочек пубертатного возраста дефицит витамина D и инсулинорезистентность рассматриваются как взаимосвязанные компоненты метаболического риска, сопровождающиеся нарушениями становления менструальной функции [1, 8]. Витамин D участвует в регуляции секреции инсулина и чувствительности к нему периферических тканей через ядерный рецептор VDR [6].

Метаболические нарушения у девочек пубертатного возраста обратимы при своевременной коррекции, однако достигнутый результат нередко утрачивается после прекращения лечения [1, 8]. Это особенно характерно для подростков, у которых приверженность к длительной терапии низка, а немедикаментозные рекомендации выполняются непоследовательно.

Результаты исследований, оценивавших влияние дотации холекальциферола на показатели углеводного обмена, противоречивы: часть работ не выявила преимуществ при добавлении витамина D к стандартной терапии [3]. Вместе с тем способность холекальциферола удерживать достигнутый результат после отмены основного лечения ранее не изучалась, что и определило цель настоящей работы.

Цель исследования. Оценить влияние холекальциферола на устойчивость достигнутого метаболического результата после отмены базисной терапии у девочек пубертатного возраста с нарушениями менструальной функции.

Материал и методы. Под наблюдением находились 100 девочек 10–18 лет с нарушениями менструальной функции и отклонениями массы тела, обследованных на базе Андижанского областного эндокринологического диспансера. По индексу массы тела относительно возраста (ВОЗ, 2007) выделены группы с нормальной массой тела (n = 24), избыточной массой (n = 26) и ожирением (n = 50).

Внутри каждой группы сформированы две подгруппы: контрольная (n = 49), получавшая только базисную терапию, и основная (n = 51), получавшая дополнительно холекальциферол. Базисная терапия назначалась по клиническим показаниям и включала немедикаментозные меры, метформин и альфа-липоевую кислоту при избыточной массе тела и ожирении. Холекальциферол назначался в форме водного раствора: с февраля по май — 4000 МЕ в сутки, далее — поддерживающая доза 1000 МЕ в сутки.

Принципиальной особенностью дизайна явилось то, что с четвёртого месяца базисная терапия была отменена в обеих подгруппах. Это позволило разделить два эффекта: вклад холекальциферола в достижение результата и его вклад в удержание результата после прекращения основного лечения.

Обследование проводилось в трёх точках: февраль, май и август. Определяли 25(OH)D, паратиреоидный гормон, инсулин, глюкозу, рассчитывали индекс HOMA-IR по формуле Matthews [5] с интерпретацией по возрастно-полоспецифичным перцентильным кривым [2], измеряли окружность талии и индекс массы тела.

Все участницы и их законные представители подписали информированное согласие.

Статистическая обработка выполнена в Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics. Данные представлены как M ± SD. Для связанных выборок применяли критерий Вилкоксона, для независимых — U-критерий Манна — Уитни, для качественных признаков — точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Обеспеченность витамином D. В основной подгруппе уровень 25(OH)D возрос с 9,1 до 31,8 нг/мл к третьему месяцу и удерживался к шестому (33,4 нг/мл). В контрольной подгруппе, несмотря на переход к летнему сезону, он изменился незначительно — с 13,4 до 15,6 нг/мл. К августу достаточный уровень (30 нг/мл и выше) имели 42 из 51 девочки основной подгруппы (82 %) и ни одна из 49 контрольной.

Углеводный обмен. К третьему месяцу обе подгруппы показали сопоставимое улучшение. Расхождение произошло после отмены базисной терапии (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей в группе ожирения (M ± SD)

Показатель	Подгруппа	Февраль	Май	Август
HOMA-IR	контроль (n = 25)	9,83	3,47	6,01
	холекальциферол (n = 25)	11,50	4,35	3,82
Инсулин,мкМЕ/мл	контроль	46,0	18,5	27,2
	холекальциферол	50,1	22,2	19,3
Окружность талии,см	контроль	94,7	79,1	79,3
	холекальциферол	93,6	80,4	76,0
Окружность бёдер,см	контроль	112,1	106,8	107,8
	холекальциферол	110,9	105,6	102,9
Талия / бёдра	контроль	0,844	0,740	0,735
	холекальциферол	0,845	0,763	0,740

За период с третьего по шестой месяц индекс HOMA-IR в контрольной подгруппе возрос в среднем на 2,54, тогда как в основной снизился на 0,53; различие изменений высокодостоверно ($p < 0,001$). Аналогичная картина получена для уровня инсулина: прирост на 8,68 мкМЕ/мл в контроле против снижения на 2,92 мкМЕ/мл в основной подгруппе ($p < 0,001$).

Паратиреоидный гормон. Вторичный гиперпаратиреоз (уровень выше 94 пг/мл) исходно выявлен у 8 из 51 девочки основной подгруппы и у 8 из 49 контрольной. К шестому месяцу в основной подгруппе он был устранён полностью (0 из 51), а в контрольной остался без изменений (8 из 49; $p = 0,003$). Это служит биохимическим подтверждением того, что эффект реализуется именно через восполнение дефицита витамина D, а не через неспецифическое влияние наблюдения.

Антропометрические показатели. Индекс массы тела в группе ожирения снизился с 30,79 до 28,75 кг/м^2 в контроле (−6,6 %) и с 31,63 до 28,61 кг/м^2 в основной подгруппе (−9,6 %). Окружность талии уменьшилась на 15,4 см (−16,2 %) и 17,6 см (−18,8 %) соответственно. Обращает на себя внимание, что окружность талии снижалась существенно быстрее массы тела.

Динамика окружности талии повторила картину, полученную для показателей углеводного обмена. К третьему месяцу она уменьшилась в обеих подгруппах (с 94,7 до 79,1 см в контроле и с 93,6 до 80,4 см в основной). После отмены базисной терапии в контрольной подгруппе снижение прекратилось (прирост на 0,24 см), тогда как в основной продолжилось (уменьшение на 4,48 см); различие изменений за этот период

статистически значимо (p < 0,001). Аналогичное расхождение получено и в группе с избыточной массой тела: прирост на 1,33 см против уменьшения на 4,00 см (p < 0,001).

Соотношение окружности талии к окружности бёдер, отражающее характер распределения жировой ткани, при исходном обследовании было одинаковым в обеих подгруппах (0,844 и 0,845). К шестому месяцу оно составило 0,735 в контрольной и 0,740 в основной подгруппе. Принципиальным, однако, является направление изменений после отмены базисной терапии: в контрольной подгруппе соотношение практически перестало снижаться (−0,005), тогда как в основной продолжало уменьшаться (−0,023; p = 0,007). В группе с избыточной массой тела различие было ещё отчётливее: прирост на 0,007 против снижения на 0,022 (p < 0,001). Таким образом, продолжение приёма холекальциферола сопровождалось дальнейшим уменьшением абдоминального компонента жироотложения, тогда как в контрольной подгруппе этот процесс останавливался.

Обсуждение. Полученные данные позволяют уточнить роль холекальциферола в комплексной терапии метаболических нарушений у подростков. На этапе основного курса его добавление не дало преимуществ: улучшение в обеих подгруппах было сопоставимым, что согласуется с результатами работ, не выявивших влияния дотации витамина D на показатели углеводного обмена [3].

Принципиально иная картина получена после отмены базисной терапии. В контрольной подгруппе показатели вернулись в сторону исходных значений в течение трёх месяцев, тогда как в подгруппе, продолжавшей приём холекальциферола в поддерживающей дозе, результат удержался. Следовательно, формулировать эффект витамина D как самостоятельное устранение инсулинорезистентности некорректно; обоснованным является иное заключение — нормализация обеспеченности витамином D обеспечивает устойчивость достигнутого метаболического результата.

Динамика паратиреоидного гормона подтверждает патогенетическую природу наблюдаемого эффекта. Полное устранение вторичного гиперпаратиреоза в основной подгруппе при его сохранении в контрольной указывает на то, что речь идёт о коррекции дефицита, а не о случайном совпадении.

Существенно, что в контрольной подгруппе переход к летнему сезону не обеспечил восполнения дефицита: уровень 25(OH)D повысился лишь с 13,4 до 15,6 нг/мл. Это подтверждает невозможность рассчитывать на естественную инсоляцию даже в регионе с высоким уровнем солнечной активности и обосновывает круглогодичный характер профилактики.

Ограничения исследования. Исследование не являлось рандомизированным, слепым и плацебо-контролируемым. Период наблюдения составил шесть месяцев, что не позволяет судить о более отдалённых исходах. Приверженность к немедикаментозным рекомендациям после отмены базисной терапии не контролировалась количественно и могла различаться между подгруппами.

Выводы

1. Включение холекальциферола в комплексную терапию не даёт преимуществ на этапе основного трёхмесячного курса: улучшение показателей углеводного обмена в обеих подгруппах сопоставимо.

2. После отмены базисной терапии показатели расходятся: за период с третьего по шестой месяц индекс HOMA-IR в контрольной подгруппе возрастает на 2,54, в подгруппе, продолжающей приём холекальциферола, снижается на 0,53 (p < 0,001).

3. Вторичный гиперпаратиреоз устраняется полностью только в подгруппе, получавшей холекальциферол (с 8 из 51 до нуля), что подтверждает патогенетическую природу эффекта.

4. Летний сезон не обеспечивает восполнения дефицита витамина D: в контрольной подгруппе уровень 25(OH)D повысился лишь с 13,4 до 15,6 нг/мл, достаточного уровня не достигла ни одна девочка.

5. Приём холекальциферола в поддерживающей дозе 1000 МЕ в сутки целесообразно продолжать круглогодично после завершения основного курса терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимова Ш.Ш. Диагностика метаболического синдрома у детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением узбекской популяции: дис. … д-ра мед. наук. — Ташкент, 2018.

2. Ata N., Maguire B., Hamilton D.C., Kuhle S. Percentile curves for cardiometabolic disease markers in Canadian children and youth: a cross-sectional study // BMC Pediatr. — 2018. — Vol. 18, № 1. — P. 314. doi: 10.1186/s12887-018-1289-2

3. Demay M.B., Pittas A.G., Bikle D.D. et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2024. — Vol. 109, № 8. — P. 1907–1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290

4. Güngör D., Biçer I., Pereira R.R. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Samarkand, Uzbekistan // J. Nutr. Environ. Med. — 2008. — Vol. 17, № 4. — P. 223–231. doi: 10.1080/13590840802486991

5. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.

6. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance // Nutrients. — 2019. — Vol. 11, № 4. — P. 794. doi: 10.3390/nu11040794

7. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. — Geneva: WHO, 2024.

8. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // Pediatr. Diabetes. — 2007. — Vol. 8, № 5. — P. 299–306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x