

На правах рукописи



Колоскова Алла Анатольевна

**Влияние гиповитаминоза D и его коррекции на течение хронической головной боли
напряжения**

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Воробьева Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

Шаров Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней стоматологического факультета, профессор кафедры

Рачин Андрей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел нейрореабилитации и клинической психологии, заведующий отделом; заместитель директора по научной работе; главный научный сотрудник

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «15» июня 2022 г. в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.001.12 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1, и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.12
доктор медицинских наук, профессор



Зиновьева Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее часто встречающейся цефалгией. Распространенность ГБН в течение жизни, по данным разных источников, составляет 21-78% (А.В. Сергеев, 2014; S.C. Crystal с соавт., 2010; I. Auzenberg с соавт., 2012; T. Ferrante с соавт., 2013). Хроническая ГБН (ХГБН) имеет относительно невысокую частоту встречаемости: 0,5-4,8% (R. Jensen с соавт., 2008; K. Zebenholzer с соавт., 2015). Однако данная форма ГБН наиболее выражено снижает трудоспособность пациентов (Lj. Stovner с соавт., 2007). В связи с этим среди всех цефалгий именно на ХГБН приходится наибольшее социально-экономическое бремя болезни (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015).

Одновременно ХГБН является наиболее сложной для терапии формой ГБН. Неотъемлемую часть клинических проявлений ХГБН составляют коморбидные состояния. Среди них наиболее частыми являются тревожно-депрессивные нарушения, расстройства сна и боль другой локализации. Клинические проявления головной боли (ГБ) и перечисленные коморбидные состояния тесно переплетаются и усиливают друг друга, существенно отягощая состояние пациентов и осложняя процесс лечения (В.В. Осипова, 2010; Г.Р. Табеева, 2014; Л.Р. Ахмадеева с соавт., 2016; S.D. Silberstein, 2005; R. Jensen с соавт., 2008; R.V. Halker с соавт., 2011; K. Hagen с соавт., 2012; C. Fernández-de-Las-Peñas с соавт., 2017).

В последние десятилетия наблюдается экспоненциальный рост числа работ, изучающих значимость уровня витамина D (VD) при различных заболеваниях. С одной стороны, этому способствует чрезвычайно высокая распространенность гиповитаминоза: примерно 75% среди мирового населения (P. Lips, 2010; M.F. Holick, 2017). С другой стороны, прогрессирующий интерес клиницистов обусловлен эволюцией знаний о физиологической роли VD.

Нервная система рассматривается как один из наиболее потенциальных органов-мишеней для VD (О.А. Громова с соавт., 2018; X. Cui с соавт., 2017). Рецепторы витамина D были обнаружены в головном мозге, ганглиях дорсальных корешков спинного мозга и периферических нервных волокнах (D.W. Eyles с соавт., 2005; S.E. Tague с соавт., 2011). Было показано влияние VD на широкий перечень процессов в центральной нервной системе: ноцицепцию, нейропластичность, синтез нейромедиаторов, поддержание иммунного и оксидативного гомеостаза (E. Garcion с соавт., 2002; X. Cui с соавт., 2017; E.A. Shipton с соавт., 2015; P. Poisbeau с соавт., 2019). Перечисленные процессы являются значимыми при ХГБН (Ю.В. Каракулова, 2006; М.И. Карпова, 2011; M. Ashina с соавт., 1999; L. Bendtsen, 2003; T. Schmidt-Wilcke с соавт., 2005). Влияние на эти процессы VD указывает на возможную вовлеченность гиповитаминоза в модуляцию клинических проявлений при ХГБН.

Препараты, традиционно используемые для лечения ХГБН, обладают побочными эффектами, а у четверти пациентов – неэффективны (В.В. Осипова, 2010; Г.Р. Табеева, 2014; L. Bendtsen с соавт., 2010). Нативные препараты VD являются высоко безопасными (J.N. Nathcock с соавт., 2007; M.F. Holick, 2007; А.М. Nabib с соавт., 2020). При этом современные данные позволяют предполагать, что компенсация гиповитаминоза D при ХГБН может обладать терапевтическим эффектом.

Таким образом, исследование влияния гиповитаминоза D и его коррекции на проявления ХГБН и ее основных коморбидных нарушений представляется актуальным и практически значимым в лечении данных пациентов.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время собран значительный объем клинических доказательств значимости уровня VD для состояний боли, тревожно-депрессивных расстройств и нарушений сна.

Значимость уровня VD для различных типов цефалгии была показана в 3-х популяционных и 9-и клинических исследованиях (K.V. Knutsen с соавт., 2010; M. Kjaergaard с соавт., 2012; T. Mottaghi с соавт., 2013; A. Celikbilek с соавт., 2014; J.K. Virtanen с соавт., 2017; S. Prakash с соавт., 2017; L. Rapisarda с соавт., 2018; T.J. Song с соавт., 2018; M. Togha с соавт., 2018; L. Gallelli с соавт., 2019; M. Hussein с соавт., 2019; U. Patel с соавт., 2019). Была продемонстрирована связь с низким уровнем VD с наличием ХГБН, мигрени и ГБ неуточненного типа (M. Kjaergaard с соавт., 2012; S. Prakash с соавт., 2017; Rapisarda с соавт., 2018; T.J. Song с соавт., 2018; M. Togha с соавт., 2018; U. Patel с соавт., 2019). У пациентов с ХГБН была показана ассоциация дефицита витамина с наличием цефалгии 30 дн/мес (S. Prakash с соавт., 2017). У исследуемых с мигренью была обнаружена обратная связь уровня VD с частотой и длительностью ГБ, тяжестью мигрени по шкале MIGSEV и качеством жизни пациентов по опроснику НИТ-6 (L. Rapisarda с соавт., 2018; M. Hussein с соавт., 2019), а также ассоциация дефицита VD с выраженной дезадаптацией пациентов (U. Patel с соавт., 2019). У пациентов с ГБ неуточненного типа была показана связь низкой концентрации VD с ростом риска частой цефалгии (J.K. Virtanen с соавт., 2017).

В 3-х метаанализах была продемонстрирована ассоциация низких концентраций VD с наличием хронической широко распространенной боли, миалгии и боли в нижней части спины (M.-Y. Hsiao с соавт., 2016; J. Zadro с соавт., 2017; Z. Wu с соавт., 2018). В 2-х крупных исследованиях была выявлена связь низкого уровня VD с большей встречаемостью и/или тяжестью клинической депрессии (M.T. Hoang с соавт., 2011; Y. Milaneschi с соавт., 2014). В 6-и эпидемиологических работах была обнаружена ассоциация низкого содержания VD с укорочением сна (M.A. Beydoun с соавт., 2014; J.H. Kim с соавт., 2014; H.J. Lee с соавт., 2014; J. Massa с соавт., 2015; Y.S. Jung с соавт., 2017; E. Dogan-Sander с соавт., 2019).

Параллельно копятся результаты исследований по лечению витамином цефалгии, мышечно-скелетной боли и эмоциональных нарушений. В 5-и исследованиях было выявлено снижение на фоне лечения витамином частоты приступов мигрени, кластерной ГБ или хронической цефалгии (P. Batcheller, 2014; C. Buettner с соавт., 2015; T. Mottaghi с соавт., 2015; R. Yilmaz с соавт., 2016; P. Gazerani с соавт., 2019). В ряде клинических исследований и одном метаанализе по хронической широко распространенной боли было показано снижение на фоне лечения витамином частоты встречаемости, интенсивности и/или количества зон боли (N.T. Abokrysha, 2012; R. Yilmaz с соавт., 2016; O. G. Akyuz с соавт., 2017; A. Dogru с соавт., 2017; W.C. Yong с соавт., 2017; Kenis-Coskun с соавт., 2020). В 2-х метаанализах было показано уменьшение на фоне лечения витамином тяжести клинической депрессии (F. Vellekkatt с соавт., 2019; Y.-C. Cheng с соавт., 2020). Кроме того, было показано, что при мигрени и фибромиалгии добавление VD к базовой медикаментозной терапии заболеваний может повышать эффективность их лечения (A. Cayir с соавт., 2014; A. Mirzaei с соавт., 2018).

Связь гиповитаминоза D с проявлениями ХГБН и ее основных коморбидных нарушений оценивалась только в одной работе (S. Prakash с соавт., 2017). Причем в данном исследовании не уточнялся перечень параметров ХГБН, ассоциированных с низким уровнем VD, а связь гиповитаминоза с коморбидными нарушениями оценивалась лишь для некоторых расстройств. Кроме того, эта работа была проведена на территории южно-азиатского региона. Исследований по лечению ГБН препаратами VD ранее не проводилось.

Таким образом, очевидно, что имеющихся данных по влиянию уровня VD при ХГБН явно недостаточно.

Цель исследования

Цель – изучение влияния содержания в организме VD на клинические характеристики ХГБН и оценка возможностей терапии головной боли за счет коррекции гиповитаминоза.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ клинических проявлений ХГБН у пациенток с разным уровнем VD.
2. Сравнить у пациенток с разным уровнем VD представленность и выраженность коморбидных состояний: тревожно-депрессивных расстройств, нарушений сна, хронической боли другой локализации.
3. Проанализировать динамику клинических проявлений ХГБН и оцениваемых коморбидных нарушений на фоне терапии VD.
4. Провести сравнительный анализ результатов терапии ХГБН с использованием витамина D, стандартной терапии заболевания и комбинированного лечения, сочетающего применение обоих медикаментозных методов.

5. Определить предикторы эффективности терапии ХГБН витамином D.
6. Разработать рекомендации по использованию VD при ХГБН.

Научная новизна

Впервые в российской популяции оценена распространенность гиповитаминоза D при ХГБН. У пациентов с ХГБН установлена высокая частота встречаемости гиповитаминоза (78%), в том числе дефицита VD (30%).

Впервые в мире оценены характеристики ХГБН и параметры ее основных коморбидных нарушений при разном содержании витамина в крови пациентов. Показана связь дефицита VD с тяжестью ГБН: с более частой и длительной цефалгией, большей частотой приема анальгетиков, более низким качеством жизни пациенток. У женщин с ХГБН продемонстрирована ассоциация дефицита VD с хронической распространенной болью, уменьшением продолжительности и эффективности сна.

Впервые оценено влияние уровня VD на возраст начала ХГБН. Определено, что дефицит VD способствует хронизации ГБН в более молодом возрасте.

Впервые оценены возможности терапии ХГБН методом компенсации гиповитаминоза D. Установлен спектр характеристик ГБН и коморбидных состояний, поддающихся коррекции за счет нормализации уровня VD и поддержания нормы витамина в течение 3-х месяцев. Показано, что компенсация гиповитаминоза сопровождается снижением частоты и длительности ГБ, снижением болезненности перикраниальных мышц, уменьшением частоты приема анальгетиков, улучшением качества жизни пациентов, а также уменьшением частоты встречаемости хронической распространенной боли и количества ее зон, снижением выраженности депрессии, повышением длительности и эффективности сна.

Впервые показаны возможности комбинированного лечения ХГБН, сочетающего стандартную терапию с компенсацией гиповитаминоза D. Продemonстрировано, что у женщин с дефицитом VD эффективность комбинированной терапии превосходит стандартное лечение: снижение частоты цефалгии от исходной на 74% и 55% соответственно. Показано, что при гиповитаминозе добавление колекальциферола к amitриптилину способствует регрессу частоты цефалгии, уменьшению влияния ГБ на качество жизни пациентов, сокращению частоты приема анальгетиков для купирования ГБ. Кроме того, комбинированное лечение ХГБН по сравнению со стандартным сопровождается большим снижением тяжести депрессии и более ранним уменьшением встречаемости распространенной боли.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показанная связь тяжести ХГБН с дефицитом VD указывает на необходимость его диагностики у пациентов и компенсации. Определение уровня VD является простой и быстрой процедурой, а использование препаратов витамина – физиологичным, безопасным и доступным

адьювантным методом лечения.

Установленная у исследуемых с ХГБН связь частоты приема анальгетиков с дефицитом VD при его компенсации будет способствовать снижению риска развития у пациентов лекарственно-индуцированной ГБ.

Показанные в исследовании снижение цефалгии, уменьшение выраженности депрессии, улучшение сна и уменьшение проявлений хронической распространенной боли, достигнутые на относительно низких дозах колекальциферола, открывают возможности для дальнейших исследований в тех же направлениях с использованием более высоких доз препарата.

Определение связи тяжести ХГБН с хронической распространенной болью способствует лучшему пониманию взаимного влияния этих болевых состояний, и может служить основой для дальнейшего исследования их ассоциации.

Идентификация проявлений хронической распространенной боли и раннего дебюта в качестве предикторов эффективности витаминотерапии ХГБН позволяет применять данный метод лечения целенаправленно и максимально эффективно.

Показанный рост эффективности стандартной терапии ХГБН за счет добавления VD к amitриптилину при использовании данной комбинации препаратов у целевых групп пациентов будет способствовать повышению качества медицинской помощи.

Методология и методы исследования

В настоящей диссертационной работе проведено открытое наблюдательное исследование, состоявшее из двух этапов: первого – кросс-секционного, и второго – проспективного когортного. Объектом исследования являлись женщины среднего возраста с ХГБН. Предметом исследования было соотношение содержания VD в крови пациенток с клиническими характеристиками ХГБН и коморбидных нарушений. Концентрация VD измерялась по уровню 25-гидроксивитамина D или 25(OH)D. У исследуемых женщин оценивались параметры ХГБН и коморбидные расстройства. По итогам первого этапа исследования оценивалось наличие связи уровня 25(OH)D с выраженностью и/или представленностью нарушений в общей выборке пациенток. На втором этапе исследования женщины с гиповитаминозом получали дифференцированную профилактическую терапию ХГБН: только витамин, только amitриптилин или их комбинацию. По итогам второго этапа исследования проводился сравнительный анализ результатов дифференцированной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Гиповитаминоз D негативно влияет на клинические проявления при ХГБН. Дефицит VD способствует увеличению частоты и длительности цефалгии, учащению приема анальгетиков, снижению качества жизни пациенток с ГБ, а также росту коморбидных нарушений: снижению продолжительности и эффективности сна и наличию хронической распространенной боли.

2. У женщин с ХГБН и дефицитом VD его компенсация и удержание нормы VD в течение 3-х месяцев в монотерапии нецелесообразно, поскольку этот метод имеет невысокую эффективность в отношении снижения частоты ГБ (на 36% от исходной). Предикторами эффективности данного метода лечения являются наличие хронической распространенной боли и ранний возраст начала ХГБН (до 33 лет).

3. Комбинированная терапия ХГБН, сочетающая компенсацию гиповитаминоза с применением антидепрессантов (амитриптилина), у пациенток с дефицитом VD более эффективна по сравнению со стандартным профилактическим лечением заболевания (использование амитриптилина): снижение частоты ГБ от исходной на 74% и 54% соответственно. У женщин с гиповитаминозом добавление колекальциферола к амитриптилину способствует регрессу частоты цефалгии, снижению частоты приема анальгетиков и улучшению качества жизни пациенток.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность и обоснованность результатов настоящего исследования базируется на большом количестве пациентов, однородности исследуемой когорты по полу и возрасту, применении современных методов исследования пациентов с ХГБН, учете тяжести основных коморбидных состояний изучаемой цефалгии, использовании кросс-секционного и продольного дизайна, применении современных количественных методов исследования, а также обработке информации с помощью профессиональных программ статистического анализа.

Апробация результатов работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на X Междисциплинарном Международном Конгрессе Manage Pain («Управляй болью»), Москва, 2019; VI Международной научно-практической конференции «Лечение головной боли: теория и практика», Москва, 2020; XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии», Москва, 2020; научно-практической конференции «Неврология и ревматология: на стыке дисциплин», Нижний Новгород, 2020.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в педагогический процесс на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в лечебную деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская больница №24 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы".

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач диссертационной работы, наборе пациенток, проведении клинического обследования и тестирования пациенток по опросникам, рандомизации исследуемых, назначении и контроле лечения пациенток, статистической обработке, обобщении и интерпретации результатов исследования, анализе литературы по теме исследования, написании диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе:

- научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 4 статьи, из них:
- в изданиях Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 3,
- в журналах, включенных в международные базы Scopus и Web of Science – 1,
- материалов конференций – 2,
- в иных изданиях – 1.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 166 машинописных страницах, состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы (268 источников, в том числе 44 отечественных и 224 иностранных), приложения. Работа содержит 81 таблицу и 25 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты и методы исследования

В исследование было включено 161 женщина из амбулаторных пациентов, обратившихся в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская больница №24 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» на прием к неврологу по поводу цефалгии. Все пациентки подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения пациентов в исследование: женщины; возраст 18-65 лет; диагноз ХГБН установленный в соответствии с критериями Международной классификации головной боли III-β, 2013.

Критерии не включения пациентов в исследование: беременность, лактация; другие

типы цефалгии; текущее органическое неврологическое заболевание (в том числе боль, связанная с компрессией невралных структур); острое соматическое заболевание или хроническое соматическое заболевание в стадии обострения или декомпенсации (в том числе специфическая мышечно-скелетная боль); первичное психическое заболевание, за исключением расстройств тревожно-депрессивного спектра с уровнем депрессии <30 баллов по шкале Бека; регулярное применение препаратов, которые при совместном приеме с VD могут увеличивать потенциал своей токсичности и/или способствовать развитию гиперкальциемии; прием содержащих VD препаратов и добавок в срок ≤ 4 недели до включения в исследование; гиперчувствительность к препаратам VD; прием снотворных препаратов; противопоказания и ограничения к применению ибупрофена или amitриптилина.

Все пациентки совершали 4 обязательных визита к врачу-исследователю: начальный визит (0-й), и три леченых визита (1-й, 2-й и 3-й). 0-й и 1-й визиты выполнялись на первой неделе исследования, 2-й – на пятой, 3-й – на семнадцатой. Всем пациенткам проводилось клиническое неврологическое исследование и выполнялся анализ крови на содержание VD.

Клиническое неврологическое исследование включало: сбор жалоб и анамнеза; исследование неврологического и соматического статуса; оценку напряжения и болезненности перикраниальных мышц; оценку наличия хронической боли другой локализации и количества ее зон; нейропсихологическое тестирование; оценку качества сна. Напряжение и болезненность перикраниальных мышц оценивались методом пальпации лобных, височных, жевательных, грудино-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц. Интенсивность мышечной болезненности измерялась по 4-балльной вербальной шкале. Баллы всех пар мышц суммировались, чтобы получить общий балл болезненности перикраниальных мышц (БПМ). Считалось, что при значении БПМ 0 баллов дисфункция перикраниальных мышц (ДПМ) отсутствует, ≥ 1 балл – присутствует. Наличие хронической боли другой локализации и количество ее зон оценивались по болевому индексу (БИ) (F. Wolfe с соавт., 2010). Значение БИ 0 баллов интерпретировалось как отсутствие боли, 1-19 баллов – наличие. Боль учитывалась при ее хроническом характере и расценивались как региональная при БИ равном 1 балл или 2 балла, как распространенная – при БИ ≥ 3 балла (F. Wolfe с соавт., 1990). Нейропсихологическое тестирование состояло из оценки тревожных нарушений по опроснику Бека (А.Т. Beck с соавт., 1988), оценки депрессивных нарушений по опроснику Бека (А.Т. Beck с соавт., 1961) и оценки качества жизни пациенток с ГБ по индексу НИТ-6 (НИТ) (F. Nachit-Ouinekh с соавт., 2005). Качество сна измерялось по Питтсбургскому индексу качества сна (D.J. Buysse с соавт., 1989) и включало оценку общего балла (ПИ) и его компонентов К1 – *Субъективное качество сна*, К2 – *Латентность сна*, К3 – *Длительность сна*, К4 – *Эффективность сна*, К5 – *Нарушение качества сна*, К7 – *Нарушение дневного функционирования*.

С первого дня включения в исследование и до его окончания все пациентки заполняли дневник-календарь головной боли, по которому анализировались частота, длительность и интенсивность головной боли (ЧГБ, ДГБ и ИГБ соответственно). ИГБ измерялась по 11-бальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). По дневнику-календарю учитывались анальгетики, принимаемые пациентками для купирования приступов ГБ. Оценивались частота приема препаратов за месяц (прием анальгетиков, дн/мес) и объем принимаемых анальгетиков, то есть количество доз принимаемых пациентками в день с ГБ (прием анальгетиков, доз/день).

Анализ крови на содержание VD выполнялся путем лабораторного измерения уровня 25(ОН)D в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак. Результаты интерпретировались согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых». Уровень VD считался нормальным при концентрации 25(ОН)D в интервале 30,0-150,0 нг/мл. Содержание 25(ОН)D <30 нг/мл расценивалось как гиповитаминоз: уровень 20,0-29,9 нг/мл – недостаточность, уровень <20,0 нг/мл – дефицит.

Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов: первого – кросс-секционного, и второго – проспективного когортного.

На первом этапе исследования все пациентки распределялись на три группы по итогам начального измерения уровня витамина: А – дефицит, В – недостаточность, С – норма. Оценивалось наличие связи уровня VD с выраженностью и/или представленностью нарушений.

На втором этапе исследования пациентки получали лечение. Для этого на 1-м визите женщины с гиповитаминозом (то есть входившие в группы А и В) рандомизировались на 3 группы дифференцированного профилактического лечения ХГБН: группы 1, 2 и 3. В группе 1 осуществлялась коррекция гиповитаминоза; в группе 2 использовалась стандартная профилактическая терапия ХГБН; в группе 3 – одновременно оба метода лечения. Пациентки, у которых на 1-м визите было выявлено нормальное содержание витамина (группа С), получали стандартную профилактическую терапию ХГБН. Длительность лечения во всех группах составляла 16 недель. Коррекция гиповитаминоза включала прием пациентками витаминсодержащего препарата в виде двух последовательных курсов: терапевтического (4 недели) и профилактического (12 недель). По их завершении, то есть через месяц от начала терапии и через 4 месяца (2-ой и 3-ий визиты соответственно), во всех группах выполнялся повторный анализ крови на содержание VD и оценивались результаты лечения. Проводился сравнительный анализ результатов дифференцированной терапии ХГБН.

Методы лечения

В лечении пациенток использовались 3 лекарственных препарата: ибупрофен для купирования приступов ГБ, колекальциферол для коррекции гиповитаминоза, amitriptilin в

качестве препарата стандартной профилактической терапии ХГБН. Все препараты применялись у пациенток соответствующих групп с первого дня терапии и до окончания исследования.

Ибупрофен («МИГ® 400») использовался у всех пациенток. Одной дозой анальгетика считался прием 400 мг препарата. Колекальциферол («Аквадертим®» капли для приема внутрь, 1 капля 500 МЕ витамина) назначался двумя последовательными курсами: первоначальным терапевтическим (по 50 капель 2 раза/нед в течение 4 нед) и дальнейшим профилактическим (по 3 капли ежедневно в течение 12 нед). Амитриптилин назначался в дозе 50 мг/день, при этом начальная доза препарата составляла 10 мг/день, шаг титрации – 10 мг/нед.

Эффективность терапии оценивалась по снижению ЧГБ от исходного значения параметра в процентах и в днях за месяц. Основным критерием достаточной эффективности терапии являлось снижение ЧГБ на $\geq 50\%$ [L. Bendtsen с соавт., 2010]. Дополнительными показателями эффективности терапии считались: уменьшение приема анальгетиков, влияния ГБ на качество жизни пациенток и снижение выраженности или представленности коморбидных нарушений. Для определения предикторов эффективности терапии проводилось сравнение исходных клинических параметров у пациенток с высокой и низкой эффективностью терапии. Для оценки безопасности лечения витамином на 2-м и 3-м визитах учитывались побочные эффекты дифференцированной терапии.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов выполнялась в программе StatSoft Statistica 10.0.1011.0. Большинство выборочных совокупностей не подчинялось закону нормального распределения ($p < 0,05$). Описательная статистика включала: для количественных данных – медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля (Q1 и Q3 соответственно), представленных в виде Me[Q1;Q3]; для качественных – абсолютную и относительную величину признака. Различия между независимыми группами выявлялись в случае количественных данных по H-критерию Краскела-Уоллиса и U-критерию Манна-Уитни, качественных данных по – χ^2 Пирсона. Взаимосвязь количественных признаков оценивалась по корреляции Спирмена (r_s), качественных – по относительному риску (RR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Динамика количественных параметров оценивалась по χ^2 -критерию Фридмана и W-критерию Вилкоксона, качественных – по Q-критерию Кохрена и χ^2 МакНемара. В построении прогностических моделей использовались метод парной линейной регрессии (при удовлетворении совокупностей критериям нормальности) и ROC-анализ. Значение $p < 0,05$ было установлено как статистически значимое во всех случаях, кроме сравнений в 3-х независимых группах, где применялась поправка Бонферрони с уровнем значимости $p < 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст исследуемых женщин составлял 39,0[35,0;45,0] года, возраст начала актуальной

ХГБН – 33,0[30,0;36,0] года. У пациенток ГБ имела высокую частоту (26,0[23,0;28,0] дн/мес), но при этом была довольно слабая (4,0[3,0;5,0] балла ВАШ). Уровень оцениваемых коморбидных нарушений в исследуемой выборке был достаточно высоким.

Комплексная оценка значимости гиповитаминоза D при ХГБН

Уровень 25(ОН)D у исследуемых пациенток соответствовал недостаточности VD: составлял 24,0[17,2;28,1] нг/мл, минимум – 7,5 нг/мл, максимум – 38,1 нг/мл. У женщин с ХГБН гиповитаминоз D имел высокую распространенность: отмечался у 78% (125/161) пациенток, в том числе недостаточность витамина у 47% (79/161) и дефицит у 30% (49/161) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Распределение пациенток в общей выборке по уровню витамина (n=161)

Среди параметров ХГБН связанными с уровнем 25(ОН)D оказались: ЧГБ, ДГБ, индекс НГТ, частота приема анальгетиков, БПМ. Значения по этим характеристикам были больше при дефиците VD против недостаточности или нормы, все $p(U)A-B < 0,017$, все $p(U)A-C < 0,017$. Уровень 25(ОН)D обратно коррелировал с ЧГБ ($r_s = -0,49$, $p < 0,001$, $n = 161$), ДГБ ($r_s = -0,51$, $p < 0,001$, $n = 161$), баллом НГТ ($r_s = -0,46$, $p < 0,001$, $n = 161$), частотой приема анальгетиков ($r_s = -0,46$, $p < 0,001$, $n = 161$) и баллом БПМ ($r_s = -0,49$, $p < 0,001$, $n = 119$). При недостаточности и норме VD значения по перечисленным характеристикам не отличались, все $p(U)B-C > 0,017$ (Таблица 1).

Таблица 1 – Параметры ХГБН в группах витамина

Параметр	Группа А N=49	Группа В N=76	Группа С N=36	р А-В-С	р А-В	р В-С	р А-С
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	28,0[26,0;30,0]	24,0[23,0;28,0]	23,0[22,0;26,0]	<0,001*	<0,001*	0,101	<0,001*
ДГБ (ч/день), Me[Q1;Q3]	15,0[13,0;16,0]	12,0[9,0;14,0]	10,0[8,5;12,0]	<0,001*	<0,001*	0,053	<0,001*
ИГБ (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[4,0;5,0]	4,0[3,0;5,0]	4,0[3,0;5,0]	0,926	0,768	0,703	0,926
НГТ (балл), Me[Q1;Q3]	58,0[56,0;62,0]	55,0[51,0;58,0]	52,5[50,0;56,0]	<0,001*	<0,001*	0,172	<0,001*
Прием анальгетиков (дн/мес), Me[Q1;Q3]	13,0[12,0;14,0]	12,0[9,0;13,0]	11,0[9,0;12,0]	<0,001*	<0,001*	0,063	<0,001*
Прием анальгетиков (доз/раз), Me[Q1;Q3]	1,5[1,4;2,3]	1,4[1,0;2,1]	1,4[1,0;2,0]	0,174	0,109	0,745	0,107
Наличие ДПМ (чел), n (%)	33 (67)	57 (75)	29 (81)	0,374	0,352	0,681	0,268
БПМ (балл), Me[Q1;Q3]	5,0[4,0;5,0] n=33	3,0[2,0;4,0] n=57	3,0[2,0;3,0] n=29	<0,001*	<0,001*	0,166	<0,001*

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, * – достоверное отличие.

Среди коморбидных нарушений связанными с уровнем 25(ОН)D оказались: снижение

длительности и эффективности сна (компоненты ПИ К3 и К4 соответственно), а также наличие хронической распространенной боли. Сон был короче и менее эффективным при дефиците VD против нормы, оба $p(U)A-C < 0,017$; при других вариантах межгруппового сравнения значения К3, как и К4, не отличались, оба $p(U)A-B > 0,017$, оба $p(U)B-C > 0,017$ (Таблица 2). Уровень 25(OH)D обратно коррелировал с баллом К3 ($r_s = -0,32$, $p < 0,001$, $n = 161$) и К4 ($r_s = -0,34$, $p < 0,001$, $n = 161$). Распространенная боль встречалась чаще при дефиците VD, чем при недостаточности или норме: 61% против 29% или 17% соответственно, $p(\chi^2)A-B < 0,017$, $p(\chi^2)A-C < 0,017$. При недостаточности и норме VD значения параметра не отличались, $p(\chi^2)B-C > 0,017$ (Таблица 2). Дефицит VD повышал риск наличия распространенной боли: против недостаточности $RR = 2,1$ (95%ДИ 1,4-3,2), против нормы $RR = 3,7$ (95%ДИ 1,7-7,9), против уровня ≥ 20 нг/мл (то есть против недостаточности и нормы VD совместно) $RR = 2,5$ (95%ДИ 1,7-3,6).

Таблица 2 – Параметры коморбидных нарушений в группах витамина

Параметр	Группа А N=49	Группа В N=76	Группа С N=36	p А-В-С	p А-В	p В-С	p А-С
Тревога (балл), Me[Q1;Q3]	37,0[33,0;42,0]	38,0[28,5;42,5]	38,0[32,0;43,0]	0,768	0,534	0,613	0,975
Депрессия (балл), Me[Q1;Q3]	17,0[15,0;21,0]	17,0[12,0; 21,5]	17,0[11,5;21,0]	0,508	0,277	0,983	0,378
ПИ (балл), Me[Q1;Q3]	10,0[8,0;12,0]	9,5[8,0;12,0]	9,5[7,0;11,0]	0,511	0,415	0,721	0,302
К1 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	0,875	0,776	0,644	0,849
К2 (балл), Me[Q1;Q3]	1,0[1,0;2,0]	1,5[1,0;3,0]	1,5[1,0;2,0]	0,986	0,914	0,879	0,982
К3 (балл), Me[Q1;Q3]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	0,007*	0,319	0,031	0,006*
К4 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;2,0]	1,0[0,5;2,0]	0,007*	0,037	0,184	0,003*
К5 (балл), Me[Q1;Q3]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,5]	2,0[1,0;3,0]	0,148	0,799	0,115	0,067
К7 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,5]	2,0[1,0;3,0]	0,806	0,275	0,726	0,636
Наличие распространенной боли (чел), n (%)	30 (61)	22 (29)	6 (17)	<0,001*	<0,001*	0,243	<0,001*
Наличие региональной боли (чел), n (%)	15 (31)	27 (36)	8 (22)	0,323	0,570	0,820	0,790
БИ при распространенной боли (балл), Me[Q1;Q3] n=30	4,0[3,0;5,0]	4,0[3,0;5,0]	3,5[3,0;5,0]	0,678	0,550	0,694	0,460
БИ при региональной боли, (балл), Me[Q1;Q3] n=15	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	1,5[1,0;2,0]	0,731	0,856	0,548	0,603

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, К1 – Субъективное качество сна, К2 – Латентность сна, К3 – Длительность сна, К4 – Эффективность сна, К5 – Нарушение качества сна, К7 – Нарушение дневного функционирования, * – достоверное отличие.

Выраженность или представленность других оцениваемых нарушений при разном статусе VD не отличались, все $pA-B-C > 0,05$ (Таблицы 1 и 2).

В исследовании не прослеживалось зависимости между уровнем 25(OH)D и возрастом пациенток, при этом низкое содержание VD оказалось связанным с более ранним началом ХГБН. У женщин в группе А возраст начала заболевания составлял 30,0[29,0;32,0] лет, в группе В – 34,0[31,0;36,5] лет, в группе С – 35,0[34,0;36,0] лет, $p(H)A-B-C < 0,05$. Уровень 25(OH)D прямо коррелировал с возрастом начала заболевания: $r_s = 0,56$, $p < 0,001$, $n = 161$. Возраст начала ХГБН в группе А был достоверно меньше, чем в группах В или С, а в группах В и С не отличался статистически значимо, $p(U)A-B < 0,001$, $p(U)A-C < 0,001$, $p(U)B-C = 0,038$.

Для того чтобы определить возраст начала ХГБН при дефиците VD, выполнялся парный линейный регрессионный анализ. Наблюдаемая зависимость возраста начала ХГБН от уровня 25(OH)D описывалась уравнением: $Y = 26,431 + 0,284 \times X$, где Y – возраст начала ХГБН, X – уровень 25(OH)D. При повышении уровня 25(OH)D на 1,0 нг/мл следовало ожидать увеличения возраста начала заболевания на 0,284 года (3,4 месяца). Полученная модель объясняла 33,6% наблюдаемой дисперсии возраста начала ХГБН. Прогнозируемый возраст начала заболевания при дефиците VD [уровень 25(OH)D 19,9 нг/мл] составлял 32,1 года (95%ДИ 31,6-32,6), то есть до 33 лет. Наличие дефицита повышало риск начала ХГБН в возрасте до 33 лет примерно втрое: $RR = 3,2$ (95%ДИ 2,2-4,8).

Факторами, по которым у женщин с ХГБН было возможным прогнозировать определение дефицита VD, оказались наличие хронической распространенной боли и начало заболевания в возрасте до 33 лет. Сопутствующая распространенная боль повышала риск определения дефицита почти втрое: $RR = 2,8$ (95%ДИ 1,7-4,5), чувствительность 61%, специфичность 75%. ROC-анализ показал, что дефицит VD у пациенток можно было прогнозировать при возрасте начала ХГБН до 33 лет (чувствительность 74%, специфичность 82%). Возраст начала ХГБН до 33 лет повышал риск определения дефицита VD почти в 6 раз: $RR = 5,9$ (95%ДИ 3,1-11,4).

Результаты дифференцированной терапии ХГБН при гиповитаминозе D

Группы 1, 2 и 3 до начала лечения были сравнимыми по каждому из оцениваемых клинических параметров, все $p_{1-2-3} > 0,05$.

В группе монотерапии колекальциферолом (группа 1) у пациенток с ХГБН гиповитаминоз был компенсирован в ходе лечения. Так, уровень 25(OH)D на 1-м визите был равен 21,1[13,7;25,1] нг/мл; на 2-м визите повысился до нормы VD, составив 31,8[26,5;37,7] нг/мл, $p(W)_{1-2} < 0,001$; на 3-м визите не изменился против предыдущего значения (и был выше исходного), составив 32,5[28,5;36,3] нг/мл, $p(W)_{2-3} = 0,453$, $p(W)_{1-3} < 0,001$.

На фоне данного лечения у пациенток снизились значения всех характеристик ХГБН, ассоциированных с дефицитом витамина: ЧГБ, ДГБ, индекс НИТ, частота приема анальгетиков и балл БПМ, все $p(\chi^2 r)_{1-2-3} < 0,001$ (Таблица 3). Также в группе 1 повысились длительность и эффективность сна, оба $p(\chi^2 r)_{1-2-3} < 0,001$, а у женщин с распространенной болью уменьшилось

количество ее зон, $p(\chi^2r)_{1-2-3}=0,010$, $p(W)_{1-2}=0,002$, что сопровождалось снижением встречаемости распространенной боли (количества пациенток с БИ ≥ 3 балла), $p(\chi^2)_{1-2}=0,003$. Кроме того, в группе 1 уменьшилась выраженность депрессии, $p(\chi^2r)_{1-2-3}<0,001$ (Таблица 4).

Таблица 3 – ЧГБ, ДГБ, индекс НГТ и частота приема анальгетиков и балл БПМ в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Визит 1 n=42	Визит 2 n=39	Визит 3 n=30	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	26,0[23,0;30,0]	22,0[17,0;25,0]	19,0[16,0;23,0]	<0,001*	<0,001*	0,001*	<0,001*
ДГБ (ч/день), Me[Q1;Q3]	12,0[10,0;15,0]	11,3[10,0;12,8]	10,8[9,5;12,4]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
НГТ (балл), Me[Q1;Q3]	56,0[52,0;61,0]	56,0[52,0;59,0]	54,0[51,0;59,0]	<0,001*	0,001*	0,004*	0,001*
Прием анальгетиков (дн/мес), Me[Q1;Q3]	12,0[10,0;14,0]	11,0[9,0;12,0]	10,0[8,0;11,0]	<0,001*	<0,001*	0,017*	0,001*
БПМ (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;4,0] n=29	3,0[2,0;4,0] n=28	3,0[2,0;4,0] n=20	<0,001*	0,001*	0,173	0,003*

Примечание: * – достоверное изменение.

Таблица 4 – Выраженность депрессии, количественные параметры сна и характеристики распространенной боли в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Визит 1 N=42	Визит 2 N=39	Визит 3 N=30	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
Депрессия (балл), Me[Q1;Q3]	17,5[13,0;20,0]	16,0[13,0;17,0]	13,5[12,0;16,0]	<0,001*	<0,001*	0,021*	<0,001*
К3 (балл), Me[Q1;Q3]	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,001*	0,225	0,005*
К4 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,001*	0,005*	0,001*
Наличие РБ, n (%)	16 (35)	3 (8)	0 (0)	-	0,003*	-	-
БИ при РБ (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;5,5] n=16	2,0[2,0;2,5] n=12	2,0[2,0;2,0] n=5	0,010*	0,002*	0,180	0,043*

Примечание: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, К3 – Длительность сна, К4 – Эффективность сна, РБ – распространенная боль, * – достоверное изменение, «-» – анализ недоступен.

В группе монотерапии amitriptилином (группа 2) уровень 25(OH)D не менялся на фоне лечения: составлял на 1-м визите 22,4[14,0;26,3] нг/мл, на 2-м – 20,2[15,5;26,6] нг/мл, на 3-м – 23,0[18,9;27,3] нг/мл, $p(\chi^2r)_{1-2-3}>0,05$, все $p(W)>0,05$. То есть в группе 2 в ходе всего исследования сохранялся гиповитаминоз. Монотерапия amitriptилином у этих пациенток сопровождалась снижением значений всех оцениваемых нарушений, все $p_{1-2-3}<0,05$.

В группе комбинированной терапии (группа 3), как и в группе 1, гиповитаминоз был компенсирован на фоне лечения. Так, содержание 25(OH)D было равно на 1-м визите 22,5[19,4;24,7] нг/мл; на 2-м визите повысилось до нормы VD, составив 32,8[28,7;36,0] нг/мл,

$p(W)_{1-2} < 0,001$; на 3-м визите не изменилось против предыдущего значения (и было выше исходного), составив 32,3[29,0;37,0] нг/мл, $p(W)_{2-3} = 0,458$, $p(W)_{1-3} < 0,001$. На фоне комбинированной терапии, как и при монотерапии amitриптилином, снизились значения всех оцениваемых нарушений, все $p_{1-2-3} < 0,05$.

Сравнение результатов дифференцированной терапии ХГБН

На 2-м и 3-м визитах уровень 25(OH)D в группах 1 и 3 не отличался и был выше, чем в группе 2, оба $p(U)_{1-3} > 0,017$, оба $p(U)_{1-2} < 0,017$, оба $p(U)_{2-3} < 0,017$ (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты дифференцированной терапии по уровню 25(OH)D

Параметр-номер визита	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p1-2	p2-3	p1-3
25(OH)D-2 (нг/мл), Me[Q1;Q3]	31,8[26,5;37,7] n=39	20,2[15,5;26,6] n=37	32,8[28,7;36,0] n=39	<0,001*	<0,001*	0,633
25(OH)D-3 (нг/мл), Me[Q1;Q3]	32,5[28,5;36,3] n=30	23,0[18,9;27,3] n=26	32,3[29,0;37,0] n=33	<0,001*	<0,001*	0,822
Примечание:* – достоверное отличие.						

Результаты терапии в группах 1, 2 и 3 имели отличия по всем клиническим характеристикам, кроме объема принимаемых анальгетиков, встречаемости ДПМ, компонентов ПИ К3 (*Длительность сна*) и К7 (*Нарушение дневного функционирования*), параметров региональной боли.

У женщин с ХГБН и гиповитаминозом D монотерапия витамином оказалась наименее успешным вариантом дифференцированного лечения.

Результаты монотерапии витамином по сравнению со стандартным лечением были хуже по значительному перечню параметров: через месяц – по ЧГБ, ИГБ, частоте приема анальгетиков, выраженности тревоги, общему баллу ПИ и его компонентам К1 (*Субъективное качество сна*), К2 (*Латентность сна*), К4 (*Эффективность сна*) и К5 (*Нарушение качества сна*), а через 4 месяца – и по индексу НГТ, все $p_{1-2} < 0,017$. Монотерапия витамином имела преимущество перед монотерапией amitриптилином только по баллу БПМ и по параметрам распространенной боли (ее встречаемость и количество зон). Так, значения этих характеристик в группе 1 уменьшились уже через месяц лечения, а в группе 2 – только через 4 месяца. На 2-м визите значения БПМ и параметров распространенной боли в группе 1 были ниже, чем в группе 2, все $p_{1-2} < 0,017$ (Таблица 6). По остальным характеристикам результаты монотерапии витамином и amitриптилином не отличались, все $p_{1-2} > 0,017$.

Результаты монотерапии витамином по сравнению с комбинированным лечением были сопоставимы только по баллу БПМ и по параметрам распространенной боли, все $p_{1-3} > 0,017$ (Таблица 6). По всем остальным характеристикам результаты монотерапии витамином против комбинированной были хуже, все $p_{1-3} < 0,017$.

Таблица 6 – Результаты дифференцированной терапии по БПМ и параметрам распространенной боли

Параметр-номер визита	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p1-2	p2-3	p1-3
БПМ-2 (балл), Ме[Q1;Q3]	3,0[2,0;4,0] n=28	4,0[3,0;5,0] n=24	3,0[2,0;4,0] n=27	0,014*	0,002*	0,463
БПМ-3 (балл), Ме[Q1;Q3]	3,0[2,0;4,0] n=20	3,0[2,0;4,0] n=10	3,0[2,0;3,0] n=13	0,588	0,232	0,501
Наличие РБ-2 (чел), n/N (%)	3/39 (8)	14/37 (38)	3/39 (8)	0,004*	0,004*	1,000
Наличие РБ-3 (чел), n/N (%)	0/30 (0)	4/26 (15)	0/33 (0)	-	-	-
БИ-2 (балл), Ме[Q1;Q3]	2,0[2,0;2,5] n=12	4,0[3,0;5,0] n=15	2,0[2,0;3,0] n=8	<0,001*	0,004*	0,521
БИ-3 (балл), Ме[Q1;Q3]	2,0[2,0;2,0] n=5	3,0[3,0;4,0] n=5	1,5[1,0;2,0] n=4	0,032	0,032	0,556
Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, РБ – распространенная боль, БИ - у женщин с исходной распространенной болью, * – достоверное отличие, «-» – анализ невозможен.						

Комбинированная терапия ХГБН у женщин с гиповитаминозом оказалась наилучшим вариантом лечения. Так, результаты комбинированной терапии против стандартной были лучше: через месяц – по ЧГБ и частоте приема анальгетиков, через 4 месяца – и по индексу НИТ и выраженности депрессии, все $p_{2-3} < 0,017$ (Таблица 7). По остальным характеристикам, по которым результаты дифференцированной терапии имели отличия, итоги комбинированного лечения соответствовали тому варианту монотерапии, результаты которого были лучше. В частности, результаты лечения в группе 3 повторяли результаты в группе 2 по ДГБ, ИГБ, выраженности тревоги, общему баллу ПИ и компонентам К1 (*Субъективное качество сна*), К2 (*Латентность сна*), К4 (*Эффективность сна*) и К5 (*Нарушение качества сна*), все $p_{2-3} > 0,017$. По БПМ и параметрам распространенной боли результаты лечения в группе 3 повторяли результаты в группе 1, все $p_{1-3} > 0,017$.

Таблица 7 – Результаты дифференцированной терапии по ЧГБ, индексу НИТ, частоте приема анальгетиков и выраженности депрессии

Параметр-номер визита	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p 1-2	p 2-3	p 1-3
ЧГБ-2 (дн/мес), Ме[Q1;Q3]	22,0[17,0;25,0] n=39	18,0[16,0;22,0] n=37	17,0[13,0;19,0] n=39	0,013*	0,008*	<0,001*
ЧГБ-3 (дн/мес), Ме[Q1;Q3]	19,0[16,0;23,0] n=30	12,0[10,0;14,0] n=26	9,0[7,0;13,0] n=33	<0,001*	0,005*	<0,001*
НИТ-2 (балл), Ме[Q1;Q3]	56,0[52,0;59,0] n=39	53,0[51,0;58,0] n=37	52,0[50,0;54,0] n=39	0,229	0,060	0,001*
НИТ-3 (балл), Ме[Q1;Q3]	54,0[51,0;59,0] n=30	50,0[48,0;55,0] n=26	47,0[45,0;51,0] n=33	0,011*	0,002*	<0,001*
Прием анальгетиков-2 (дн/мес), Ме[Q1;Q3]	11,0[9,0;12,0] n=39	9,0[8,0;10,0] n=37	8,0[7,0;9,0] n=39	<0,001*	0,006*	<0,001*
Прием анальгетиков-3, (дн/мес), Ме[Q1;Q3]	10,0[8,0;11,0] n=30	7,0[5,0;8,0] n=26	5,0[3,0;7,0] n=33	<0,001*	0,014*	<0,001*

Продолжение Таблицы 7

Параметр-номер визита	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p 1-2	p 2-3	p 1-3
Депрессия-2 (балл), Me[Q1;Q3]	16,0[13,0;17,0] n=39	17,0[13,0;20,0] n=37	13,0[11,0;17,0] n=39	0,025	0,019	0,544
Депрессия-3 (балл), Me[Q1;Q3]	13,5[12,0;16,0] n=30	14,0[12,0;16,0] n=26	11,0[9,0;13,0] n=33	0,826	0,001*	0,005*
Примечание:* – достоверное отличие.						

Таким образом, комбинированная терапия по сравнению со стандартной через 4 месяца имела преимущество по снижению ЧГБ, частоты приема анальгетиков и влияния ГБ на качество жизни пациенток. Кроме того, комбинированная терапия сопровождалась более ранним снижением БПМ и встречаемости распространенной боли (и балла БИ).

Эффективность терапии и ее предикторы

Эффективность монотерапии колекальциферолом через 4 месяца была небольшой: снижение ЧГБ от исходной на 5,5 дн/мес, или 20%. У пациенток с дефицитом VD по сравнению с женщинами с недостаточностью эффективность лечения оказалась выше: снижение ЧГБ на 10,0 дн/мес против 4,0 дн/мес, $p(U)=0,002$, или на 36% против 13% соответственно, $p(U)=0,006$. У пациенток с дефицитом VD для снижения ЧГБ были значимы и нормализация уровня 25(OH)D, и поддержание нормы витамина: эффективность терапии на 2-м визите составляла 21%, а на 3-м выросла против предыдущего значения до 36%, $p(W)_{2-3}=0,008$.

Эффективность монотерапии amitриптилином через 4 месяца составляла 15,0 дн/мес в абсолютных значениях ЧГБ, или 54% в доле от исходной. При дефиците и недостаточности VD эффективность лечения не отличалась: снижение ЧГБ на 16,5 дн/мес против 14,0 дн/мес, $p(U)=0,268$, или на 55% против 54% соответственно, $p(U)=0,938$.

Эффективность комбинированной терапии через 4 месяца оказалась высокой: снижение ЧГБ от исходной на 17,0 дн/мес, или 68%. У пациенток с дефицитом VD эффективность терапии была выше, чем у женщин с недостаточностью: снижение ЧГБ на 20,0 дн/мес против 15,0 дн/мес, $p(U)=0,014$, или на 74% против 54% соответственно, $p(U)=0,008$.

У женщин с дефицитом VD через 4 месяца эффективность комбинированного лечения оказалась наибольшей (74%), монотерапии amitриптилином – средней в данном ряду (55%), а монотерапии колекальциферолом – наименьшей (36%), $p(U)_{1-2}<0,001$, $p(U)_{2-3}=0,011$, $p(U)_{1-3}<0,001$. У пациенток с недостаточностью VD эффективность при монотерапии amitриптилином и комбинированном лечении не отличалась (по 54%) и была выше, чем при монотерапии колекальциферолом (13%), $p(U)_{2-3}=0,152$, $p(U)_{1-2}<0,001$, $p(U)_{1-3}<0,001$.

Предикторами эффективности монотерапии колекальциферолом оказались наличие распространенной боли и возраст начала ХГБН до 33 лет. Так, на 1-м визите у респондеров

(пациенток с эффективностью терапии $\geq 30\%$) против нон-респондеров (пациенток с эффективностью терапии $< 30\%$) встречаемость распространенной боли была выше: 89% (8/9) против 10% (2/21) соответственно, $p(\chi^2)=0,001$. Возраст начала ХГБН у респондеров был меньше, чем у нон-респондеров: 30,0[29,0;32,0] лет против 35,0[33,0;36,0] лет соответственно, $p(U)=0,001$. Медиана и интерквартильный интервал возраста начала заболевания у респондеров соответствовали рассчитанному ранее раннему дебюту ХГБН (до 33 лет), а у нон-респондеров – более позднему (в возрасте 33 года и старше).

Предикторами эффективности для комбинированной терапии оказались те же характеристики, что и для монотерапии колекальциферолом. На 1-м визите у женщин с большим терапевтическим ответом (эффективность терапии $\geq 68\%$) против меньшего (эффективность терапии $< 68\%$) распространенная боль встречалась чаще: 69% (11/16) против 24% (4/17) соответственно, $p(\chi^2)=0,024$. У женщин с большим терапевтическим ответом против меньшего ХГБН актуализировалась в более раннем возрасте: в 30,0[27,5;32,0] лет и 35,0[33,0;36,0] лет соответственно, $p(U)<0,001$. У первых ХГБН начиналась в возрасте до 33 лет (по значению медианы и интерквартильного интервала), у вторых – в возрасте 33 года и старше.

Безопасность терапии ХГБН методами с использованием витамина D

Пациентки с ХГБН и гиповитаминозом, получавшие монотерапию колекальциферолом, не предъявляли жалоб на наличие побочных эффектов используемого лечения. Женщины с ХГБН, получавшие комбинированную терапию (группа 3), отмечали наличие побочных эффектов, встречаемость которых не отличалась от таковой при монотерапии amitриптилином (группа 2) ни через месяц лечения, ни через четыре, все $p(\chi^2)_{2-3}>0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании было продемонстрировано наличие связи клинических характеристик ХГБН и ее основных коморбидных состояний с концентрацией VD в сыворотке пациенток. Дефицит VD был сопряжен с повышенной выраженностью или представленностью оцениваемых расстройств. У женщин с ХГБН клиническими характеристиками, ассоциированными с низким содержанием 25(OH)D, можно считать ЧГБ, ДГБ, индекс НIT, частоту приема анальгетиков для купирования цефалгии, балл БПМ, длительность и эффективность сна, наличие хронической распространенной боли.

Результаты монотерапии колекальциферолом подтвердили наличие связи уровня 25(OH)D с параметрами, ассоциированными с дефицитом VD. У пациенток с ХГБН и гиповитаминозом на фоне повышения уровня 25(OH)D до нормы VD и поддержания нормы VD уменьшились ЧГБ, ДГБ, индекс НIT, частота приема анальгетиков и балл БПМ. Также у этих женщин

увеличилась продолжительность и эффективность сна и снизилась встречаемость распространенной боли. Наличие указанной динамики позволяло говорить не только о связи уровня VD с перечисленными параметрами, но также и о влиянии уровня VD на соответствующие нарушения. Кроме того, на фоне монотерапии колекальциферолом у пациенток уменьшилась выраженность депрессии. Нарушения по всем параметрам, по которым на фоне лечения витамином в монотерапии отмечалось улучшение, можно относить к расстройствам поддающимся коррекции за счет компенсации гиповитаминоза D.

Результаты монотерапии колекальциферолом показали, что используемый курс колекальциферола у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D оказался оптимальным: прием терапевтической дозы препарата сопровождался повышением уровня 25(OH)D до нормы VD, а прием профилактической дозы – поддержанием этого уровня.

У исследуемых женщин при дефиците VD по сравнению с уровнем 25(OH) $\geq 20,0$ нг/мл начало ХГБН отмечалось в более раннем возрасте: до 32 лет включительно у первых и в 33 года и старше у вторых. Известно, что ХГБН традиционно развивается из эпизодической ГБН, проявляясь учащением цефалгии. При этом у исследуемых нами женщин дефицит VD способствовал не только раннему началу ХГБН, но и наиболее высокой ЧГБ. Таким образом, обоснованно предполагать, что дефицит VD у женщин может способствовать хронизации ГБН.

Обнаруженная связь тяжести ХГБН с дефицитом VD указывает на необходимость его диагностики и компенсации.

У женщин с ХГБН были выявлены маркеры дефицита VD: наличие хронической распространенной боли и возраст начала заболевания до 33 лет. Пациентки с данными характеристиками могут рассматриваться как целевые группы, у которых измерение уровня 25(OH)D можно считать обязательным.

Монотерапия колекальциферолом, включающая нормализацию уровня витамина (1 месяц) и длительное удержание нормы (в течение 3-х месяцев), у женщин с гиповитаминозом имела невысокую эффективность: снижение ЧГБ от исходной на 20%. Это лечение было более эффективным у пациенток с дефицитом VD против недостаточности: 36% против 13%, $p=0,006$. При этом у пациенток с дефицитом для снижения ЧГБ были значимы и нормализация уровня 25(OH)D, и поддержание нормы витамина. Однако даже при дефиците VD эффективность монотерапии колекальциферолом не достигала достаточной: была $<50\%$. Кроме того, у женщин с дефицитом монотерапия витамином по эффективности уступала стандартному лечению: 36% против 55% соответственно, $p<0,001$. Таким образом, используемый вариант монотерапии колекальциферолом не может быть рекомендован как самостоятельный метод лечения женщин с ХГБН и гиповитаминозом D.

Комбинированное лечение у женщин с дефицитом VD превосходило стандартное по

эффективности: снижение ЧГБ от исходной на 74% против 55% соответственно, $p < 0,001$. По частоте встречаемости побочных эффектов комбинированное лечение не отличалось от монотерапии amitриптилином. Таким образом, у пациенток с ХГБН и дефицитом VD нормализация уровня 25(OH)D и поддержание нормы VD с помощью колекальциферола может рассматриваться как безопасный метод повышения эффективности стандартной терапии заболевания.

Выводы

1. У женщин с ХГБН гиповитаминоз D, в том числе дефицит, имеет высокую распространенность: 78% и 30% соответственно.
2. У женщин с ХГБН гиповитаминоз D негативно влияет на тяжесть заболевания. Уровень 25(OH)D обратно коррелирует с частотой цефалгии ($r_s = -0,49$, $p < 0,001$), длительностью цефалгии ($r_s = -0,51$, $p < 0,001$), выраженностью БПМ ($r_s = -0,49$, $p < 0,001$), влиянием ГБ на качество жизни ($r_s = -0,46$, $p < 0,001$), что сопровождается более частым приемом анальгетиков ($r_s = -0,46$, $p < 0,001$). Значимым уровнем 25(OH)D, дифференцирующим тяжесть данных проявлений, является дефицит витамина.
3. У женщин с ХГБН дефицит VD по сравнению с более высоким уровнем 25(OH)D способствует большей частоте встречаемости хронической распространенной боли, RR=2,5 (95%ДИ 1,7-3,6). Кроме того, при дефиците VD по сравнению с нормой снижаются длительность сна ($r_s = -0,32$, $p < 0,001$) и эффективность сна ($r_s = -0,34$, $p < 0,001$).
4. Гиповитаминоз D способствует хронизации ГБН в более молодом возрасте: при дефиците VD начало ХГБН наблюдается до 33 лет, при уровне 25(OH)D $\geq 20,0$ нг/мл – в возрасте 33 года и старше ($p < 0,001$).
5. После компенсации гиповитаминоза D у женщин с ХГБН улучшаются ЧГБ, ДГБ, балл БПМ, качество жизни пациенток и снижается частота приема анальгетиков. Также компенсация гиповитаминоза D редуцирует выраженность депрессии, повышает длительность и эффективность сна и снижает частоту встречаемости хронической распространенной боли.
6. У женщин с ХГБН и гиповитаминозом D монотерапия колекальциферолом, обеспечивающая достижение нормы витамина и ее удержание в течение 3-х месяцев без изменения уровня 25(OH)D, имеет небольшую эффективность: снижение ЧГБ от исходной на 20%. У пациенток с дефицитом витамина эффективность данного лечения выше, чем у пациенток с недостаточностью: 36% против 13% соответственно ($p = 0,006$).
7. Предикторами редукции ЧГБ при компенсации гиповитаминоза и удержании нормы VD при монотерапии колекальциферолом являются наличие у пациенток с ХГБН хронической распространенной боли ($p = 0,001$) и возраст начала заболевания до 33 лет ($p = 0,001$).
8. У женщин с ХГБН и дефицитом VD комбинированная терапия, сочетающая прием

амитриптилина с нормализацией концентрации 25(OH)D и ее поддержанием, является более эффективной по сравнению с монотерапией амитриптилином: снижение ЧГБ от исходной на 74% против 55% соответственно ($p < 0,001$). При гиповитаминозе добавление колекальциферола к амитриптилину способствует регрессу ЧГБ, уменьшению влияния цефалгии на качество жизни пациенток и сокращению частоты приема анальгетиков

Практические рекомендации

1. Целевыми группами пациенток с ХГБН, у которых измерение уровня 25(OH)D можно считать обязательным, являются женщины с хронической распространенной болью или возрастом начала заболевания до 33 лет.
2. Болевой индекс может быть рекомендован как инструмент для оценки наличия хронической распространенной боли. Боль может расцениваться как хроническая распространенная при ее длительности в течение последних 3-х месяцев и более и при количестве зон телесных ощущений в 3-х зонах и более.
3. Женщинам с ХГБН и дефицитом VD рекомендуется компенсация гиповитаминоза за счет препаратов колекальциферола. При этом препараты витамина можно рассматривать как безопасное адъювантное средство повышения эффективности стандартной терапии ХГБН с использованием амитриптилина и ибупрофена.
4. Применение колекальциферола у женщин с дефицитом VD должно быть направлено на нормализацию сывороточного содержания 25(OH)D и длительное удержание нормы. Это предполагает использование последовательных курсов препарата: первоначального терапевтического и последующего профилактического. Терапевтический курс колекальциферола состоит из приема 200000 МЕ витамина в течение 1 месяца, профилактический – 1500 МЕ ежедневно в течение 3-х месяцев.
5. У женщин с дефицитом VD компенсация гиповитаминоза в качестве самостоятельного метода лечения ХГБН не рекомендуется ввиду недостаточной эффективности такой терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Колоскова, А.А., Воробьева, О.В.** Гиповитаминоз D и хроническая боль / А.А. Колоскова, О.В. Воробьева. // **Врач.** – 2018. – №9. – С. 31-36. [**Перечень ВАК.**]
2. **Колоскова, А.** Влияние гиповитаминоза D на дисфункцию перикраниальных мышц у пациенток с хронической головной болью напряжения / А. Колоскова, О. Воробьева // **Медицинский алфавит.** – 2019. – Т.4. – №39. – Неврология и психиатрия. – С.24-27. [**Перечень ВАК.**]

3. **Колоскова, А.А.** Соотношение гиповитаминоза D и клинических параметров сна при хронической головной боли напряжения / А.А. Колоскова, О.В. Воробьева // **Нервные болезни.** – 2020. – №2. – С.38-44. [**Перечень ВАК.**]
4. **Колоскова, А.А.** Возможности терапии колекальциферолом головной боли напряжения, сочетающейся с гиповитаминозом D / А.А. Колоскова, О.В. Воробьева // **Медицинский совет.** – 2021. – № 21-1. – С. 46-54. [**Перечень ВАК.**]
5. **Колоскова, А.А.** Качество сна у женщин, страдающих хронической головной болью напряжения: обсервационное исследование / А.А. Колоскова, О.В. Воробьева // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2020. Т.120. – №8. – С. 7-13. [**Scopus, Web of Science.**]
6. Колоскова, А.А. Влияние гиповитаминоза D на хроническую головную боль напряжения / А.А. Колоскова // **Медицинский алфавит. Тезисы молодых ученых, представленные к X Междисциплинарному международному конгрессу Manage Pain («Управляй болью»),** Москва, 14-16 ноября 2019. – 2019. – Т.4. – №39. – Неврология и психиатрия. – С.44-45.
7. Колоскова, А.А. Влияние гиповитаминоза D на клинические параметры сна при хронической головной боли напряжения / А.А. Колоскова, О.В. Воробьева // **Сборник тезисов XII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии»,** Москва, 11-12 ноября 2020. – 2020. – С.37.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D
 НИГ – индекс влияния головной боли
 VD – витамин D
 БИ – болевой индекс
 БПМ – болезненность перикраниальных мышц
 ВАШ – визуально-аналоговая шкала
 ГБ – головная боль
 ГБН – головная боль напряжения
 ДГБ – длительность головной боли
 ДПМ – дисфункция перикраниальных мышц
 ИГБ – интенсивность головной боли
 ПИ – Питтсбургский индекс качества сна
 ХГБН – хроническая головная боль напряжения
 ЧГБ – частота головной боли