

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Колоскова Алла Анатольевна

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

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Воробьева Ольга Владимировна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Эпидемиология ГБН .....	12
1.2 Определение и эпидемиология гиповитаминоза D.....	14
1.3 Метаболизм и пути реализации эффектов витамина D.....	16
1.4 Клинические доказательства значимости уровня витамина D при цефалгии, тревожно-депрессивных нарушениях, расстройствах сна и боли другой локализации.....	20
1.4.1 Уровень витамина D и головная боль .....	20
1.4.2 Уровень витамина D и тревожно-депрессивные нарушения.....	22
1.4.3 Уровень витамина D и нарушения сна.....	24
1.4.4 Уровень витамина D и боль другой локализации .....	26
1.5 Патогенетические аспекты ХГБН и ее основных коморбидных состояний .....	29
1.6 Механизмы возможного влияния витамина D на ХГБН и ее коморбидные состояния.....	34
1.7 Современные подходы к применению витамина D.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 Пациенты.....	43
2.2 Методы исследования.....	44
2.3 Дизайн исследования .....	48
2.4 Методы лечения .....	49
2.5 Статистический анализ.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
3.1 Клиническая характеристика пациенток .....	52
3.1.1 Социально-демографическая и клиническая характеристика пациенток .....	52
3.1.2 Анализ связей клинических параметров у пациенток с ХГБН.....	57
3.2 Комплексная оценка значимости гиповитаминоза D при ХГБН .....	61
3.2.1 Распространенность гиповитаминоза D при ХГБН.....	61
3.2.2 Уровень 25(ОН)D и клинические характеристики ХГБН.....	62
3.2.3 Уровень 25(ОН)D и коморбидные нарушения при ХГБН .....	69
3.2.4 Факторы наличия дефицита витамина D у женщин с ХГБН .....	73
3.3 Результаты дифференцированной терапии ХГБН при гиповитаминозе D .....	75
3.3.1 Группы дифференцированной терапии .....	75
3.3.2 Результаты монотерапии колекальциферолом.....	77
3.3.3 Результаты монотерапии amitриптилином .....	84
3.3.4 Результаты комбинированной терапии.....	89

3.4 Сравнение результатов дифференцированной терапии ХГБН.....	94
3.5 Результаты терапии ХГБН при норме витамина D.....	104
3.6 Эффективность терапии и ее предикторы .....	109
3.7 Безопасность терапии ХГБН методами с использованием витамина D.....	120
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	123
ВЫВОДЫ.....	141
ПАРКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Структурированная клиническая анкета оценки тонуса перикраниальных мышц и распространенности болевых ощущений .....	166

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее часто встречающейся цефалгией. По данным разных источников, распространенность ГБН в течение жизни составляет 21-78% [31,36,99,187,233]. Среди пациентов с ГБН доминирует трудоспособное население. При этом данный тип цефалгии значительно снижает работоспособность и повседневную активность пациентов [36,38,130,187]. Вследствие высокой распространенности и значительного влияния на трудоспособность пациентов финансовое бремя ГБН весьма ощутимо для общества и составляет примерно 55% от общего бремени головной боли (ГБ) [227].

Хроническая ГБН (ХГБН) имеет относительно невысокую распространенность: 0,5-4,8% [36,149,187,188,226,233]. Однако именно хроническая форма ГБН наиболее выражено снижает трудоспособность пациентов [227]. В связи с этим среди всех цефалгий именно на ХГБН приходится наибольшее социально-экономическое бремя болезни [129].

Одновременно ХГБН является формой ГБН наиболее сложной для терапии [38].

Неотъемлемую часть клинических проявлений ХГБН составляют коморбидные состояния. Среди них наиболее частыми являются тревожно-депрессивные нарушения, расстройства сна и боль другой локализации. Клинические проявления ГБ и коморбидных состояний тесно переплетаются и усиливают друг друга, существенно отягощая состояние пациентов и осложняя процесс лечения [17,30,38,133,149,205,208,221].

В современных научных публикациях активно поднимается вопрос о роли витамина D (VD) в патогенезе различных заболеваний. За последние 15 лет было опубликовано почти 40 тысяч таких работ, что превышает половину всех исследований, выполненных по VD с момента его открытия. Были обнаружены новые механизмы действия витамина и уточнен его метаболизм. В целом наблюдается значительная эволюция знаний, позволяющая говорить о смене парадигмы взглядов на физиологическую роль VD в организме [19].

Экспоненциальному росту количества работ, посвященных VD, способствует чрезвычайно высокая распространенность гиповитаминоза. Сниженное содержание витамина наблюдается примерно у 3/4 мирового населения [136,156]. В России распространенность гиповитаминоза D среди трудоспособного населения также очень высока: 80% [32].

Нервная система рассматривается как один из наиболее потенциальных органов-мишеней для VD [7,244]. Рецепторы витамина D (VDR) были обнаружены в головном мозге, ганглиях дорсальных корешков спинного мозга и периферических нервных волокнах [107,213,249]. Был показан широкий перечень эффектов VD в центральной нервной системе (ЦНС): модуляция

синтеза нейромедиаторов [153,169,181,257,263], влияние на нейропластичность [46,47,52] и ноцицепцию [92], антиоксидантное [48,50,53,102,123] и иммунное действие [140,171].

В настоящее время активно изучается влияние VD на боль, тревожно-депрессивные расстройства и нарушения сна. Во многих работах, выполненных в данных направлениях, у исследуемых с низкой концентрацией VD против высокой была обнаружена большая встречаемость нарушений или их более тяжелые проявления.

Значимость уровня VD для различных типов цефалгии была показана в 3-х популяционных исследованиях [68,139,159] и в 9-и клинических наблюдениях [55,111,138,193,199,202,234,247,260]. Была продемонстрирована связь с низким уровнем VD с наличием ХГБН, мигрени и ГБ неуточненного типа [68,111,139,193,202,247]. У пациентов с ХГБН была показана ассоциация дефицита витамина с наличием цефалгии 30 дн/мес [247]. У пациентов с мигренью была обнаружена обратная корреляция уровня VD и ЧГБ [138,193], а также ДГБ, тяжестью мигрени по шкале MIGSEV и качеством жизни пациентов по опроснику НИТ-6 [138]. У пациентов с ГБ неуточненного типа была показана связь низкой концентрации VD с повышением риска частой цефалгии [159].

Метаанализы и популяционные исследования продемонстрировали ассоциацию низких концентраций VD с наличием хронической широко распространенной боли (ХШРБ), миалгии и боли в нижней части спины [147,161,219,241], с большей встречаемостью и/или тяжестью клинической депрессии [69,218], с уменьшением продолжительности сна [70,74,76,200,235,239].

Параллельно растет количество исследований по лечению витамином цефалгии, мышечно-скелетной боли и тревожно-депрессивных нарушений. На сегодняшний день число этих работ относительно невелико. Тем не менее, результаты исследований по лечению витамином головной и мышечно-скелетной боли являются обнадеживающими.

У пациентов с мигренью, кластерной или хронической неуточненной ГБ на фоне лечения витамином в 5-и клинических исследованиях было выявлено снижение частоты приступов цефалгии [58,78,114,118,207]. У пациентов с ХШРБ в нескольких клинических исследованиях и одном метаанализе было показано снижение на фоне лечения витамином частоты встречаемости, интенсивности и количества зон боли [62,118,223,224,268].

Другие работы показали возможность использования VD в терапии эмоциональных расстройств. В 2-х метаанализах было выявлено снижение тяжести большой депрессии на фоне лечения витамином [90,238]. В 2-х клинических наблюдениях было отмечено одновременное уменьшение выраженности депрессии и проявлений ХШРБ при витаминотерапии [117,118].

Кроме того, было показано, что при мигрени и фибромиалгии добавление VD к базовой медикаментозной терапии заболеваний может повышать эффективность их лечения [89,116].

Таким образом, обосновано предполагать влияние гиповитаминоза D на проявления ХГБН

и ее основных коморбидных нарушений. Однако в данном направлении была выполнена лишь одна работа [247]. 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. В дополнение к перечисленному эта работа была проведена на территории южно-азиатского региона. Очевидно, что имеющихся данных по влиянию уровня VD при ХГБН явно недостаточно.

Ранее в России не проводилось работ, оценивающих связь уровня VD с хронической болью и ее коморбидных нарушений. Также нет отечественных данных о частоте встречаемости гиповитаминоза и дефицита VD при цефалгиях в целом и ХГБН в частности.

Препараты, традиционно используемые для лечения ХГБН, обладают побочными эффектами, а у четверти пациентов – неэффективны [17,30,31,38,132]. Современные данные позволяют предполагать, что компенсация гиповитаминоза D при ХГБН может обладать терапевтическим эффектом. Кроме того, VD является физиологичным и высоко безопасным лекарственным средством [10,63,137,194,225,243].

Ранее в мире не выполнялось исследовательских работ, использовавших VD для лечения ГБН. Не известны характеристики ХГБН, поддающиеся коррекции за счет компенсации гиповитаминоза. Нет данных по витаминотерапии нарушений коморбидных ХГБН. Не известна эффективность витаминотерапии ХГБН и предикторы эффективности данного лечения. Не проводилось сравнения результатов лечения ХГБН витамином со стандартной терапией. Не оценивались итоги лечения данной цефалгии при использовании комбинации amitriptyline и витамина.

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.

### **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 амитриптилину способствует регрессу частоты цефалгии, уменьшению влияния ГБ на качество жизни пациентов, сокращению частоты приема анальгетиков для купирования ГБ. Кроме того, продемонстрировано, что 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 адъювантным 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 амитриптилину 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, которое состояло 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 витамина измерялась по уровню 25-гидроксивитамина D, или 25(OH)D, или кальцидиолола. Среди параметров ХГБН оценивались: количественные характеристики ГБ (частота, длительность и интенсивность цефалгии), влияние ГБ на качество жизни пациенток (индекс НГТ-6), прием анальгетиков для купирования приступов ГБ (частота приема в месяц и объем приема препаратов, то есть количество доз используемых в день с ГБ), наличие дисфункции и выраженность болезненности перикраниальных мышц. В ряду коморбидных нарушений определялись: выраженность тревоги (по шкале Бека), выраженность депрессии (по шкале Бека), качество сна и его компоненты (по Питтсбургскому индексу качества сна), наличие хронической боли другой локализации и количество ее зон (по болевому индексу). У всех пациенток использовалась единая схема обследования с трехкратным выполнением одинаковых процедур: до лечения, через месяц лечения и через четыре месяца лечения.

В кросс-секционном анализе оценивалось наличие связи уровня 25(OH)D с выраженностью и/или представленностью нарушений в общей выборке пациенток. В проспективном анализе женщины с гиповитаминозом получали дифференцированную профилактическую терапию ХГБН: только витамин (колекальциферол), только amitriptyline или их комбинацию. Женщины с нормой VD получали amitriptyline. В качестве abortifacient терапии ГБ все женщины получали ибупрофен. Проводилось сравнение 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 amitriptилина): снижение частоты ГБ от исходной на 74% и 54% соответственно. У женщин с гиповитаминозом добавление колекальциферола к amitriptилину 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**

Выявленное влияние гиповитаминоза D на течение ХГБН внедрено в педагогический процесс и излагается при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий с врачами, которые обучаются по дополнительной профессиональной программе повышения квалификации на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Комбинированная терапия пациентов с ХГБН, включающая abortивное лечение с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов и профилактическое использование amitriptилина и колекальциферола, применяется в практической деятельности

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская больница №24 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» (ГБУЗ НО «Городская больница №24») и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы" (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ).

### **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 полученных результатов и создании их базы данных, 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология ГБН

ГБН является одним из наиболее распространенных заболеваний в неврологии и наиболее часто встречающимся типом ГБ. По данным систематического обзора программы Глобальное бремя болезней, ГБН диагностируется у пятой части жителей планеты [130]. Частота встречаемости ГБН в течение жизни, по данным разных источников, составляет 21-78% [31,36,99,187,233]. В России, по результатам крупного популяционного исследования, распространенность ГБН за 2008 г. составила 31% [233]. Число DALYs (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, сокр. от англ. «disability-adjusted life years») для ГБН в России, по сведениям программы Глобальное бремя болезней за 2017 год, составило 267537 (0,43% от общего числа DALYs) при распространенности заболевания 37,05% [20].

ГБН характеризуется доброкачественным течением. Однако доказано, что данный тип цефалгии ощутимо снижает повседневную активность пациентов. При этом более 90% пациентов с ГБН являются лицами трудоспособного возраста [38,99,130,187]. Вследствие высокой распространенности заболевания и его значительного влияния на работоспособность пациентов финансовое бремя ГБН оборачивается существенными затратами для общества. Например, совокупная годовая стоимость лечения ГБН у взрослых в 8 странах Евросоюза в 2008-2009 гг. составила 21 миллиард евро [222]. В целом финансовое бремя ГБН составляет примерно 55% от общего бремени ГБ [227].

ХГБН имеет относительно невысокую частоту встречаемости: 0,5-4,8% по общемировым данным [36,149,187,188,226] и 3,7% по российским [233]. Тем не менее, для цефалгии в целом известно, что именно ее хронические формы наиболее существенно снижают работоспособность пациентов. Так, хроническая ГБ относится к 10 ведущим причинам нетрудоспособности взрослого населения [227]. Для ХГБН было установлено, что пациенты с данной цефалгией в среднем 27 дней в году не выходят на работу из-за ГБ и еще 20 дней имеют выраженное снижение работоспособности [120]. Столь выраженное влияние ХГБН на трудоспособность пациентов обуславливает лидирующую позицию этой нозологии среди всех цефалгий по социально-экономическому бремени болезни [129].

Среди женщин распространенность ГБН несколько выше, чем среди мужчин, с соотношением показателя 5:4 [17]. Это связывают преимущественно с тем, что для женщин по сравнению с мужчинами характерны более низкий порог болевой чувствительности и большая выраженность эмоционального ответа на болевую стимуляцию [3,85].

Данные относительно связи частоты встречаемости ГБН с социальным статусом

пациентов противоречивы. Распространено мнение, что заболевание свойственно людям с высоким уровнем образования и дохода [14,120]. Тем не менее, в России была обнаружена ассоциация хронической ГБ с низким уровнем образования и дохода [233].

Средний возраст начала ГБН составляет 25-30 лет [17]. При этом первый приступ ГБН в большинстве случаев возникает в возрасте до 20 лет [31]. Пик распространенности заболевания приходится на возрастной период 30-39 лет [227].

Неотъемлемую часть клинических проявлений ХГБН составляют коморбидные состояния: тревожно-депрессивные расстройства, нарушения сна и боль другой локализации [31,38].

Одним из вариантов боли другой локализации является ХШРБ. Американская коллегия ревматологии определяет данное заболевание как боль в опорно-двигательном аппарате, наблюдающуюся как минимум в двух контралатеральных квадрантах тела и в осевом скелете, и присутствующую в течение 3-х месяцев и более [216]. Большинство специалистов использует термин «распространенная боль» как собирательный, который подразумевает любую мультizonальную боль в теле без ее дифференцировки по органной или нозологической принадлежности и включает в себя клинические варианты неспецифической мышечно-скелетной боли, в том числе ХШРБ [59,95,157].

При ХГБН частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств, нарушений сна и боли другой локализации существенно выше, чем среди населения в целом.

Частота встречаемости тревоги в популяции составляет 4,4-5,0% [128], депрессии – 4,8-11% [127]. При ГБН, по данным недавнего эпидемиологического исследования, тревожные нарушения наблюдаются у 9,5% пациентов, депрессия – 14,2% [67]. При этом среди пациентов с хронической цефалгией распространенность сопутствующих тревожно-депрессивных нарушений достигает 64-90% [73,96,165,190].

Неудовлетворенность качеством или количеством сна отмечается у 8-18% населения [236]. Бессонница, определяемая по строгим диагностическим критериям DSM-IV (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 4-го издания), наблюдается примерно у 6% людей [236]. При ГБН низкое качество сна встречается у 36-88% пациентов [142,189], а бессонница, диагностируемая по критериям DSM-IV, – у 22% [267]. При этом известно, что расстройства сна тесно связаны с частотой ГБ. Это обуславливает наибольшую распространенность нарушений сна при хронических цефалгиях, в том числе при ГБН [77,220].

Хроническая региональная боль встречается в популяции с частотой 25%, хроническая распространенная боль – 10% [163,232]. Данные о встречаемости хронической региональной и распространенной боли при ГБН отсутствуют. Однако известна двунаправленная ассоциация хронической мышечно-скелетной боли с хронической цефалгией. Так, наличие мышечно-

скелетной боли повышает риск развития цефалгии в 1,8 раза; ГБ увеличивает шансы появления мышечно-скелетной боли также в 1,8 раза, и еще более значимо, в 2,7 раза, – вероятность наличия распространенной боли [221].

Тревожно-депрессивные нарушения, расстройства сна и хроническая мышечно-скелетная боль у пациентов с хронической ГБ ухудшают течение основного заболевания и являются неблагоприятными прогностическими факторами [133,205]. Кроме того, наличие этих сопутствующих нарушений при ГБН или хронической цефалгии усугубляет снижение социальной, бытовой и профессиональной активности пациентов [143,149]. Перечисленное указывает на необходимость учета данных коморбидных нарушений в комплексной оценке клинических проявлений при ХГБН.

## 1.2 Определение и эпидемиология гиповитаминоза D

Гиповитаминоз D – состояние сниженного содержания в организме витамина D, включая его недостаточность и дефицит. Уровень VD традиционно измеряют по сывороточной концентрации 25(OH)D [10].

В настоящее время эксперты из разных стран не достигли единого мнения в отношении оптимального уровня витамина [121,215].

С одной стороны, это объясняется отличием в понимании физиологической роли VD у врачей разных специальностей. Канонические эффекты витамина связаны с поддержанием кальциево-фосфорного гомеостаза. В связи с этим изначально целевые значения 25(OH)D определялись исходя из влияния VD на состояние костной ткани. В 1991-1993 гг. в Европе утвержденным пороговым значением нормы кальцидиолола был его сывороточный уровень 10,0 нг/мл [246]. В 2011 г. специалисты Института медицины США (Institute of Medicine) пришли к выводу, что риск метаболических заболеваний костей повышается при содержании 25(OH)D <12,0 нг/мл, но для хорошего состояния костной ткани необходимой является концентрация  $\geq 16,0$  нг/мл у 50% населения и  $\geq 20,0$  нг/мл у 97,5% [215]. Эксперты Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation) с 2010 г. и эксперты Национального фонда остеопороза США (National Osteoporosis Foundation, USA) с 2014 г. считают, что норме VD соответствует уровень 25(OH)D  $\geq 30,0$  нг/мл [94,145]. Ведущие специалисты Эндокринного общества (Endocrine Society) высказывают аналогичное мнение с 2004 г., уточняя, что содержание 25(OH)D  $\geq 30,0$  нг/мл обеспечивает здоровье не только костей, но и других систем и органов [121]. Кроме того, эксперты Эндокринного общества дополнительно обращают внимание, что при использовании различных лабораторных методик неизбежна вариабельность результатов измерения содержания VD. В связи с этим данные специалисты

считают предпочтительной концентрацию кальцидилола  $\geq 40,0$  нг/мл.

С другой стороны, сложность в установлении единой нормы VD связана с отличием у разных популяций географических условий проживания и необходимого объема инсоляции, а также с генетически обусловленным отличием потребности в VD у разных групп населения. Стабильно низкие уровни 25(OH)D определяются у жителей стран, расположенных на территориях со сниженной инсоляцией, например в Великобритании, Финляндии, Норвегии. Кроме того, представители рас с темным пигментом кожи по сравнению с европеоидами имеют больший риск дефицита VD: латиноамериканцы – в 2-3 раза, негры – в 2-9 раз. Причем у негроидного населения, постоянно проживающего в зонах северных широт, риск наличия дефицита VD достигает запредельных значений, повышаясь почти в 70 раз по сравнению с коренным белокожим населением тех же территорий [136].

Большинство специалистов, в том числе в России, признают, что гиповитаминозу D соответствует концентрация 25(OH)D  $< 30,0$  нг/мл, дефициту –  $< 20,0$  нг/мл [10,121].

Гиповитаминоз D имеет чрезвычайно высокую распространенность и фактически представляет собой пандемию [246]. На всех континентах во многих странах средний популяционный уровень 25(OH)D составляет около 20,0 нг/мл, причем сниженное содержание VD отмечаем у примерно у 3/4 населения [156]. Был показан средний уровень кальцидилола у жителей Японии 12,0-13,6 нг/мл, Аргентины – 14,4-20,8 нг/мл, Эфиопии – 9,4 нг/мл [156]. В развивающихся странах азиатского региона и Ближнего Востока, таких как Индия, Китай, Ирак и Палестина, распространенность дефицита VD достигает 60-80% [134,156,174]. В то же время низкое содержание витамина определяют у преобладающей части населения развитых стран. Так, распространенность гиповитаминоза в США составляет 77% (в том числе дефицита – 33%), Великобритании – 88,6% (61,4%), Ирландии – 74,1% (26,7%), Исландии – 83,3% (46,9%), Финляндии – 89,8% (65,1%), Норвегии – 83,6% (36,4%), Дании – 67,7% (23,6%), Нидерландах – 77,9% (33,6%), Германии – 85,3% (62,1%), Греции – 86,0% (59,1%) [156]. В России распространённость гиповитаминоза D среди трудоспособного населения также очень высока и составляет около 80% [32].

Столь значительные масштабы проблемы связаны с широким перечнем причин, вызывающих развитие гиповитаминоза D. Причем многие из них – очень часто встречающиеся состояния или явления. Отдельные большие категории населения имеют особенно высокий риск развития дефицита VD. К таким категориям, например, относятся: женщины менопаузального возраста и пожилые люди в целом, беременные и кормящие женщины, население азиатской и африканской этнической принадлежности [121,136,137].

Наиболее частой причиной гиповитаминоза является группа состояний, связанная со снижением выработки витамина на уровне кожи. В человеческом организме основным

источником VD является его собственный синтез, который запускается под воздействием солнечного излучения. Продукция VD в коже может протекать недостаточно интенсивно: при уменьшении инсоляции, у людей с исходной темным пигментом кожи и у пожилых. Сниженная по длительности и качеству солнечная экспозиция возникает, как правило, в силу трех обстоятельств: 1) при географическом расположении территории выше 35° северной широты; 2) в сезон с уменьшением продолжительности светового дня; 3) при чрезмерном пребывании людей в закрытых помещениях. На территориях удаленных от экватора солнечное ультрафиолетовое излучение имеет длину волны выше диапазона, оптимального для синтеза VD. В сезон с преобладанием темного времени суток возникает то же физическое явление, дополнительно к уменьшению продолжительности светового дня. В результате у населения северных территорий в период с ноября по февраль VD практически не вырабатывается. Исходный темный кожный пигмент кожи создает барьер для проникновения ультрафиолетового излучения; за счет этого у коренного населения стран Африки и Азии продукция VD снижена на 99%. Процессы старения кожи у 70-летнего человека уменьшают синтез собственного витамина на 75% [121,137].

Другим наиболее частым состоянием, провоцирующим гиповитаминоз D, является ожирение. Жировые отложения секвестрируют циркулирующие в крови метаболиты VD, что в значительной степени снижает их биодоступность. В частности, существует обратная зависимость между индексом массы тела и уровнем VD в крови [121,136,137].

Еще одной довольно распространенной причиной гиповитаминоза может быть рост физиологической потребности в VD, что чаще всего возникает у беременных и кормящих женщин [121,136,137].

Кроме того, гиповитаминоз может быть связан с другими менее частыми причинами, связанными с усилением выведения, нарушением кишечного всасывания или синтеза VD на уровне внутренних органов. Перечисленное наблюдается, например, у пациентов с нефротическим синдромом, печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, целиакией, при постоянном приеме противосудорожных препаратов и при ряде других состояний [121,136,137].

### **1.3 Метаболизм и пути реализации эффектов витамина D**

VD состоит из группы 6-и химически близких стероидов. Среди них наибольшую значимость в человеческом организме имеют формы VD<sub>3</sub> (колекальциферол) и VD<sub>2</sub> (эргокальциферол), молекулы которых имеют небольшое различие в структуре боковой цепи.

Колекальциферол синтезируется в организме позвоночных животных, эргокальциферол



имеет растительное происхождение. Таким образом, VD может поступать в организм человека с пищей. Наиболее богаты колекальциферолом рыбопродукты, в том числе печень трески и рыбий жир; в меньшей степени – сливочное масло, яйца и молоко. Эргокальциферол содержится в кукурузном масле, петрушке, сое и грибах шиитаке [27,35].

В биологических эффектах VD у человека ключевую роль играет колекальциферол. Тем не менее, формы VD3 и VD2 имеют практически идентичный метаболизм. В связи с этим, говоря об обмене веществ витамина, колекальциферол и эргокальциферол обычно не разделяют, хотя подразумевают в основном метаболиты VD3 [26,27,35,137].

Как было указано выше, колекальциферол имеет собственный синтез в организме. Витамин, поступающий в организм перорально, всасывается в тонком кишечнике в присутствии желчных кислот [26]. При этом кожный путь метаболизма по сравнению с пищевым обладает гораздо большей эффективностью: собственный синтез колекальциферола обеспечивает 80-100% потребности организма в VD [137].

В человеческом организме колекальциферол синтезируется в клетках эпидермиса из провитамина D (7-дегидрохолестерина). Данная реакция происходит под воздействием ультрафиолетового излучения В-спектра с длиной волны 290-315 нм. Продукция колекальциферола прямо пропорциональна длительности облучения. Кожный пигмент (как врожденный, так и приобретенный вследствие продолжительной инсоляции) препятствует данной реакции фотолиза, так как мелатонин поглощает ультрафиолетовое излучение. Количество 7-дегидрохолестерина в коже снижается с возрастом [26,27,35,137].

Колекальциферол, полученный в результате синтеза или извне, связывается в крови с витамин-D-связывающим белком (как и эргокальциферол). Около 30% объема этого комплекса депонируется в жировой и мышечной ткани, а 70% подвергается дальнейшей метаболической трансформации с помощью ферментов системы цитохрома P-450 (CYP) [26,27].

Основной метаболический маршрут VD включает в себя две последовательные реакции гидроксирования. До 90% первой реакции происходит в печени под воздействием 2-х ферментов: 25-гидроксилазы (CYP2R1) (задействуется в этой реакции в наибольшей степени) и стерол-27-гидроксилазы (CYP27A1) (задействуется в гораздо меньшей степени). Данный этап метаболизма VD завершается образованием 25(OH)D, являющегося прогормоном (Рисунок 1). Далее кальцидиол подвергается второй реакции гидроксирования, которая осуществляется в проксимальных канальцах почек. Эта реакция происходит под воздействием 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) с образованием 1,25(OH)<sub>2</sub>D, или 1,25-дигидроксивитамина D, или кальцитриола. Кальцитриол является высоко активным стероидным гормоном [26,27,44,35,137].

После осуществления своих биологических эффектов 1,25(OH)<sub>2</sub>D подвергается деградации. В ходе этого кальцитриол проходит ряд превращений до преобразования в 24,25-

дигидроксикальциферол, или кальцитроевую кислоту. Данные реакции происходят при участии 24-гидроксилазы (CYP24A1) и фермента CYP3A4. 25(OH)D катаболизируется под воздействием 24-гидроксилазы. Кальцитроевая кислота является конечным продуктом метаболизма VD и выделяется с желчью [26,27,44,35,137].

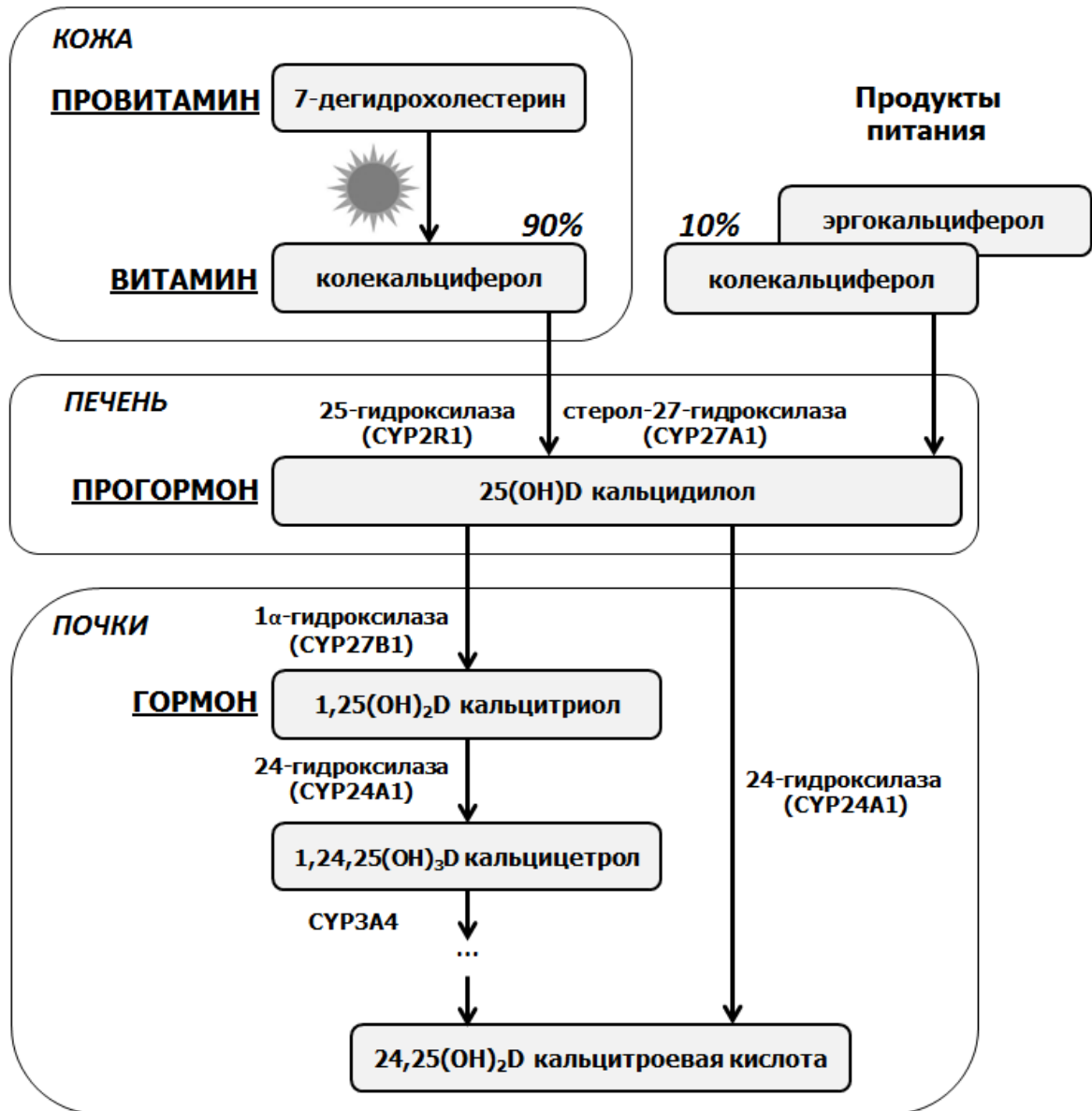


Рисунок 1 – Основной путь метаболизма витамина D

Как и колекальциферол, 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D циркулируют в крови будучи связанными с витамин-D-связывающим белком. Лишь очень небольшая часть 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D остается в свободном состоянии: 0,02-0,05% кальцидиолола и 0,2-0,6% кальцитриола.

Биологическая активность 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D, как и их сывороточная концентрация, далеко неравны. 25(OH)D является основной транспортной формой витамина и характеризуется длительным периодом полувыведения (около 3-х недель). Кроме того, 25(OH)D способен

накапливаться в ретикулоцитах печени, что обеспечивает поддержание в организме необходимого уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в течение 2-3 месяцев.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  является основной биологически активной формой витамина. Содержание кальцитриола, как любого гормона, жестко регулируется по принципу обратной связи: высокие концентрации  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  предотвращают его чрезмерный синтез путем ингибирования  $1\alpha$ -гидроксилазы. В данной регуляции активное участие принимает паратиреоидный гормон. Кроме того, кальцитриол через активацию 24-гидроксилазы в клетках почечных канальцев индуцирует собственный катаболизм. В результате физиологическая концентрация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  по сравнению с  $25(\text{OH})\text{D}$  на несколько порядков ниже [13,26,27,35,44,109,137].

Помимо почечной конверсии  $25(\text{OH})\text{D}$  в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , в организме та же реакция реализуется и вне почечных канальцев. Так, в клетках других тканей и органов присутствуют собственные  $1\alpha$ -гидроксилаза и стерол-27-гидроксилаза, которые осуществляют локальную коррекцию метаболизма VD. Считается, что ренальный синтез кальцитриола направлен на реализацию «классических» костных эффектов VD, а экстраренальный – внекостных, то есть на модуляцию биологических функций в других системах организма [124].

Большинство известных костных и внекостных эффектов витамина осуществляется через его взаимодействие с VDR, которые присутствуют во всех системах организма. Широкая представленность этих рецепторов в тканях и органах обеспечивает плеiotропность эффектов VD и разнообразие нарушений, сопряженных с гиповитаминозом [33,136,137,232].

VDR располагаются в ядрах и на плазматических мембранах клеток [244].

Ядерные VDR опосредуют геномные эффекты VD. После связывания этих рецепторов с  $6\text{-s}$ -транс изомером кальцитриола образуется гормон-рецепторный комплекс. Его дальнейшее взаимодействие с молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты запускает продукцию соответствующих протеинов. По данному пути регулируется транскрипция около 3% всего человеческого генома: как минимум 11 генов ответственных за поддержание костного гомеостаза и около 300 генов, вовлеченных в клеточный цикл, метаболизм и иммунные процессы других тканей и органов [33,244].

Плазматические VDR опосредуют негеномные, или быстрые эффекты VD, которые развиваются в течение нескольких секунд или минут, что несовместимо с синтезом белка. Реализация этих процессов запускается связыванием  $6\text{-s}$ -цис изомера кальцитриола с VDR, локализованными в кавеолах цитолеммы. Формирование данного комплекса модулирует важнейшие физико-химические и биохимические процессы: активацию киназных сигнальных путей (протиеинкиназы C и митогенактивируемой протиеинкиназы), стимуляцию экзоцитоза, открытие кальциевых и хлорных ионных каналов [33,244].

## **1.4 Клинические доказательства значимости уровня витамина D при цефалгии, тревожно-депрессивных нарушениях, расстройствах сна и боли другой локализации**

Растет объем клинических доказательств значимости уровня VD для цефалгии, тревожно-депрессивных расстройств, нарушений сна и боли другой локализации. Все больше работ обнаруживает связь низкого уровня VD с наличием или тяжестью перечисленных нарушений. Кроме того, появляются данные о положительном эффекте VD при лечении боли и тревожно-депрессивных расстройств.

### **1.4.1 Уровень витамина D и головная боль**

Говоря о работах, в которых оценивалась связь содержания VD с проявлениями различных типов цефалгии, к настоящему времени было выполнено 12 клинических наблюдений и 3 популяционных исследования. В большинстве этих работ была обнаружена значимость уровня 25(OH)D для ГБ.

Среди упомянутых клинических исследований 1 работа была посвящена ХГБН, 9 – мигрени, 1 – кластерной цефалгии, 1 – ГБ неуточненного типа.

В исследовании по ХГБН, выполненном Sanjaya Prakash с соавторами в 2017 г., была определена ассоциация дефицита VD с наличием заболевания, а у пациентов, имеющих данную форму цефалгии, – связь дефицита VD с наличием ГБ ежедневно, то есть 30 дн/мес [247].

Среди клинических исследований по мигрени значимость низкого уровня 25(OH)D для цефалгии была обнаружена в 7-и работах (всего 941 участников) [55,111,138,193,199,202,234], а не выявлена только в 2-х (всего 237 участников) [178,259]. У пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми был обнаружен более низкий уровень VD [55,138,193,199,202]. Была продемонстрирована связь с низким содержанием 25(OH)D с наличием данной цефалгии [111,193,202]. При этом Mansoureh Togha с соавторами в 2018 г. пришли к выводу, что увеличение содержания 25(OH)D на каждые 5,0 нг/мл снижает вероятность развития мигрени на 22%, а уровень в интервале 50,0-100,0 нг/мл против <20,0 нг/мл связан со снижением шансов наличия мигрени на 80-83% [202]. Laura Rapisarda с соавторами в 2018 г. и Mona Hussein с соавторами в 2019 г. обнаружили у пациентов с мигренью обратную корреляцию уровня VD с частотой цефалгии [138,193]. Кроме того, Mona Hussein с соавторами также определили обратную корреляцию содержания 25(OH)D с длительностью цефалгии, тяжестью мигрени по шкале MIGSEV и качеством жизни пациентов по опроснику HIT-6 [138]. Tae-Jin Song с соавторами в 2018 г. подчеркнули значимость низкого уровня 25(OH)D для роста ЧГБ как при эпизодической мигрени, так и при хронической [111]; при этом Laura Rapisarda с соавторами

отметили большую значимость уровня VD для хронической мигрени [193].

В наблюдении по кластерной ГБ не было обнаружено связи уровня 25(OH)D с тяжестью заболевания. Однако количество пациентов в этой работе было очень малым (n=28) [248].

В клиническом исследовании, посвященном цефалгии неуточненного типа, Kirsten V. Knutsen с соавторами в 2015 г. было обнаружено, что у пациентов с ГБ по сравнению с пациентами без нее средний уровень VD был ниже [260].

Результаты 3-х популяционных работ, выполненных в тех же направлениях, в целом были созвучны с выводами клинических наблюдений. Так, в эпидемиологическом исследовании, проведенном Marie Kjaergaard с соавторами в 2012 г. (11614 участников), была показана связь низкого содержания 25(OH)D с наличием немигренозной цефалгии, предположительно ГБН [68]. В другой популяционной работе, выполненной Jyrki K. Virtanen с соавторами в 2017 г. (2601 участник), было продемонстрировано, что риск частой ГБ неуточненного типа больше у лиц с низкой концентрацией 25(OH)D против высокой [159]. Касаемо связи уровня 25(OH)D с наличием мигрени, некоторые результаты эпидемиологических работ имели противоречия с выводами клинических наблюдений. В частности, в вышеупомянутом популяционном исследовании Marie Kjaergaard с соавторами не было выявлено ассоциации низкого содержания VD с наличием мигренозной ГБ [68]. Тем не менее, в 2019 г. в гораздо более крупной работе (446446 участников), Ur Vish Patel с соавторами подтвердили результаты клинических исследований, показав, что при дефиците VD против уровня 25(OH)D  $\geq 20,0$  нг/мл существуют более высокие риски наличия мигрени, а у пациентов с этой цефалгией отмечается большая тяжесть дезадаптации [139].

Исследований по терапии колекальциферолом ГБН не выполнялось. Однако было проведено 6 клинических исследований, в которых VD использовался при лечении других форм цефалгии: 3 наблюдения при мигрени [58,114,207], 1 – при кластерной цефалгии [78], 2 – при смешанной ГБ [112,118]. Результаты этих наблюдений предполагают, что у пациентов с цефалгией VD обладает терапевтическим эффектом. Так, в 5-и из указанных работ (всего 349 участников) у пациентов на фоне лечения витамином было отмечено снижение значений параметров ГБ [58,78,114,118,207]. Только в одном исследовании (251 участник) не было обнаружено значимого улучшения состояния пациентов [112]. При этом в последней из перечисленных работ использовалась крайне низкая доза колекальциферола.

Кроме того, есть данные указывающие на то, что добавление VD к базовой терапии ГБ способствует росту эффективности лечения. В частности, Atilla Cayir с соавторами в 2014 г. обнаружили, что у детей с мигренью комбинация VD с amitriптилином по сравнению с монотерапией антидепрессантом снижала частоту цефалгии более выражено [89].

### 1.4.2 Уровень витамина D и тревожно-депрессивные нарушения

К настоящему времени было проведено несколько десятков работ оценивавших связь уровня 25(OH)D с тревожно-депрессивными нарушениями или использовавших колекальциферол для лечения данных расстройств. При этом общее количество исследованных пациентов с тревожными нарушениями существенно уступает числу пациентов с депрессией.

Связь уровня 25(OH)D с тревожными нарушениями оценивалась в 7-и клинических исследованиях (всего 2056 участников). Взятые вместе результаты этих работ демонстрируют отсутствие ассоциации низкого уровня VD с наличием или выраженностью тревоги. В частности, данную связь не обнаружили в 5-и работах (всего 1798 участников) [15,75,97,160,255], а выявили только в 2-х (всего 258 участников) [185,252]. Тем не менее, в большинстве этих наблюдений степень тревоги у исследуемых была незначительной.

Связь уровня 25(OH)D с симптомами депрессии изучалась более чем в 20-и работах (всего более 50000 участников), в том числе в популяционных и крупных клинических исследованиях. Накопленные сведения указывают, что результаты этих работ существенно зависят от возраста (и пола) исследуемых, а также от тяжести и анамнеза депрессии. Авторы современных обзоров сходятся во мнении, что в старшей возрастной группе населения низкий уровень 25(OH)D связан с депрессивными нарушениями. У людей молодого и среднего возраста уровень 25(OH)D можно считать значимым для пациентов с большим депрессивным расстройством, но не с субклинической депрессией. При этом ввиду минимального количества проспективных наблюдений неизвестно, является ли низкий уровень витамина причиной депрессии или следствием образа жизни пациентов с данным расстройством [154,180,242].

Так, основной пул исследований, оценивавших связь уровня 25(OH)D с депрессивными нарушениями, включал пожилых пациентов (средний возраст 70 лет и старше) [150,180,245]. Ассоциацию низкой концентрации VD с наличием или выраженностью депрессии у исследуемых выявили практически все эти работы. При этом каждое из данных исследований имело поперечный дизайн. Однако результаты работ с продольным дизайном не были столь однозначными. В частности, в работе, проведенной Olivera Jovanova с соавторами в 2017 г. (3251 участник, средний возраст 71,6 лет), было обнаружено, что у пожилых наличие дефицита VD не имеет проспективной связи с изменением симптомов депрессии в 10-летнем периоде [258]. В другом исследовании с продольным дизайном, выполненном Yuri Milanesci с соавторами в 2010 г. (654 участника, средний возраст 74,4 года), было определено, что у пожилых женщин наличие дефицита VD повышает риск развития депрессии через 3 года, но у мужчин такое влияние витамина отсутствует [198].

В крупных исследованиях, проведенных среди лиц не относящихся к пожилым, была

выявлена значимость уровня VD для проявлений большой депрессии и тяжести повторных эпизодов клинической депрессии. Но доказательства связи уровня VD с симптомами субклинической депрессии оказались неубедительными.

Так, в работе, проведенной Yuri Milaneschi с соавторами в 2014 г. (2386 участников, средний возраст 41,7 лет), у исследуемых с большой депрессией по сравнению со здоровыми был обнаружен более низкий уровень 25(OH)D. У пациентов с большой депрессией наблюдалась обратная связь концентрации VD с тяжестью проявлений заболевания. В проспективной части того же исследования было определено, что пациенты с большой депрессией при гиповитаминозе по сравнению с нормой VD имели более высокие риски наличия выраженных расстройств через 2 года [218].

В популяционном исследовании, выполненном MinhTu T. Hoang с соавторами в 2011 г. (12594 участников, средний возраст 51,7 лет), было показано, что при клинической депрессии значимость гиповитаминоза D зависит от наличия депрессивных эпизодов в анамнезе пациентов. У тех, у кого депрессия возникла впервые, выраженность ее текущих проявлений не имела связи с уровнем VD. У пациентов с наличием депрессии в анамнезе, напротив, уровень 25(OH)D обратно коррелировал с тяжестью текущего эпизода [69].

В других крупных работах, проведенных среди лиц молодого и среднего возраста, исследователи не дифференцировали участников по тяжести и анамнезу депрессии. Результаты таких исследований оказались противоречивыми. Так, Vijay Ganji с соавторами в 2010 г. и Marie Kjærgaard с соавторами в 2011 г. выявили ассоциацию низкого уровня 25(OH)D с симптомами депрессии [152,201], а Akiko Nanri с соавторами в 2009 г. и Guixiang Zhao с соавторами в 2010 г. не обнаружили этой связи [71,172]. При этом ни одна из данных работ не имела продольного дизайна.

Лечение колекальциферолом тревожно-депрессивных нарушений было оценено в 4-х метаанализах [90,119,238,261]. Их выводы согласуются с результатами исследований, оценивавших связь уровня 25(OH)D с проявлениями эмоциональных нарушений. В частности, в метаанализах лечебных работ было показано, что терапия колекальциферолом не снижает симптомы субклинической депрессии, а у пациентов с большой депрессией – способствует ее уменьшению; на тревогу лечение витамином не оказывает существенного влияния.

Так, метаанализы исследований по лечению витамином субклинической депрессии были проведены Guowei Li с соавторами в 2014 г. и Usha Gowda с соавторами в 2015 г. Работа Guowei Li с соавторами включала 6 исследований (всего 1203 участников) [119]. В этом метаанализе не имело клинической депрессии 94% исследуемых (1132 участника), а доля пациентов с большой депрессией составляла лишь 6% (71 участник). Usha Gowda с соавторами включили в свой метаанализ 9 исследований (всего 4923 участников), в которых выраженность

депрессии у пациентов была низкой [261]. Оба коллектива авторов сделали вывод, что терапия колекальциферолом не снижает выраженности депрессии.

Метаанализ исследований по лечению витамином пациентов с большим депрессивным расстройством был проведен в 2019 г. Favaz Vellekkatt и Vikas Menon. Эти авторы объединили данные 4-х работ (всего 948 участников). В итоге было определено, что прием пациентами препаратов VD сопровождается уменьшением выраженности большой депрессии [238].

Наиболее полный анализ работ по лечению витамином тревожно-депрессивных нарушений был выполнен в 2020 г. Ying-Chih Cheng с соавторами. Эти исследователи обобщили данные 25 наблюдений (всего 7534 участника). Выводы Ying-Chih Cheng с соавторами подтвердили на более емком массиве данных результаты 3-х вышеуказанных метаанализов. В частности, Ying-Chih Cheng с соавторами пришли к выводу, что лечение колекальциферолом уменьшает выраженность большой депрессии, но при ее отсутствии не оказывает влияния на симптомы депрессии [90].

Кроме того, Ying-Chih Cheng с соавторами впервые объединили результаты работ по лечению колекальциферолом тревожных нарушений (7 клинических исследований, всего 729 участников). Было показано, что у пациентов с большой депрессией эффект витаминотерапии на тревогу в несколько раз меньше, чем на депрессию, а вне большой депрессии лечение колекальциферолом не влияет на тревожные нарушения. Авторы пришли к заключению, что в целом возможность уменьшения тревоги за счет терапии витамином следует рассматривать консервативно [90].

### **1.4.3 Уровень витамина D и нарушения сна**

Появляется все больше убедительных клинических доказательств, что VD может принимать участие в регуляции сна. К настоящему времени связь уровня 25(OH)D с параметрами сна изучалось в 10 крупных работах, включая популяционные [56,70,74,76,100,175,200,204,235,239]. Весомая часть результатов этих исследований показала значимость уровня 25(OH)D для различных характеристик сна.

Наибольший объем таких данных относится к связи уровня VD с длительностью сна. Наличие этой ассоциации оценивалось в каждом из упомянутых 10-и исследований. В 7-ми из них (всего 11104 участников) было обнаружено уменьшение продолжительности сна при низком уровне 25(OH)D против высокого [70,74,76,100,200,235,239]. Причем в данных исследованиях применялись не только субъективные, но и объективные методы оценки длительности сна: у 6417 участников использовались опросники, а у 4687 участников – актиграфия. Только в одном исследовании, выполненном Ivy Shiue в 2013 г., не было выявлено



связи уровня 25(OH)D с продолжительностью сна (на выборке 6139 человек при использовании опросника) [204]. Авторы еще 2-х работ также пришли к выводу об отсутствии этой связи, хотя обнаружили ее в отдельных группах испытуемых [56,175]. Так, Suzanne M. Bertisch с соавторами в 2015 г. выявили уменьшение продолжительности сна при дефиците VD, значимое для афроамериканцев, но не для популяций с иной этнической принадлежностью [56]. Ronaldo D. Piovezan с соавторами в 2017 г. определили укорочение сна при сниженном уровне VD у лиц в возрасте 50 лет и старше, но не у более молодых людей [175].

В отношении связи содержания 25(OH)D с другими характеристиками сна собрано меньше клинических доказательств. При этом по результатам 4-х исследований (всего 5596 участников), обосновано предполагать, что во влиянии уровня VD на некоторые параметры сна существуют гендерные различия [74,100,235,239]. Это относится к качеству сна, эффективности сна, латентности сна и пробуждениям после наступления сна [20].

Так, Jennifer Massa с соавторами в 2015 г. и Young S. Jung с соавторами в 2017 г. было показано, что в группах, состоящих преимущественно или полностью из мужчин, низкий уровень VD сопряжен со сниженным качеством сна и увеличенной латентностью сна [235,239]. Кроме того, в вышеуказанной работе Jennifer Massa с соавторами, а также Ezgi Dogan-Sander с соавторами в 2019 г., было обнаружено, что у мужчин уровень VD имеет обратную связь с WASO (пробуждение после наступления сна, сокр. англ. «wake after sleep onset»): низкая концентрация 25(OH)D сопряжена с большей длительностью WASO [239], а высокое содержание VD – с укорочением WASO [74]. При этом в группах исследуемых, состоящих преимущественно или полностью из мужчин, не было обнаружено связи уровня 25(OH)D с эффективностью сна [235,239]. Таким образом, у мужчин низкий уровень VD ассоциирован с ухудшением качества сна, повышением времени засыпания и увеличением пробуждений после наступления сна; эффективность сна не связана с уровнем 25(OH)D.

Исследования, проведенные среди женщин или на группах испытуемых равномерно представленных женщинами и мужчинами, продемонстрировали противоположную картину. В частности, в таких выборках Andrea L. Darling с соавторами в 2011 г. и Ezgi Dogan-Sander с соавторами в 2019 г. не было выявлено связи уровня 25(OH)D с качеством сна [74,100]. Однако Andrea L. Darling с соавторами была обнаружена прямая корреляция содержания VD с эффективностью сна [100]. Ezgi Dogan-Sander с соавторами было показано, что у женщин высокий уровень 25(OH)D связан с увеличением WASO [74]. Таким образом, у женщин низкий уровень VD ассоциирован со снижением эффективности сна; высокий уровень VD сопряжен с ростом эффективности сна, но при этом может сопровождаться ростом общей продолжительности ночных пробуждений после наступления сна; латентность и качество сна не связаны с уровнем 25(OH)D.

Связь уровня витамина с дневной сонливостью или *Нарушением дневного функционирования* (компонент ПИ К7) не выявляют. Этот результат был продемонстрирован в вышеупомянутых работах Suzanne M. Bertisch с соавторами и Ezgi Dogan-Sander с соавторами, использовавших Эпвортскую шкалу дневной сонливости (всего 2766 участников) [56,74], и в исследованиях Andrea L. Darling с соавторами и Young S. Jung с соавторами, применявших Питтсбургский индекс качества сна (всего 1585 участников) [100,235].

Работ по использованию колекальциферола для лечения нарушений сна в доступных источниках не было обнаружено.

#### **1.4.4 Уровень витамина D и боль другой локализации**

К настоящему времени было выполнено большое количество работ, оценивавших связь уровня VD с мышечно-скелетной болью. Пул данных исследований включает около 100 клинических наблюдений (всего более 60000 участников) и 3 метаанализа.

Доминирующая часть клинических исследований обнаружила ассоциацию низкого уровня витамина с болью. В частности, эта была связь выявлена в 72 работах (всего 53052 участников), а не выявлена – в 24 работах (10865 участников) [20].

Метаанализы подтвердили ассоциацию сниженного уровня 25(OH)D с наличием боли в нижней части спины и ХШРБ. Так, в 2017 г. метаанализ Joshua Zadro с соавторами (всего 19 работ, 20059 участников) продемонстрировал связь дефицита VD с болью в нижней части спины [161]. В 2018 г. в анализе Ming-Yen Hsiao с соавторами (всего 12 исследований, 9704 участника) было показано, что дефицит VD против более высокого уровня 25(OH)D увеличивает риск наличия ХШРБ в 1,63 раза [147]. В 2018 г. работе Zhenqiang Wu с соавторами (в данном сегменте метаанализа 12 исследований, 19846 участников) был получен примерно тот же результат, но для более высокого порогового значения VD [219]. Так, было показано, что при гиповитаминозе против нормы VD вероятность наличия ХШРБ в 1,51 раза выше. При этом в работе Zhenqiang Wu с соавторами анализируемая база пациентов с гиповитаминозом объединяла исследуемых с дефицитом и недостаточностью VD. Дополнительно Ming-Yen Hsiao с соавторами отметили, что это влияние VD у пациентов с ХШРБ не зависит от наличия или отсутствия у них фибромиалгии [147].

Для ассоциации гиповитаминоза D с мышечно-скелетной болью были выявлены гендерные и возрастные особенности. Было обнаружено, что эта связь наблюдается у женщин, но не у мужчин. Кроме того, была продемонстрирована первостепенная значимость данной ассоциации для пациентов, не относящихся к пожилым [19].

Так, в 2009 г. Kate Atherton с соавторами провели популяционное исследование среди

молодого населения (3207 женщин и 3129 мужчин; возраст участников до 45 лет). Было обнаружено, что ассоциация гиповитаминоза D с наличием ХШРБ у женщин присутствует, а у мужчин – отсутствует [241]. В 2017 г Joshua Zadro с соавторами в вышеупомянутом метаанализе было выявлено, что связь гиповитаминоза с болью в нижней части спины у пациентов моложе 60 лет сильнее, чем у пациентов в возрасте 60 лет и старше. Кроме того, Joshua Zadro с соавторами показали, что эта ассоциация отсутствует у мужчин, но наблюдается у женщин, и достигает максимальных значений в подгруппе молодых пациенток [161].

Необходимо отметить, что при большом объеме исследований, указывающих на связь низкого уровня 25(ОН)D с мышечно-скелетной болью, в результатах этих работ наблюдается некоторая несогласованность. Причем противоречия присутствуют не только между разными исследованиями, но зачастую и в пределах одной работы. В первую очередь это касается возможного влияния уровня 25(ОН)D на интенсивность боли. Например, одни авторы обнаруживают, что содержание кальцидиолола ниже у пациентов с выраженной болью в нижней части спины по сравнению с умеренной болью. Однако при этом не выявляется связи уровня 25(ОН)D с интенсивностью боли. Другие авторы, наоборот, определяют обратную корреляцию уровня 25(ОН)D с интенсивностью боли, но при этом не обнаруживают различий в содержании кальцидиолола между пациентами с болью и без нее [19].

Говоря о работах по лечению витамином хронической мышечно-скелетной боли, к настоящему времени их было проведено относительно немного. Тем не менее, полученные результаты позволили выполнить 4 метаанализа. Их выводы оказались противоречивыми.

Так, метаанализ, выполненный в 2016 г. Zhenqiang Wu с соавторами (всего 19 исследований, 3436 участников) показал, что у пациентов с хронической мышечно-скелетной болью на фоне терапии витамином по сравнению с плацебо боль снижается значительно [113].

Другие 2 метаанализа (менее крупные, чем анализ Zhenqiang Wu с соавторами от 2016 г.) продемонстрировали противоположный результат. Так, в 2017 г. Manasi Gaikwad с соавторами обобщили результаты работ по лечению колекальциферолом пациентов с хронической неспецифической мышечно-скелетной болью (всего 3 исследования, 492 участника) [108]. В 2018 г. Joshua R. Zadro с соавторами объединили результаты лечения витамином пациентов с хронической болью в нижней части спины (всего 8 исследований, 747 участников) [148]. Оба коллектива авторов пришли к выводу, что терапевтический эффект витамина не отличается от плацебо.

Обращает на себя внимание, что в перечисленные метаанализы включались пациенты с различными клиническими вариантами мышечно-скелетной боли, в том числе с миалгией, артритом, ХШРБ и другими. Это могло быть одной из причин противоречий в выводах данных обобщающих работ. Также существенно, что оцениваемым исходом в этих метаанализах было

уменьшение интенсивности боли. Однако именно этот параметр был неоднозначно связанным с уровнем 25(OH)D в исследованиях, оценивавших ассоциацию содержания VD с наличием боли.

В 2017 г. Wai C. Yong с соавторами был выполнен метаанализ, охвативший работы по лечению витамином только пациентов с ХШРБ (всего 4 исследования, 287 участников) [268]. Было обнаружено, что терапия колекальциферолом способна облегчить распространенную боль значительно по сравнению с плацебо. При этом отдельные работы, не вошедшие в данный метаанализ, показали, что у пациентов с ХШРБ на фоне приема VD уменьшаются не только интенсивность боли, но также и представленность нейропатической боли, встречаемость фибромиалгии и количество зон телесных ощущений [62,118,223,224].

Кроме того, для ХШРБ есть данные, указывающие, что добавление VD к основной медикаментозной терапии заболевания может повышать эффективность его лечения. Так, Alireza Mirzaei с соавторами в 2018 г. было показано, что при фибромиалгии комбинация тразодона с колекальциферолом более существенно уменьшает количество зон распространенной боли по сравнению с монотерапией антидепрессантом [116].

Важно отметить, что авторы актуального Кокрановского систематического обзора пока не подтверждают ни связи уровня 25(OH)D с болевыми состояниями, ни лечебного эффекта VD при его использовании в монотерапии данных состояний. Однако эти эксперты не отрицают, что у пациентов с болью колекальциферол может рассматриваться как адъювант к базовой терапии заболеваний [250].

Обобщая представленные клинические доказательства значимости уровня VD при боли, тревожно-депрессивных нарушениях и расстройствах сна, необходимо учитывать, что все имеющиеся в настоящее время выводы являются предварительными. Это обусловлено главным образом методологическими недостатками значительного количества работ, выполненных в данных направлениях. Так, говоря о клинических исследованиях, во-первых, во многих из них оценивались выборки без разделения пациентов по полу, возрасту и тяжести заболеваний. Во-вторых, в работах использовались разные границы уровня 25(OH)D. В-третьих, при применении витаминотерапии не во всех исследованиях измерялся уровень 25(OH)D после лечения. В-четвертых, авторы использовали курсы VD отличающиеся по дозе и длительности приема, а также разные препараты витамина. Говоря о метаанализах, многие из них имели высокую гетерогенность по перечисленным характеристикам. Все это могло исказить выявляемые тенденции и снижать достоверность полученных выводов [19].

В то же время, результаты приведенных выше исследований указывают на необходимость дальнейшего изучения значимости уровня VD при цефалгии, тревожно-депрессивных нарушениях, расстройствах сна и боли другой локализации.

### 1.5 Патогенетические аспекты ХГБН и ее основных коморбидных состояний

**ХГБН**, согласно современным представлениям, рассматривается как заболевание с мультимодальным патогенезом, основу которого составляет феномен центральной сенситизации. Фокусными процессами для ХГБН считаются сенситизация тригеминальных нейронов, снижение порогов болевой чувствительности и ослабление активности антиноцицептивной системы [6,17,80,101,206].

Признанной нейрхимической основой ХГБН считаются нарушения в системе серотонина, проявляющиеся снижением концентрации и функциональной активности этого медиатора [14].

Серотонин является одним из медиаторов антиноцицептивной системы [64]. Уменьшение его уровня сопровождается ослаблением нисходящего ингибирующего контроля боли, снижением порогов болевой чувствительности и учащением приступов боли [14]. Однако известно, что в дисфункции антиноцицептивного контроля не менее важную роль играют и другие биогенные амины, в частности норадреналин, дофамин, а также эндорфины и нейроэндокринные факторы [6]. Таким образом, нельзя умалять роль перечисленных медиаторов в нейрхимическом дисбалансе, присутствующем при ХГБН.

Помимо этого, в механизмах ХГБН могут принимать участие и другие медиаторы боли и факторы, которые до некоторых пор не рассматривались как нейрогенные [16,41,110,176,182]. Так, известно, что одним из модуляторов боли со сложной и разнообразной функцией является оксид азота. Было показано, что у пациентов с ХГБН инфузия донатора оксида азота вызывает отсроченный приступ цефалгии, а ингибирование синтазы оксида азота оказывает обезболивающее действие и сопровождается уменьшением болезненности перикраниальных мышц [110,176,182].

Другими значимыми патогенетическими факторами при ХГБН являются рост концентрации провоспалительных цитокинов и снижение нейропластичности головного мозга.

Так, у пациентов с ХГБН отмечают повышение уровней интерлейкина (IL, сокр. англ. «interleukin») 1 $\beta$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , сокр. англ. «tumor necrosis factor  $\alpha$ »). Причем при ХГБН концентрация этих провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с частотой цефалгии [16].

Дополнительно у пациентов с ХГБН выявляют нейропластические изменения в сером веществе лимбических структур и в зонах коры, участвующих в обработке боли: в первичной соматосенсорной коре, поясной извилине, островковой доле, гиппокампе, височной доле, варолиевом мосту [131,162]. Данные изменения отмечают и при эпизодической ГБН, однако при ХГБН они выражены значительно сильнее и являются более стойкими. Так, при хронической

форме ГБН по сравнению с эпизодической нейропластические изменения охватывают большее количество структур мозга [131]. Нейропластические изменения при ХГБН присутствуют постоянно, а при эпизодической ГБН – только во время приступа цефалгии [98,131]. На биохимическом уровне при хронической форме ГБН по сравнению с эпизодической выявляют более низкое содержание нейротрофического фактора головного мозга, играющего одну из ключевых ролей в нейропластичности головного мозга [41].

ХГБН имеет много общих биохимических субстратов с тревожно-депрессивными нарушениями, расстройствами сна и хронической болью другой локализации. Кроме того, структуры ЦНС, в наибольшей степени ответственные за перечисленные нарушения, имеют анатомо-физиологическое единство. Биохимическая, морфологическая и функциональная общность в ЦНС патологических процессов, наблюдаемых при ХГБН, тревожно-депрессивных нарушениях, расстройствах сна и хронической боли другой локализации, обуславливает коморбидность данных состояний [6,101,206,208].

**Тревожно-депрессивные расстройства** занимают одно из центральных мест как при состояниях хронической боли в целом, так и при ХГБН [2,4,6,9].

Морфофункциональной основой тревожных расстройств считается разбалансировка между системами «миндалины – гиппокамп» и «фронтальная кора – гипоталамус» [1,28,42]. Превалирование в этом соотношении функциональной активности системы «миндалины – гиппокамп» проявляется снижением эмоциональной стабильности, сопряженным с развитием тревоги [25,29,37,42,245]. Наиболее частой физиологической реакцией, сопровождающей ситуативную и личностную тревожность, является повышение мышечного напряжения, приводящее к персистенции боли [30].

На нейробиохимическом уровне тревожные нарушения наиболее часто ассоциируются со снижением ингибирующей сигнализации  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, с усилением возбуждающей глутаматергической нейромедиации [87] и чрезмерной активностью норадренергической системы [229]. При этом в патогенезе тревожных нарушений участвуют и другие нейромедиаторы, в том числе серотонин, дофамин, а также фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга [82,229]. Кроме того, сообщалось о прогрессировании тревоги на фоне оксидативного стресса [72]. Также есть данные о связи постоянных тревожных руминаций с ростом уровня провоспалительных цитокинов [83].

Возможные биологические составляющие депрессии включают: изменения нейромедиации, дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нейровоспаление и снижение нейропластичности [103,264].

Изменения нейромедиации фактически описывает моноаминовая теория депрессии, которая изначально постулировала, что в основе депрессивных нарушений лежит дефицит

серотонина и/или норадреналина [196]. В настоящее время моноаминовая теория дополнена концепцией депрессии как расстройства мезолимбической системы. В частности, многие симптомы, наблюдаемые при депрессии, такие как ангедония и амотивация, более последовательно объясняются измененной передачей дофаминергических сигналов [264,266].

Нарушения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов с депрессией связаны с усилением нейрональной сигнализации и повышением подвижности реакции на стресс, следствием чего является рост уровня кортизола в крови [197]. На молекулярном уровне в усилении нейрональной сигнализации при депрессии активное участие принимает дисбаланс ионов  $Ca^{2+}$  [81].

Нейровоспаление у пациентов с депрессией характеризуется ростом концентраций широкого перечня воспалительных маркеров, в том числе  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ , простагландина  $E2$  и других [125].

Снижение нейропластичности при депрессии в настоящее время не вызывает сомнений. Известно, что применение различных эффективных методов лечения депрессивных нарушений сопровождается повышением нейропластичности головного мозга [103,265]. При нарушениях депрессивного спектра нейропластические изменения связывают главным образом с изменением уровня нейротрофического фактора головного мозга [34,103,141]. Основная функция этого нейротрофина заключается в регулировании функциональной активности нейронов. Однако также известно, что нейротрофический фактора головного мозга является одним из модуляторов ноцицептивной системы. Низкое содержание этого нейротрофина уменьшает порог болевой чувствительности, а высокое – повышает [79,141,195].

**Нарушения сна** представляют собой сборную группу состояний, которые могут иметь в своей основе различные механизмы. Тем не менее, для большинства нарушений сна значимы расстройства общей регуляции сна [18,24].

Считается, что сон регулируется гомеостатически и циркадными часами. В хронобиологическом контуре регуляции сна одно из ведущих мест занимает процесс выработки мелатонина. Мелатонин стабилизирует работу внутренних часов организма и обладает легким снотворным эффектом [18].

Также в физиологической регуляции сна и модуляции архитектуры сна активное участие принимают  $IL-1\beta$  и  $TNF-\alpha$ . Одним из биологических эффектов повышения уровня этих цитокинов является увеличение продолжительности медленного сна [140].

Для изучаемой нами темы важно, что увеличение продолжительности медленного сна у здоровых людей является признаком улучшения сна, а при ХГБН – ухудшения. Так, у пациентов с ХГБН обнаруживают полисомнографические феномены, соответствующие росту продолжительности медленного сна: увеличение длительности стадии N3 (стадии медленно-

волнового сна) и уменьшение реакций ЭЭГ-активации. Данные изменения у пациентов с ХГБН ассоциированы со снижением качества и эффективности сна.

Таким образом, с одной стороны, у пациентов с ХГБН фиксируют повышение уровня IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . С другой стороны, рост уровня этих цитокинов сопряжен с повышением продолжительности медленного сна, что при ХГБН ассоциировано с ухудшением сна. Следовательно, повышение уровня IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  у пациентов с ХГБН может лежать в основе полисомнографических изменений и снижения качества и эффективности сна [22,23].

Помимо влияния провоспалительных цитокинов на архитектуру сна, IL-1 $\beta$  стимулирует синтез и/или высвобождение соматотропин-рилизинг-гормона, простагландина-D2, аденозина и оксида азота. За счет этого IL-1 $\beta$  способен влиять не только на продолжительность медленного сна, но и на гомеостатическую регуляцию сна [140].

**Боль другой локализации** характеризуется разнообразием клинических вариантов. Рассматриваемые нами региональные синдромы более всего соответствуют хронической неспецифической мышечно-скелетной боли, а распространенная боль – ХШРБ.

В настоящее время хроническая неспецифическая мышечно-скелетная боль считается смешанным болевым синдромом, который включает в себя все патогенетические типы боли: ноцицептивную, невропатическую и дисфункциональную [5]. В формировании хронической неспецифической мышечно-скелетной боли принимают участие следующие процессы: воспаление с повышением количества медиаторов боли, активация периферических ноцицепторов, сенситизация А- $\delta$  и С-афферентных волокон, изменение возбудимости спинальных и супраспинальных структур и их нейропластические изменения [151]. То есть при хронической региональной боли патогенетические процессы включают периферическую и центральную сенситизацию. При этом центральная сенситизация может выполнять одновременно три функции: 1) выступать как механизм поддержания хронической ноцицептивной и невропатической боли; 2) обуславливать появление невропатического компонента боли; 3) быть ведущей причиной болевого синдрома [5,40,43,191]. Кроме того, в патогенезе дисфункционального типа или компонента хронической неспецифической мышечно-скелетной боли принимают участие атиноцицептивные нарушения [8].

У пациентов с распространенной болью нарушения опорно-двигательных структур принципиально не отличаются от таковых при региональной боли. Одним из основных патогенетических механизмов ХШРБ в настоящее время считается центральная сенситизация [12,170,211]. Также у пациентов с ХШРБ выявляют дисфункцию системы диффузного нисходящего ингибирующего контроля боли [158,179,183].

Важно, что у многих пациентов с распространенной болью обнаруживают мозаику генетических детерминант, которые определяют уязвимость данных индивидуумов к



воздействию неблагоприятных факторов и повышенную чувствительность к боли. В данном направлении была показана вариабельность транскриптов дофаминового рецептора D4,  $\mu$ -опиоидного рецептора и переносчика серотонина. При этом наибольшее количество сообщений касается наличия у пациентов с распространенной болью полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (rs4680), приводящего к снижению активности этого фермента. Известно, что катехол-О-метилтрансфераза является энзимом деградации катехоламинов. В согласии с этим у пациентов с распространенной болью выявляют повышение в крови базального и стресс-индуцированного уровня адреналина и норадреналина. Кроме того, у пациентов с распространенной болью обнаруживают нарушения микро-рибонуклеиновой кислоты, способствующие дисбалансу иммунного ответа: усилению продукции провоспалительных цитокинов при недостаточном компенсаторном повышении уровня противовоспалительных агентов [164,177,265].

С учетом перечисленных находок в настоящее время предполагается несколько биохимических механизмов стойкой распространенной боли. Так, во-первых, снижение активности катехол-О-метилтрансферазы может приводить к повышению уровня адреналина и норадреналина, которые способствуют выработке болевых состояний через стимуляцию центральных и периферических  $\beta$ 2- и  $\beta$ 3-адренорецепторов [88]. Во-вторых, снижение активности катехол-О-метилтрансферазы может приводить к уменьшению содержания энкефалинов в областях ЦНС, связанных с болью [214]. В-третьих, распространенная боль может инициироваться периферическими  $\beta$ 2- и  $\beta$ 3-адренергическими рецепторами посредством провоспалительных агентов плазмы крови (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, оксид азота и другие), а в тканях ЦНС поддерживаться за счет повышения уровня TNF- $\alpha$  [93,135].

Таким образом, в формировании синдромов хронической региональной и распространенной боли отмечается существенное сходство: вовлеченность центральной сенситизации и наличие антиноцицептивных нарушений. Тем не менее, вышеперечисленные генетические особенности у людей с распространенной болью, вероятно, могут формировать специфику болевого синдрома у этих пациентов и отличать их от пациентов с региональной болью.

Объединяя механизмы ХГБН, тревожно-депрессивных нарушений, расстройств сна и боли другой локализации, можно подытожить, что при каждом из этих состояний патогенетически значимыми являются один или несколько биологических процессов: нарушение нейромедиации, нейровоспаление и снижение нейропластичности. При этом данные процессы не являются изолированными, а скорее поддерживают или даже обуславливают существование друг друга [103,177,203].

## 1.6 Механизмы возможного влияния витамина D на ХГБН и ее коморбидные состояния

Механизмы действия VD, значимые при ХГБН, тревожно-депрессивных нарушениях, расстройствах сна и боли другой локализации, можно разделить на две группы. Первая группа – это «прямые» эффекты VD в нервной системе, то есть связанные с действием VD непосредственно на невральные структуры. Вторая группа – это «непрямые» эффекты VD, то есть опосредованные его первичным влиянием на другие системы, деятельность которых важна для изучаемой нами патологии. Все эти эффекты относятся к геномным.

В настоящее время известен широкий перечень механизмов «прямого» действия VD в нервной системе. В 2005 г. Darryl W. Eyles с соавторами было показано, что VDR и 1- $\alpha$ -гидроксилаза широко представлены в ЦНС, в том числе в структурах, отвечающих за контроль и восприятие боли. Среди всех зон головного мозга наиболее высокая плотность расположения VDR и 1- $\alpha$ -гидроксилазы была определена в гипоталамусе, поясной извилине и черной субстанции [107]. VDR присутствуют и в периферической нервной системе: главным образом в дорсальных ганглиях и чувствительных волокнах [213,249]. Наличие VDR и 1- $\alpha$ -гидроксилазы в центральной и периферической нервной системе предполагает участие метаболитов VD функциональной активности невральных структур.

К основным «прямым» эффектам витамина, которые могут рассматриваться в качестве модуляторов изучаемых нами нарушений, относятся: 1) влияние VD на синтез нейромедиаторов, 2) нейропротективное действие VD, 3) антиноцицептивное действие VD.

Влияние VD на синтез нейромедиаторов распространяется на системы серотонина, мелатонина и дофамина.

Кальцитриол может принимать участие в модуляции нейротрансмиссии серотонина посредством регуляции триптофангидроксилазы-2 головного мозга. Данный фермент катализирует синтез серотонина в ЦНС. В 2005 г. Tian-Tian Wang с соавторами было установлено, что ген триптофангидроксилазы-2 в своих регуляторных/промоторных зонах имеет два функциональных элемента ответа на 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Благодаря этому VD может увеличивать экспрессию триптофангидроксилазы-2 [153]. В 2014 г. Pei Jiang с соавторами подтвердили наличие этого эффекта *in vivo*: регулярная добавка в рацион крыс 1,25(OH)<sub>2</sub>D повышала экспрессию триптофангидроксилазы-2 в гиппокампе и префронтальной коре животных [169].

Участие 1,25(OH)<sub>2</sub>D в регуляции экспрессии триптофангидроксилазы-2 одновременно может рассматриваться как механизм модуляции витамином синтеза мелатонина. Серотонин является предшественником мелатонина. Активируя выработку триптофангидроксилазы-2 и серотонина, кальцитриол способен увеличивать продукцию мелатонина [45].

Другой нейромедиаторной мишенью VD может быть транскрипционная регуляция кальцитриолом системы дофамина. Так, Xiaoying Cui с соавторами в 2015 г. и Renata A. N. Pertile с соавторами в 2016 г. было выявлено, что кальцитриол увеличивает уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) целого перечня дофамин-родственных генов. Такие данные были получены для генов кодирующих тирозингидроксилазу, дофаминовые D2-рецепторы и переносчик моноаминов-2 (отвечающий за транспорт дофамина и серотонина в синаптические пузырьки) [181,257]. Joseph R Trinko с соавторами в 2016 г. было показано, что разовое введение крысам ударной дозы  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  приводило к увеличению как тонического, так и фазического высвобождения дофамина в стриатуме [263]. Pei Jiang с соавторами в 2014 г. было продемонстрировано, что регулярное использование пероральной добавки кальцитриола в умеренных дозах сопровождалось повышением экспрессии тирозингидроксилазы в гиппокампе и префронтальной коре. В этих структурах концентрация дофамина не менялась, однако повысилось содержание моноаминоксидазы-A, катехол-О-метилтрансферазы и веществ, отражающих деградацию дофамина. Исследователи пришли к выводу, что кальцитриол при регулярном применении в умеренных дозах активирует систему дофамина [169].

Нейропротективные эффекты VD могут реализоваться несколькими путями: 1) через влияние на гомеостаз ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , 2) через антиоксидантное действие, 2) через нейротрофическое действие, 4) через иммунное противовоспалительное действие.

Влияние VD на гомеостаз ионов  $\text{Ca}^{2+}$  может осуществляться благодаря модуляции кальцитриолом активности вольтаж-зависимых кальциевых каналов L-типа и за счет увеличения кальцитриолом экспрессии кальций-связывающих белков.

Существуют убедительные доказательства того, что уровень VD напрямую связан с плотностью расположения и структурной организацией потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа. В частности, Lawrence D. Brewer с соавторами в 2001 г. было показано, что обработка кальцитриолом клеточной культуры первичных нейронов гиппокампа крыс уменьшала экспрессию белка поро-образующей субъединицы канала A1C [251]. Это снижало функциональную активность каналов L-типа. Дополнительно Duugu Gezen-Ak с соавторами в 2011 г. и Ying Zhu с соавторами в 2012 г. было продемонстрировано, что выключение VDR или  $1\alpha$ -гидроксилазы в нейронах крыс сопряжено с противоположным эффектом: ростом экспрессии и активности потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа [61,126].

Помимо влияния VD на вольтаж-зависимые кальциевые каналы L-типа, в нейронах ЦНС кальцитриол способен подавлять токсические концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  за счет активации экспрессии кальций-связывающих белков. Так, Pierre A. de Viragh с соавторами в 1989 г. и Maria E. Alexianu с соавторами в 1998 г. обнаружили, что в головном мозге  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  повышает содержание 2-х протеинов, связывающих ионы  $\text{Ca}^{2+}$ : кальбиндина-D28K и

парвальбумина [53,102].

Нейропротективный эффект VD, реализуемый через антиоксидантные свойства кальцитриола, направлен на снижение в головном мозге содержания оксида азота.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  способен ограничивать выработку и индуцировать элиминацию оксида азота. Причем данное влияние VD может осуществляться сразу через 3 механизма. Первым из них является вышеописанное влияние  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на синтез кальций-связывающих белков. Известно, что повышение внутриклеточного уровня  $\text{Ca}^{2+}$  запускает активацию нейрональной синтазы оксида азота, вслед за чем увеличивается продукция оксида. Повышая концентрацию протеинов, связывающих ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , кальцитриол лимитирует синтез оксида азота. Вторым механизмом антиоксидантного эффекта VD в ЦНС является снижение кальцитриолом уровня индуцибельной синтазы оксида азота в иммунокомпетентных клетках. Так, Emmanuel Garcion с соавторами в 1997 и 1998 гг. было обнаружено, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ингибирует экспрессию этого фермента в активированной микроглии и астроцитах, а также в моноцитах и макрофагах ЦНС [48,123]. Третьим механизмом антиоксидантного эффекта VD является способность кальцитриола повышать в головном мозге концентрацию глутатиона. В частности, Emmanuel Garcion с соавторами в 1996 г. было продемонстрировано, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  увеличивает активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, одного из двух ферментов синтеза глутатиона [50]. Глутатион в головном мозге выступает в роли мощного антиоксиданта, который участвует в удалении активных форм азота.

Другие пути реализации нейропротекторного действия VD могут быть связаны со способностью кальцитриола повышать нейропластичность головного мозга. Существуют доказательства влияния  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на синтез целого ряда нейротрофических факторов. Так, в экспериментах, проведенных в период с 1990 г. по 2015 г., было выявлено, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  индуцирует транскрипцию мРНК нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора, нейротрофина-3, нейротрофина-4, фактора роста нервов и цилиарного нейротрофического фактора. Данное влияние VD было отмечено при обработке кальцитриолом нейрональных стволовых клетках гиппокампа, астроцитов и культивированных клеток глии [46,47,51,52]. Дополнительно было показано, что подавление экспрессии генов VDR в первичных кортикальных нейронах значительно снижало уровень мРНК фактора роста нервов [126].

Еще один механизм нейропротекторного действия VD может быть обусловлен иммунным влиянием  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . В ЦНС кальцитриол повышает синтез противовоспалительных агентов и снижает продукцию провоспалительных. Запуская череду цитокиновых каскадов, VD может ограничивать повреждающую иммунную активацию и способствовать восстановлению гомеостатического баланса медиаторов воспаления [140,172,203].

В частности, Margherita T. Cantorna с соавторами в 1998 г. было показано, что в астроцитах и микроглии  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  стимулирует синтез противовоспалительных цитокинов трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и IL-4 [49]. Трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  в ЦНС подавляет синтез нескольких провоспалительных цитокинов, главным образом TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 и интерферона- $\gamma$ . IL-4 ограничивает продукцию провоспалительных IL-1 $\beta$ , IL-12 и TNF- $\alpha$  и ограничивает образование высокоактивных метаболитов кислорода и азота [140,155,171,203].

Также Mandy Voontanrart с соавторами в 2016 г. было продемонстрировано, что в микроглии  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  напрямую активирует экспрессию IL-10 [262]. Данный цитокин широко известен своими противовоспалительными свойствами в ЦНС. В частности, IL-10 является антагонистом IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-12 и TNF- $\alpha$  [140,171,203].

Кроме того, Irene Furman с соавторами в 1996 г. было выявлено, что в астроцитах и микроглии  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ингибирует продукцию макрофагального колониестимулирующего фактора [106]. Одна из функций данного фактора – стимуляция жизнедеятельности макрофагов (их пролиферации, дифференцировки и выживания). Макрофаги при активации высвобождают многие медиаторы воспаления, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , оксид азота и простаноиды. Таким образом, ограничение кальцитриолом макрофагального колониестимулирующего фактора является еще одним механизмом снижения продукции провоспалительных агентов в ЦНС.

Антиноцицептивный эффект витамина был обнаружен Pietrick Poisbeau с соавторами в 2019 г. и был показан для колекальциферола *in vivo*. Данное исследование проводилось на моделях хронической боли: крысы с моноартритом и мононевропатией получали курс добавки VD. У животных с моноартритом на фоне лечения повысился порог болевой чувствительности, и снизилась механическая гипералгезия, а у животных с мононевропатией уменьшилась холодовая аллодиния. В проведенном далее транскриптомном анализе структур нервной системы была обнаружена массивная дисрегуляция генов, связанных с болевой трансмиссией. В головном мозге эти изменения касались 23-х генов, связанных с опиоидной сигнализацией, 14-и – с ноцицепцией, 8-и – с аллодинией; в ганглиях задних корешков – 37-и генов, связанных с аксональным наведением и 17-и с ноцицепцией. Авторы отметили, что среди церебральных дисрегулированных генов 21 может модулироваться метаболитами VD, включая колекальциферол,  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [92].

Помимо механизмов «прямого» влияния в нервной системе, для VD известно огромное количество эффектов в других системах. Эти эффекты VD также могут оказывать действие на физиологическую активность невральных структур.

Среди «непрямых» эффектов VD одним из наиболее значимых для ХГБН может быть влияние  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и колекальциферола на состояние мышечной ткани.

Так, известны свойства VD улучшать метаболизм и выживаемость клеток поперечно-

полосатой мускулатуры [115]. В частности, еще в 1979 г. Ole H. Sørensen с соавторами продемонстрировали, что кальцитриол стимулирует окислительную способность миоцитов: повышает активность сукцинатдегидрогеназы и общую фосфоорилазную активность [167]. Zachary C. Ryan с соавторами в 2016 г. установили, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  усиливает потребление кислорода в дыхательной цепи поперечно-полосатых миоцитов, что приводит к усилению митохондриального биогенеза этих клеток [54]. Ioannis Stratos с соавторами в 2013 г. показали, что прием колекальциферола стимулирует пролиферацию и ингибирует апоптоз миоцитов, что достигается за счет повышения содержания белков внеклеточного матрикса, участвующих в синтезе коллагена [254].

Кроме того, есть доказательства, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии гиповитаминоза D на структуру и функцию мышечной ткани. Так, выраженный дефицит VD (авитаминоз) у взрослых вызывает миопатию с атрофией мышц преимущественно проксимальной локализации. Данный феномен связан с первоочередным влиянием уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на более быстрые и сильные мышечные волокна второго типа [115]. Ряд исследователей полагает, что атрофия отдельных мышечных групп приводит к перегрузке интактных мышц, в которых механический стресс может провоцировать формирование триггерных зон и развитие болевых ощущений [247].

Здесь также можно отметить наличие еще одного негативного влияния дефицита VD на состояние мышечной ткани. В частности, ранним проявлением дефицита VD может быть развитие в мышцах сенсорной гипериннервации. Так, Sarah E. Tague с соавторами в 2011 г. было обнаружено, что при низком содержании VD в мышечной ткани наблюдается увеличение количества аксонов ноцицептивных волокон [249]. Исследователи отметили, что сенсорная гипериннервация предшествовала проявлениям миопатии. При этом, строго говоря, данные изменения лучше относить к действию дефицита VD на периферические нервные волокна или к влиянию дефицита VD одновременно на скелетные мышцы и периферические нервы. Однако в связи с тем, что данные изменения известны для мышечной ткани и предшествуют развитию миопатии, рассмотрение сенсорной гипериннервации в части обзора, освещающей влияние гиповитаминоза на мышцы, также уместно.

Другое «непрямое» влияние VD на оцениваемые нами нарушения может быть связано с противовоспалительным действием колекальциферола,  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

В периферической крови  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  оказывает противовоспалительное влияние за счет своих эффектов на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Данное действие VD реализуется в крови через те же цитокиновые каскады, что и в ЦНС [171,203].

Отдельного внимания заслуживают противовоспалительные эффекты VD, реализуемые через действие колекальциферола,  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на простагландины. Известно, что

простагландины повышают высвобождение субстанции P и кальцитонин-ген родственного пептида и модулируют состояние сенсорных нейронов (снижают порог срабатывания и увеличивают количество потенциалов действия, вызываемых деполяризующим стимулом). Кроме того, простагландин E2 является одним из ключевых факторов воспалительной боли. Xiangde Liu с соавторами в 2015 г. было показано, что колекальциферол, 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D увеличивают экспрессию 15-гидроксипростагландегидрогеназы [256]. Данный фермент разрушает простагландин E2 и ингибирует рецепторы простагландинов E2 и F2-α. За счет этого метаболиты VD могут уменьшать концентрацию простагландинов и проявления боли. Способность колекальциферола снижать сывороточное содержание простагландина E2 у пациентов с мышечно-скелетной болью была подтверждена в исследовании Omer Gendelman с соавторами в 2015 г. [57].

Таким образом, существует множество линий доказательств, свидетельствующих о возможном влиянии VD на процессы, значимые при ХГБН, тревожно-депрессивных нарушениях, расстройствах сна и боли другой локализации. Современные данные позволяют выделить как минимум 9 основных эффектов витамина, которые могут играть роль при перечисленных нарушениях: 1) модуляция активности синтеза серотонина и дофамина; 2) повышение продукции мелатонина; 3) снижение концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>; 4) снижение в головном мозге содержания оксида азота; 5) повышение нейропластичности головного мозга; 6) иммунное противовоспалительное действие в головном мозге; 7) аниноцептивное действие VD; 8) поддержание мышечного метаболизма; 9) снижение концентрации воспалительных агентов в периферической крови (Рисунок 2). Это указывает на перспективность изучения связи уровня VD с клиническими проявлениями ХГБН и ее основных коморбидных нарушений.

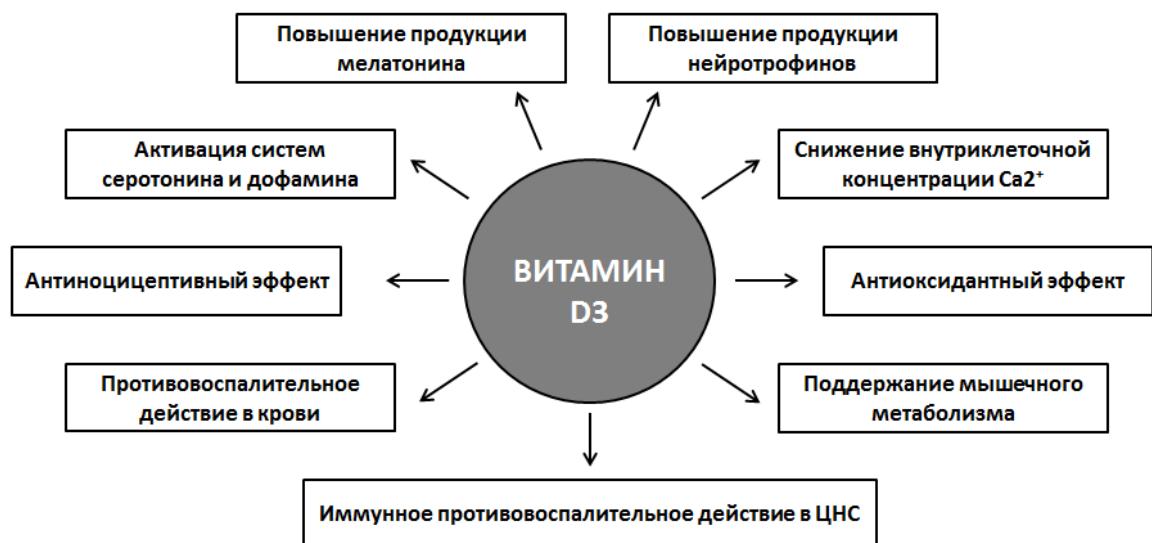


Рисунок 2 – Основные потенциально значимые эффекты VD при ХГБН, тревожно-депрессивных нарушениях, расстройствах сна и хронической боли другой локализации

## 1.7 Современные подходы к применению витамина D

Терапия с использованием VD направлена на достижение и поддержание целевого уровня 25(OH)D в крови пациентов. В ряду широкого перечня фармацевтических продуктов, которые могут применяться для компенсации гиповитаминоза D, представлены витаминно-минеральные комплексы и монокомпонентные лекарственные средства и биологически активные добавки VD. При этом приоритетным является использование монокомпонентных лекарственных средств VD.

В настоящее время существует две группы монокомпонентных лекарственных средств VD: нативные препараты и активные метаболиты.

Нативные препараты содержат природные формы VD2 и VD3. Данные препараты являются высоко безопасными и не требуют мониторинга содержания кальция в крови и моче пациентов. В связи с этим нативные препараты являются основными средствами для компенсации гиповитаминоза. Активные метаболиты VD и их аналоги (альфакальцидол, кальцитриол и парикальцитол) требуют постоянного контроля уровня кальция в крови и моче пациентов. Эта группа препаратов не имеет широкого применения при компенсации гиповитаминоза D: используется только в случаях нарушения в организме собственного синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D [10].

Биологическая активность эргокальциферола и колекальциферола неравна: эффективность VD3 превосходит VD2 в 3 раза [122]. Это означает, что для повышения или удержания сывороточного уровня 25(OH)D потребуется в 3 раза больше эргокальциферола, чем колекальциферола. В связи с этим повсеместно, в том числе в России, для компенсации гиповитаминоза D рекомендуется применять колекальциферол. Колекальциферол имеет уровень доказательности терапии А-I при лечебных курсах и В-I при профилактических [10].

Схемы использования препаратов VD отличаются в зависимости от терапевтической задачи: лечения гиповитаминоза или его профилактики. общепринятым является подход с использованием стартового лечебного курса (с более высокой насыщающей дозой VD) и дальнейшим переходом к профилактическому (с поддерживающей менее высокой дозой VD).

Как при лечебных, так и при профилактических курсах дозы и кратность приема препаратов VD не регламентированы жестко [10,136]. В разных странах реальная клиническая практика имеет особенности связанные с доступностью препаратов и отличиями рекомендаций относительно целевого уровня 25(OH)D и схем терапии. При этом дозы препаратов и длительность их приема при лечебных и профилактических курсах выбираются в зависимости от возраста пациента и его принадлежности к группам риска дефицита VD. Как правило, у лиц молодого возраста и/или без высокого риска дефицита VD дозы ниже, чем у пожилых и/или



имеющих высокую вероятность наличия дефицита.

В России при гиповитаминозе D рекомендуемая лечебная доза колекальциферола составляет 150000-210000 МЕ в месяц. Схемы приема могут быть различными: однократно с единовременным использованием всей дозы; еженедельно, 2 раза/нед или ежедневно с соответствующим распределением месячной дозы на один прием. Длительность лечебного курса VD составляет 1-2 месяца. Средняя поддерживающая доза составляет 1000-2000 МЕ в день. Длительность профилактического приема устанавливается индивидуально [10].

Необходимо отметить, что при выборе схемы использования препаратов VD до недавнего времени основное внимание уделялось объему дозы, а кратность приема воспринималась как менее существенная. При этом ориентировались на данные, согласно которым прием колекальциферола в дозе 1500 МЕ 1 раз/день в течение 30 дней и 45000 МЕ 1 раз/мес обеспечивают одинаковый прирост уровня 25(OH)D [11]. Тем не менее, согласно новым данным, прием низкой дозы VD ежедневно быть эффективнее, чем использование высоких доз еженедельно или ежемесячно [253].

Считается, что прием 100 МЕ колекальциферола сопровождается повышением сывороточного уровня 25(OH)D на 1,0 нг/мл [137]. Однако ввиду индивидуальных особенностей обмена веществ эффективность молекулярного ответа на терапию препаратами VD может значительно отличаться у разных людей [11]. Кроме того, у одного и того же человека при использовании препаратов VD повышение уровня 25(OH)D зависит от его текущего уровня: чем ниже в крови уровень 25(OH)D, тем степень его повышения выше, и наоборот [86]. В связи с этим у каждого конкретного пациента коррекция дозы препаратов VD проводится с учетом оценки терапевтического ответа на начальный/предыдущий курс. Это подразумевает повторные измерения уровня 25(OH)D в ходе применения препаратов VD [10].

Основное осложнение при использовании препаратов VD может быть связано с их токсическим действием. Ведущими клиническими проявлениями токсического влияния VD являются гиперкальциемия и гиперкальциурия, приводящие к общей слабости и анорексии. Механизм повышения уровня кальция в крови (и в моче) связан со способностью витамина индуцировать резорбцию костной ткани. В тяжелых случаях токсического влияния VD возможны развитие дисфункции желудочно-кишечного тракта, панкреатита, азотемии, полидипсии, энцефалопатии, нефрокальциноза и острого поражения почек [11,243].

По расчетам Международного фонда остеопороза верхний предел безопасной ежедневной профилактической дозы VD составляет 4000 МЕ [145]. Тем не менее, нативные препараты витамина обладают низкой биологической активностью, что является причиной их очень низкой токсичности. Вследствие этого однократный прием даже очень высокой дозы колекальциферола (например, 300000 МЕ) не приводит к ухудшению каких-либо лабораторных

показателей или самочувствия пациентов [225]. При содержании 25(OH)D >88,0 нг/мл токсическое действие витамина проявляется только лабораторно (в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии), а при уровне 25(OH)D >150,0 нг/мл – в виде оформленных симптомов [11]. Однако даже при этих концентрациях проявления токсичности возникают не у всех, а только у отдельных категорий пациентов: детей, пожилых, людей с нарушением функции почек или принимающих определенные рецептурные препараты [11,63,194]. В связи с этим уровень 25(OH)D 150,0 нг/мл признан минимальной концентрацией, обуславливающей возможную токсичность VD [10,121,215]. При регулярном использовании мега-доз препаратов VD его токсическое действие может стать реальной угрозой здоровью [11,243].

Таким образом, лечение колекальциферолом является высоко безопасным: терапевтический диапазон препарата очень широк, а осложнения встречаются крайне редко. Тем не менее, в настоящее время нет доказательной базы по приросту положительного влияния VD при концентрации 25(OH)D >60,0 нг/мл [10,136]. Кроме того, в естественных условиях такое сывороточное содержание 25(OH)D наблюдается крайне редко даже при избыточной инсоляции [137]. В связи с этим большинство экспертов, в том числе Российская ассоциация эндокринологов, при выборе целевого уровня 25(OH)D рекомендуют не превышать концентрацию 60,0 нг/мл [10,121,215]. Специалисты Института медицины США предупреждают о возможной U-образной связи уровня 25(OH)D с различными нарушениями: ухудшение состояния здоровья возможно не только при сниженном содержании кальцидиола, но и при излишне высоком. В частности, есть данные, что уровень 25(OH)D >50,0 нг/мл может повышать риски сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, рака простаты и поджелудочной железы [215,243].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Пациенты

Набор исследуемых осуществлялся на базе ГБУЗ НО «Городская больница №24» на амбулаторном приеме пациенток обратившихся к неврологу по поводу ГБ. 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:

1. женщины;
2. возраст 18-65 лет;
3. диагноз ХГБН, установленный в соответствие с критериями Международной классификации головной боли III-β, 2013 [228].

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. беременность, лактация;
2. другие типы цефалгии;
3. текущее органическое неврологическое заболевание, в том числе боль, связанная с компрессией невралных структур; острое соматическое заболевание, 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;
4. регулярное применение препаратов, которые при совместном приеме с VD могут увеличивать потенциал своей токсичности и/или способствовать развитию гиперкальциемии: содержащие ионы алюминия и магния антациды, тиазидные диуретики, производные бензодиазепина;
5. прием снотворных препаратов;
6. гиперчувствительность к препаратам VD, в том числе к их вспомогательным компонентам;
7. прием содержащих VD лекарственных препаратов или биологически активных добавок в срок ≤4 недели до включения в исследование;
8. противопоказания и ограничения к применению amitриптилина: закрытоугольная глаукома, нарушения сердечной проводимости, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, гиперчувствительность к препарату;
9. противопоказания и ограничения к применению ибупрофена: наличие в анамнезе эрозивно-язвенных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, геморрагический диатез,

нарушения свертываемости крови, а также гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным средствам.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. наступление любого из состояний, входящих в критерии невключения;
2. развитие побочных эффектов на терапию, повлекших ее отмену;
3. отказ от дальнейшего участия в исследовании или нарушение его процедур.

## 2.2 Методы исследования

Все пациентки, включенные в исследование, 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 неделе исследования, 3-й – на семнадцатой неделе исследования (Таблица 1).

Таблица 1 – Визиты пациенток в исследовании

Процедуры исследования	Визит (неделя исследования)			
	0 (1-я)	1 (1-я)	2 (5-я)	3 (17-я)
Установление соответствия критериям включения	+	-	-	-
Установление /контроль отсутствия критериев невключения	+	-	+	+
Подписание информированного согласия	+	-	-	-
Направление на анализ содержания 25(ОН)D	+	-	+	+
Сбор демографических данных	-	+	-	-
Уточнение характеристик ХГБН	-	+	-	-
Сбор данных дневника-календаря ГБ	-	+	+	+
Измерение БПМ и БИ	-	+	+	+
Заполнение шкал и опросников	-	+	+	+
Рандомизация при наличии гиповитаминоза D	-	+	-	-
Назначение лечения	-	+	-	-
Перевод получающих VD на его профилактический курс	-	-	+	-
Сбор данных о побочных эффектах терапии	-	-	+	+
Отмена терапии	-	-	-	+
Примечания: БПМ – болезненность перикраниальных мышц, БИ – болевой индекс.				

**Клиническое неврологическое исследование.** На нулевом визите проводилось клиническое обследование пациенток, которое состояло из общепринятых процедур: сбора жалоб и анамнеза, исследования неврологического и соматического статуса. Данные процедуры были направлены на установление соответствия пациенток критериям включения и отсутствия у этих женщин критериев невключения. По итогам нулевого визита принималось решение о включении пациенток в исследование и подписывалось информированное согласие. Исследуемые получали направление на анализ сывороточного содержания VD в крови.

На первом визите у пациенток уточнялись параметры цефалгии (ее частота, длительность и интенсивность), возраст начала актуальной ХГБН, особенности приема анальгетиков для купирования ГБ (наименование препарата, частота его приема в месяц, количество доз привычно используемых в день с ГБ). Собирались данные по уровню образования пациенток (высшее профессиональное, среднее профессиональное, основное общее), их трудовой занятости (работающая, неработающая) и семейного положения (замужем, холостая).

Каждый из лечебных визитов (то есть 1-й визит, 2-й и 3-й) включал оценку напряжения и болезненности перикраниальных мышц, оценку распространенности телесных болевых ощущений, нейропсихологическое тестирование (в том числе измерение влияния ГБ на качество жизни пациенток), оценку качества сна и его составляющих. К каждому из этих визитов было приурочено измерение содержания VD в крови пациенток.

Напряжение и болезненность перикраниальных мышц оценивались методом пальпации следующих мышечных пар: лобных, височных, жевательных, грудино-ключично-сосцевидных, трапециевидных. Учитывалась интенсивность мышечной болезненности, которая измерялась по 4-балльной вербальной шкале: 0 баллов – отсутствие болезненности мышц, 1 балл – слабая болезненность, 2 балла – средняя, 3 балла – выраженная. Результаты по всем парам мышц суммировались, чтобы получить общий балл болезненности перикраниальных мышц (БПМ) в диапазоне 0-15 баллов. Если значение БПМ составляло 0 баллов, то считалось, что дисфункция перикраниальных мышц (ДПМ) отсутствует. При значении БПМ  $\geq 1$  балл считалось, что ДПМ присутствует, где более высокому баллу болезненности соответствовала более выраженная мышечная дисфункция.

Болевой индекс (БИ) использовался для оценки наличия и распространенности боли другой локализации [217]. БИ обозначает количество областей тела, в которых исследуемые испытывали болевые сенсации за последнюю неделю. При измерении БИ учитывались следующие 19 зон: челюсть слева, справа; ключично-лопаточная зона слева, справа; плечо слева, справа; предплечье слева, справа; вертлужно-ягодичная зона слева, справа; бедро слева, справа; голень слева, справа; шея; верхняя часть спины; нижняя часть спины; грудная клетка; живот (Рисунок 3). Каждая область с болью считалась как 1 балл, без боли – как 0 баллов.

Результаты по всем зонам суммировались, чтобы получить общий счет БИ в диапазоне от 0 до 19 баллов. Значения БИ интерпретировались следующим образом: 0 баллов – отсутствие боли другой локализации, 1-19 баллов – ее наличие. При наличии у пациенток болевого синдрома уточнялась его длительность. Боль учитывалась при ее хроническом характере: присутствие синдрома в течение последних  $\geq 3$ -х месяцев. Значения БИ составляющие 1 балл или 2 балла расценивались как региональная боль, а 3-19 баллов – как распространенная боль [216].

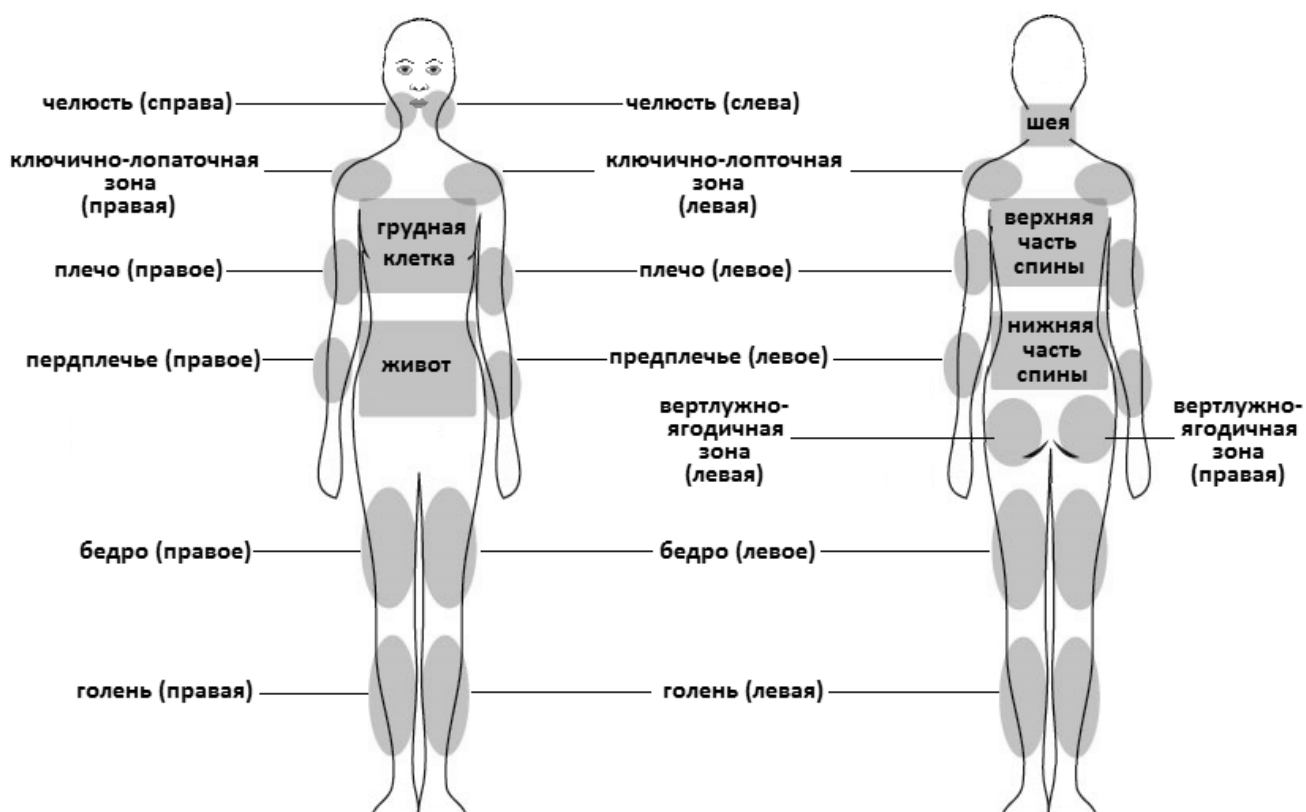


Рисунок 3 – Зоны боли другой локализации при измерении болевого индекса

По результатам оценки напряжения и болезненности перикраниальных мышц и результатам оценки наличия и распространенности болевых телесных ощущений заполнялась структурированная клиническая анкета, разработанная целенаправленно под настоящее исследование (Приложение).

Нейропсихологическое тестирование состояло из оценки выраженности тревожных и депрессивных нарушений, и из оценки качества жизни пациенток с ГБ. При этом использовались самооценочные опросники пациентов.

Для выявления наличия и оценки тяжести тревожных нарушений применялся Опросник тревоги Бека [65]. Результаты этого опросника оценивались следующим образом: 0-21 балл – незначительный уровень тревоги, 22-35 баллов – средняя выраженность тревоги, 36-63 баллов – высокий уровень тревоги.

Для определения наличия и оценки выраженности проявлений депрессии использовался Опросник депрессии Бека [66]. Результат по данному опроснику в интервале 0-9 баллов соответствует отсутствию депрессии; результат 10-15 баллов характеризуется как легкая депрессия, 16-19 баллов – умеренная, 20-29 баллов – выраженная, 30-63 баллов – тяжелая.

Качество жизни исследуемых с ХГБН измерялось с помощью индекса НИТ (the Headache Impact Test – 6), который оценивает влияние ГБ на повседневную активность пациентов [237]. Считается, что при значении НИТ  $\leq 49$  баллов ГБ не оказывает влияния на качество жизни или оно незначительное; при значении 50-55 баллов влияние цефалгии характеризуется как умеренное; 56-59 баллов – выраженное;  $\geq 60$  баллов – тяжелое.

Для оценки качества сна и его нарушений использовался Питтсбургский индекс качества сна (ПИ) [231]. Общий балл данной шкалы варьирует в интервале от 0 до 21, где более высокие значения соответствуют худшему качеству сна. У исследуемых пациенток оценивался общий балл ПИ; при его значении  $\geq 5$  баллов качество сна считалось низким. Также оценивались наличие и выраженность нарушений по каждому из компонентов шкалы ПИ: К1 – *Субъективное качество сна*, К2 – *Латентность сна*, К3 – *Длительность сна*, К4 – *Эффективность сна*, К5 – *Нарушение качества сна*, К7 – *Нарушение дневного функционирования*. За легкие нарушения принимали значения эквивалентных компонентов равные 1 баллу; за умеренные и выраженные нарушения – значения 2 балла и 3 балла соответственно.

**Анализ крови на содержание VD.** Содержание VD определяли путем лабораторного измерения уровня общего 25(ОН)D в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак. При выполнении измерения на фоне лечения колекальциферолом забор образцов назначался на 4-й день от последнего приема препарата. Для определения концентрации 25(ОН)D применялся метод хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах системы ARCHITECT 25-ОН Vitamin D (Abbott Laboratories, США). 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  $<30,0$  нг/мл расценивалось как гиповитаминоз: уровень 20,0-29,9 нг/мл – как недостаточность VD,  $<20,0$  нг/мл – как дефицит VD [10].

С первого дня включения в исследование и до его окончания все пациентки заполняли дневник-календарь ГБ [39]. Основными параметрами цефалгии считались частота, длительность и интенсивность ГБ (ЧГБ, ДГБ и ИГБ соответственно). Для оценки ИГБ применялась 11-бальная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (0 баллов – нет боли, 10 баллов – нестерпимая боль). Помимо мониторинга цефалгии, дневник-календарь использовался как средство учета анальгетиков, принимаемых пациентками для купирования приступов ГБ.

Оценивалось число дней приема препаратов за месяц (прием анальгетиков, дн/мес) и объем принимаемых анальгетиков, то есть количество доз обезболивающих, принимаемых пациентками в день с ГБ (прием анальгетиков, доз/день). Одной дозой анальгетика считалось 400 мг ибупрофена. При использовании пациентками до начала исследования других анальгетиков для оценки предыстории приема их разовая доза определялась по официальным инструкциям этих препаратов.

### 2.3 Дизайн исследования

Настоящая исследовательская работа представляет собой открытое наблюдательное исследование, которое состояло из двух этапов: первого – кросс-секционного, и второго – проспективного когортного (Рисунок 4).

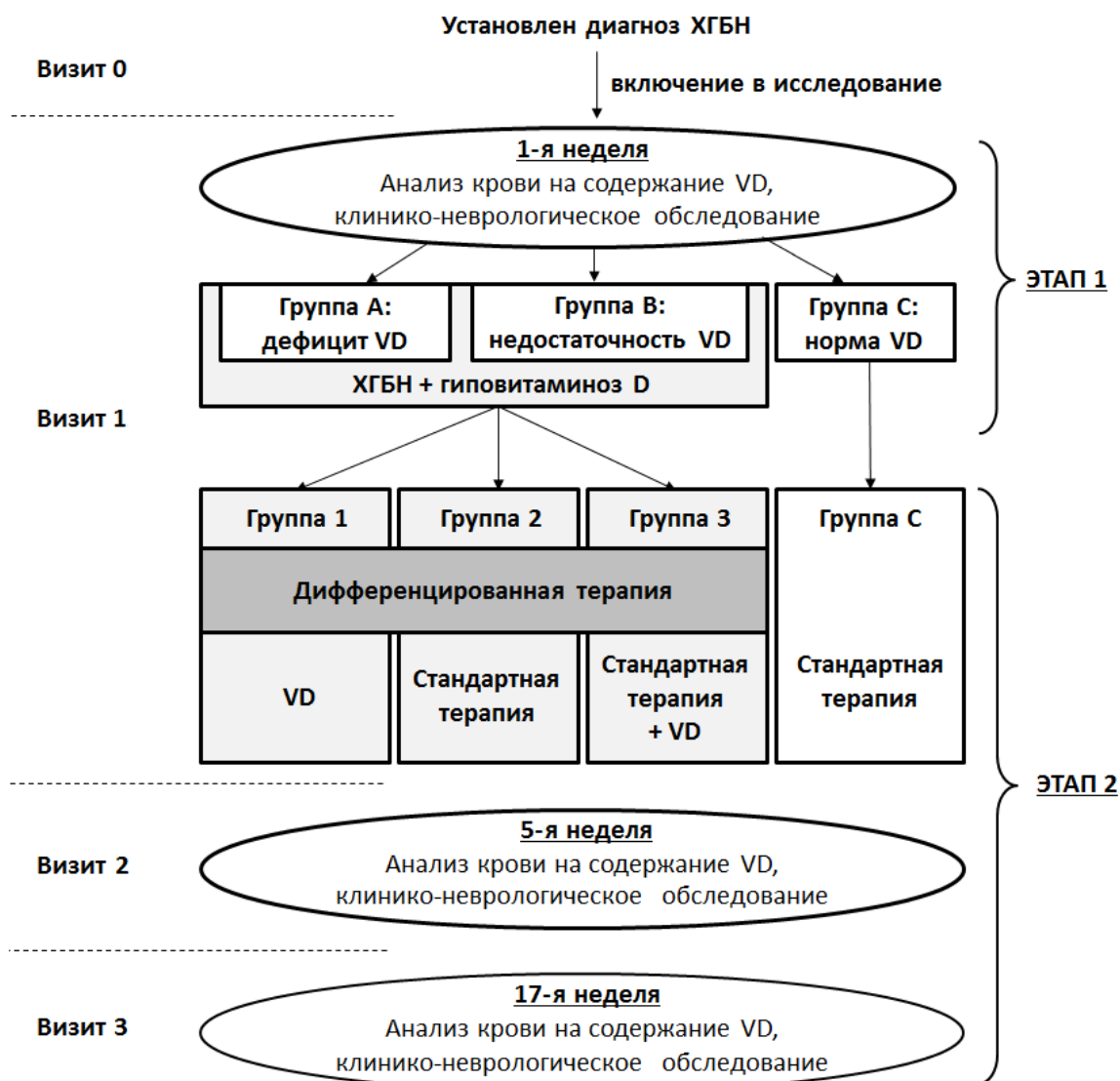


Рисунок 4 – Дизайн исследования



На первом этапе исследования на основе результатов первичного измерения уровня VD все пациентки распределялись на три группы: А, В и С. Группу А составляли женщины со статусом дефицита витамина, В – недостаточности, С – нормы. Оценивалось наличие связи уровня 25(OH)D с выраженностью и/или представленностью нарушений в группах А, В и С.

На втором этапе исследования пациентки получали лечение. Для этого на первом визите отбирались пациентки с гиповитаминозом, то есть с дефицитом и недостаточностью VD. Эти исследуемые распределялись методом простой рандомизации на 3 группы дифференцированного профилактического лечения ХГБН: группы 1, 2 и 3. В группе 1 осуществлялась коррекция гиповитаминоза; в группе 2 использовалась стандартная терапия ХГБН; в группе 3 применялись одновременно оба метода медикаментозного лечения. Пациентки, у которых на первом визите было выявлено нормальное содержание витамина (группа С), получали стандартную профилактическую терапию ХГБН.

Длительность терапии во всех группах составляла 16 недель. Коррекция гиповитаминоза включала прием пациентками витаминсодержащего препарата в виде 2-х последовательных курсов: терапевтического (4 недели) и профилактического (12 недель). По их завершении этих курсов, то есть через месяц от начала терапии и через четыре (на визитах 2 и 3 соответственно), у всех пациенток оценивались результаты лечения. Проводилось сравнение результатов дифференцированной терапии ХГБН.

## 2.4 Методы лечения

В настоящем исследовании в лечении пациенток использовалось 3 лекарственных препарата: ибупрофен для купирования приступов ГБ, колекальциферол для коррекции гиповитаминоза, амитриптилин в качестве препарата стандартной профилактической терапии ХГБН. Все препараты применялись у пациенток соответствующих групп с первого дня терапии и до окончания исследования (16 недель).

Ибупрофен («МИГ® 400») использовался у всех пациенток. Для прерывания приступа цефалгии рекомендовался прием 400 мг препарата. При необходимости допускалось повторное применение препарата: в срок не ранее чем через 6 часов от первого приема, и без превышения максимальной суточной дозы 1200 мг. Женщины, использовавшие для купирования приступа ГБ до включения в исследование другие анальгетики, переводились на «МИГ® 400» с первого дня терапии.

В качестве препарата колекальциферола использовался «Аквадертим®» (капли для приема внутрь, 1 капля 500 МЕ витамина). Применение препарата было направлено на повышение уровня VD до нормы и ее длительное удержание. Для этого женщинам советуемых

групп первоначально назначался терапевтический курс препарата: по 50 капель 2 раза/нед с приблизительно равными интервалами; длительность приема 4 недели (итого 200000 МЕ в месяц). Далее у тех же пациенток использовался профилактический курс препарата: по 3 капли (1500 МЕ) ежедневно; длительность приема 12 недель.

Амитриптилин назначался в дозе 50 мг/день, при этом начальная доза препарата составляла 10 мг/день, шаг титрации – 10 мг/нед. Прием амитриптилина в суточной дозе 10 мг или 20 мг рекомендовался за 30 мин до сна. Суточная доза  $\geq 30$  мг распределялась на два приема: меньший объем препарата использовался в дневное время, больший – в вечернее.

Эффективность лечения оценивалась по снижению ЧГБ от исходного значения параметра в процентах и в днях за месяц. Основным критерием достаточной эффективности терапии являлось снижение ЧГБ на  $\geq 50\%$  [132]. 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 втором и третьем визитах в группах дифференцированной терапии учитывались побочные эффекты препаратов.

## 2.5 Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовался пакет лицензионных программ StatSoft Statistica 10.0.1011.0. Большинство выборочных совокупностей не подчинялось закону нормального распределения ( $p < 0,05$ ). В связи с этим для количественных данных описательная статистика включала значения медианы (Me), 25-го перцентиля (Q1) и 75-го перцентиля (Q3), представленных в виде Me[Q1;Q3]. Описательная статистика качественных данных включала абсолютную и относительную величину признака. В анализе практически во всех случаях использовались непараметрические методы статистики. С целью выявления межгрупповых различий для количественных данных в случаях множественного сравнения использовался Н-критерий Краскела-Уоллиса, в попарных сравнениях – U-критерий Манна-Уитни; для качественных данных применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса или точный критерий Фишера. При оценке взаимосвязи количественных признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). При значении  $r_s < 0,30$  сила связи считалась слабой (при  $r_s < 0,20$  – клинически незначимой), при значении коэффициента  $r_s$  в интервале 0,30-0,70 – средней, при значении  $r_s \geq 0,70$  – сильной. Для бинарных признаков рассчитывался относительный риск (RR) с 95% доверительным

интервалом (ДИ). Динамика параметров оценивалась по статистикам для связанных групп: для количественных данных – по  $\chi^2$ -критерию Фридмана и W-критерию Вилкоксона, для качественных – по Q-критерию Кохрена и  $\chi^2$  МакНемара. Для построения прогностических моделей, описывающих зависимость исхода от количественных характеристик, использовался ROC-анализ. Параметрические методы статистики использовались только для построения прогностической модели зависимости одной количественной переменной от другой, для чего применялся метод парной линейной регрессии. Данная модель разрабатывалась для переменных, распределения которых удовлетворяли критериям нормальности. Значение  $p < 0,05$  было установлено как статистически значимое во всех случаях, кроме апостериорных сравнений. При сопоставлении значений признака в трех независимых группах применялась поправка Бонферрони с критическим уровнем значимости  $p < 0,017$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Клиническая характеристика пациенток

#### 3.1.1 Социально-демографическая и клиническая характеристика пациенток

В исследование были включены 161 женщина с ХГБН. Возраст пациенток составлял 39,0[35,0;45,0] лет, где самой младшей было 28 лет, самой старшей – 54 года. Уровень образования у исследуемых женщин в целом был относительно невысоким: среднее профессиональное или основное общее образование имели 83% пациенток, высшее – только 7%. Постоянная занятость присутствовала примерно у половины женщин (у 48%). Полное описание демографических характеристик исследуемых женщин с ХГБН представлено в Таблице 2 [22].

Таблица 2 – Социально-демографические характеристики женщин с ХГБН (N=161)

Параметр	Значение
Возраст (лет), Me[Q1;Q3]	39,0[35,0;45,0]
Образование, n (%)	
высшее профессиональное	12 (7)
среднее профессиональное	92 (57)
основное общее	57 (35)
Занятость, n (%)	
работающие	78 (48)
неработающие	83 (52)
Семейное положение, n (%)	
замужем	110 (68)
холостая	51 (32)
Примечания: N – общее количество пациенток, n – абсолютная встречаемость оцениваемого признака.	

Возраст начала ХГБН в общей выборке составлял 33,0[30,0;36,0] года, длительность заболевания – 5,0[2,0;11,0] года. Цефалгия у исследуемых женщин характеризовалась как довольно частая и длительная. Так, значение ЧГБ в общей выборке до лечения было равно 26,0[23,0;28,0] дн/мес, при этом 23% (37 из 161, 37/161) женщин имели ежедневную ГБ (то есть

30 дней в месяц); ДГБ составляла 12,0[9,0;15,0] ч/день. При этом интенсивность цефалгии была довольно слабой и не оказывала тяжелого влияния на качество жизни пациенток. В частности, ИГБ составляла 4,0[3,0;5,0] балла; индекс НГТ был равен 55,0[52,0;59,0] балла, то есть соответствовал нижней границе выраженного влияния ГБ. Значения перечисленных параметров обобщены в Таблице 3 [22].

Таблица 3 – Параметры цефалгии, ее влияния, возраст начала и длительность ХГБН в общей выборке пациенток (n=161)

Параметр	Значение, Ме[Q1;Q3]
ЧГБ, дн/мес	26,0[23,0;28,0]
ДГБ, ч/день	12,0[9,0;15,0]
ИГБ, балл ВАШ	4,0[3,0;5,0]
НГТ, балл	55,0[52,0;59,0]
Возраст начала ХГБН, лет	33,0[30,0;36,0]
Длительность ХГБН, лет	5,0[2,0;11,0]

Для купирования приступов ГБ исследуемые пациентки до начала лечения применяли различные безрецептурные анальгетики. Большинство женщин (83%) использовало монокомпонентные нестероидные противовоспалительные препараты: ибупрофен, напроксен, парацетамол. У этих пациенток частота приема анальгетиков составляла 12,0[12,0;13,0] дн/мес (минимум – 6 дн/мес, максимум – 14 дн/мес). Меньшая часть общей выборки исследуемых женщин (17%) использовала комбинированные анальгетики («Цитрамон П», «Пенталгин», «Нурофен Интенсив», «Ибуклин», «Некст») или несколько препаратов без четкого превалирования какого-либо одного класса. У этих женщин частота приема обезболивающих составляла 8,0[7,0;9,0] дн/мес (минимум – 5 дн/мес, максимум – 9 дн/мес). Распределение пациенток по используемым анальгетикам и полное описание значений частоты приема препаратов представлены в таблице 4. Объем обезболивающих препаратов, используемых пациентками до начала лечения, в общей выборке составлял 1,5[1,1;2,1] доз/день, где минимальным был прием 0,6 доз/день, максимальным – 4,4 доз/день.

ДПМ наблюдалась практически у 3/4 исследуемых женщин с ХГБН. Так, при неврологическом осмотре болезненность в перикраниальных мышцах определялась у 74% (119/161) пациенток. Однако выраженность мышечной дисфункции была незначительной: БПМ составляла 4,0[3,0;5,0] балла.

Таблица 4 – Анальгетики принимаемые пациентками до начала лечения (N=161)

Препарат (группа, МНН или торговое наименование)	n (%)	Частота приема анальгетиков, дн/мес		
		min	max	Me[Q1;Q3]
<b>Монокомпонентные НПВП</b>	<b>134 (83)</b>	<b>6,0</b>	<b>14,0</b>	<b>12,0[12,0;13,0]</b>
ибупрофен	93 (58)	6,0	14,0	12,0[11,0;14,0]
напроксен	21 (13)	8,0	13,0	12,0[12,0;13,0]
парацетамол	20 (12)	10,0	14,0	13,0[12,0;13,0]
<b>Комбинированные анальгетики или несколько ЛС</b>	<b>27 (17)</b>	<b>5,0</b>	<b>9,0</b>	<b>8,0[7,0;9,0]</b>
«Цитрамон П»	7 (4)	7,0	9,0	9,0[8,0;9,0]
«Пенталгин»	6 (4)	6,0	9,0	7,5[7,0;9,0]
«Нурофен Интенсив»	3 (2)	8,0	9,0	8,0[8,0;9,0]
«Ибуклин»	3 (2)	7,0	8,0	8,0[7,0;8,0]
«Некст»	2 (1)	7,0	9,0	8,0[7,0;9,0]
несколько ЛС	6 (4)	5,0	9,0	7,5[6,0;9,0]

Примечания: N – общее количество пациенток, n – абсолютная встречаемость оцениваемого признака, МНН – международное непатентованное наименование; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЛС – лекарственное средство; min – минимальное значение; max – максимальное значение.

Пациентки с наличием ДПМ и без нее не имели отличий ни по параметрам ХГБН, все  $p > 0,05$  (Таблица 5), ни по выраженности и/или представленности коморбидных нарушений, все  $p > 0,05$  (Таблица 6).

Таблица 5 – Параметры ХГБН у пациенток с дисфункцией перикраниальных мышц и без нее

Параметр	p	Пациентки с ДПМ n=119	Пациентки без ДПМ n=42
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	0,330	26,0[23,0;28,0]	26,0[23,0;30,0]
ДГБ (ч/день), Me[Q1;Q3]	0,076	12,0[9,0;14,0]	13,0[10,0;15,0]
ИГБ (балл ВАШ), Me[Q1;Q3]	0,356	4,0[4,0;5,0]	4,0[3,0;5,0]
НПТ (балл), Me[Q1;Q3]	0,188	55,0[51,0;59,0]	55,5[52,0;60,0]
Прием анальгетиков (дн/мес), Me[Q1;Q3]	0,953	12,0[10,0;13,0]	12,0[10,0;14,0]
Прием анальгетиков (доз/день), Me[Q1;Q3]	0,127	1,4[1,0;2,1]	1,6[1,3;2,1]
Возраст начала ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	0,134	34,0[30,0;36,0]	33,0[29,0;35,0]
Длительность ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	0,998	5,0[2,0;11,0]	6,0[2,0;11,0]

Таблица 6 – Коморбидные нарушения у пациенток с дисфункцией перикраниальных мышц и без нее

Параметр	p	Пациентки с ДПМ N=119	Пациентки без ДПМ N=42
Тревога (балл), Me[Q1;Q3]	0,159	37,0[29,0;42,0]	39,0[35,0;42,0]
Депрессия (балл), Me[Q1;Q3]	0,214	17,0[12,0;21,0]	17,5[13,0;23,0]
ПИ (балл), Me[Q1;Q3]	0,195	10,0[8,0;11,0]	11,0[9,0;12,0]
К1 (балл), Me[Q1;Q3]	0,822	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]
К2 (балл), Me[Q1;Q3]	0,239	1,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]
К3 (балл), Me[Q1;Q3]	0,587	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]
К4 (балл), Me[Q1;Q3]	0,162	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]
К5 (балл), Me[Q1;Q3]	0,437	1,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]
К7 (балл), Me[Q1;Q3]	0,593	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	0,691	3,0[2,0;5,0] n=82	3,0[2,0;4,0] n=26
Распространенная боль (чел), n (%)	0,745	42 (35)	16 (38)
Региональная боль (чел), n (%)	0,238	40 (34)	10 (24)
Примечания: N – количество пациенток в подгруппе, 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.			

Исследуемые женщины имели достаточно выраженные эмоциональные нарушения. Уровень тревоги в общей выборке соответствовал высокому: был равен 38,0[32,0;42,0] баллов. Незначительная степень тревоги наблюдалась у 9% пациенток, средняя – 29%, высокая – 62%. Выраженность депрессии в общей выборке характеризовалась как средняя: составляла 17,0[13,0;21,0] баллов. При этом симптомы депрессии отсутствовали только у 14% женщин, легкая депрессия отмечалась у 23%, умеренная – 27%, выраженная – 36%. Приведенное описание эмоциональных нарушений у исследуемых женщин обобщено в Таблице 7.

Таблица 7 – Тревожно-депрессивные нарушения в общей выборке пациенток (N=161)

Нарушение	Степень нарушения	n (%)	Выраженность нарушения (балл), Me[LQ;UQ]
Тревога	незначительная / нет (0-21 баллов)	15 (9)	38,0[32,0;42,0]
	средняя (22-35 баллов)	46 (29)	
	высокая (36-63 балла)	100 (62)	

## Продолжение Таблицы 7

Нарушение	Степень нарушения	n (%)	Выраженность нарушения (балл), Me[LQ;UQ]
Депрессия	нет (0-9 баллов)	22 (14)	17,0[13,0;21,0]
	легкая (10-15 баллов)	37 (23)	
	умеренная (16-19 баллов)	44 (27)	
Примечания: N – общее количество пациенток, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения.			

У женщин с ХГБН было обнаружено существенное снижение качества сна: значение ПИ составляло 10,0[8,0;12,0] баллов, встречаемость низкого качества сна (счет по ПИ >5 баллов) – 94% (151/161). Выраженность нарушений по компонентам, составляющим индекс качества сна, представлена в Таблице 8 [22].

Таблица 8 – Выраженность нарушений сна в общей выборке пациенток (n=161)

Параметр	Значение, Me[Q1;Q3]
Снижение <i>Субъективного качества сна</i> (K1), балл	2,0[1,0;3,0]
Увеличение <i>Латентности сна</i> (K2), балл	1,0[1,0;2,0]
Снижение <i>Длительности сна</i> (K3), балл	1,0[1,0;2,0]
Снижение <i>Эффективности сна</i> (K4), балл	2,0[1,0;2,0]
<i>Нарушение качества сна</i> (K5), балл	1,0[1,0;2,0]
<i>Нарушение дневного функционирования</i> (K7), балл	2,0[1,0;2,0]

Нарушения сна от легких до выраженных (значения эквивалентных компонентов  $K \geq 1$  балл) присутствовали у подавляющего большинства пациенток по каждому из компонентов ПИ (Таблица 9). При этом наиболее частыми были расстройства по параметрам *Субъективное качество сна* (K1) и *Нарушение дневного функционирования* (K7): наблюдались у 98% и 97% пациенток соответственно. Нарушения сна от умеренных до выраженных (значения  $K \geq 2$  балла) также имели высокую распространенность: 27-70%. Среди них наиболее частыми были расстройства по параметрам *Нарушение дневного функционирования* (K7) – у 70% женщин, *Субъективное качества сна* (K1) – 69%, *Эффективность сна* (K4) – 61% (Таблица 9) [22].

Хроническая боль другой локализации присутствовала у 67% пациенток с ХГБН, причем встречаемость распространенной и региональной боли была приблизительно равной: 36% и 31% соответственно (Таблица 10). У женщин с распространенной болью значение БИ



составляло 4,0[3,0;5,0] балла, у пациенток с региональной болью – 2,0[1,0;2,0] балла.

Таблица 9 – Распространенность нарушений сна в общей выборке пациенток (N=161)

Нарушение сна (компонент ПИ)	K ≥1, n (%)	K =1, n (%)	K ≥2, n (%)
Снижение Субъективного качества сна (K1)	158 (98)	47 (29)	111 (69)
Увеличение Латентности сна (K2)	136 (84)	57 (35)	79 (49)
Снижение Длительности сна (K3)	137 (85)	93 (58)	44 (27)
Снижение Эффективности сна (K4)	140 (87)	42 (26)	98 (61)
Нарушение качества сна (K5)	130 (81)	50 (31)	80 (50)
Нарушение дневного функционирования (K7)	156 (97)	44 (27)	112 (70)

Примечания: N – общее количество пациенток, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, K≥1 – легкие, умеренные и выраженные нарушения, K=1 – легкие нарушения; K≥2 – умеренные и выраженные нарушения.

Таблица 10 – Параметры боли другой локализации в общей выборке пациенток (N=161)

Параметр	Значение
Распространенная боль (чел), n (%)	58 (36)
Региональная боль (чел), n (%)	50 (31)
БИ при распространенной боли (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;5,0] n=58
БИ при региональной боли (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0] n=50

Примечания: N – общее количество пациенток, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения.

Таким образом, у исследуемых женщин с ХГБН цефалгия в целом имела высокую частоту, но при этом была довольно слабая, и не имела тяжелого влияния на качество жизни пациенток. У большинства женщин отмечалась ДПМ, выраженность которой не была значительной. Уровень оцениваемых коморбидных нарушений в исследуемой выборке был достаточно высоким.

### 3.1.2 Анализ связей клинических параметров у пациенток с ХГБН

В корреляционном анализе клинических характеристик исследуемых пациенток с ХГБН наблюдалось множество связей (Таблица 11).

Многие параметры ХГБН имели тесную прямую связь друг с другом. Так, отмечалась

корреляция частоты цефалгии с ДГБ ( $r_s = 0,47$ ,  $p < 0,001$ ) и с баллом БПМ ( $r_s = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ). ЧГБ и ДГБ имел связи с индексом НИТ. Кроме того, ЧГБ, ДГБ и НИТ прямо коррелировали с частотой приема анальгетиков. Причем качество жизни пациенток в большей степени зависело от частоты цефалгии, а не ее от длительности (корреляция НИТ с ЧГБ  $r_s = 0,75$ , с ДГБ  $r_s = 0,42$ , оба  $p < 0,001$ ). Частота приема анальгетиков также была сильнее связана с ЧГБ (и индексом НИТ), чем с ДГБ (корреляции частоты приема анальгетиков с ЧГБ  $r_s = 0,68$ , с НИТ  $r_s = 0,61$ , с ДГБ  $r_s = 0,45$ , все  $p < 0,001$ ).

Таблица 11 – Матрица корреляций клинических параметров у пациенток с ХГБН (n=161)

	ЧГБ, дн/мес	ДГБ, ч/день	ИГБ, балл ВАШ	НИТ, балл	Прием анальгетиков, дн/мес	Прием анальгетиков, доз/день	БПМ (n=119), балл	Тревога, балл	Депрессия, балл	ПИ, балл	Наличие распространенной боли	Наличие региональной боли	БИ (n=108), балл
ЧГБ, дн/мес		0,47	0,20	0,77	0,68	0,23	0,44	н.з.	0,38	0,39	0,36	н.з.	0,23
ДГБ, ч/день	0,47		н.з.	0,32	0,45	0,27	0,19	н.з.	0,42	0,31	0,28	н.з.	0,23
ИГБ, балл ВАШ	0,20	н.з.		0,16	н.з.	0,63	н.з.	н.з.	0,41	0,36	0,22	-0,20	0,40
НИТ, балл	0,77	0,32	0,16		0,57	0,19	0,24	н.з.	0,24	0,20	0,25	н.з.	н.з.
Прием анальгетиков, дн/мес	0,68	0,45	н.з.	0,57		н.з.	0,28	н.з.	0,29	0,20	0,23	н.з.	н.з.
Прием анальгетиков, доз/день	0,23	0,27	0,63	0,19	н.з.		н.з.	0,16	0,40	0,31	0,30	-0,19	0,39
БПМ, балл (n=119)	0,44	0,19	н.з.	0,24	0,28	н.з.		н.з.	н.з.	0,32	0,24	н.з.	н.з.
Тревога, балл	н.з.	н.з.	н.з.	н.з.	н.з.	0,16	н.з.		0,46	0,16	н.з.	н.з.	н.з.
Депрессия, балл	0,38	0,42	0,41	0,24	0,29	0,40	н.з.	0,46		0,54	0,45	-0,16	0,50
ПИ, балл	0,39	0,31	0,36	0,20	0,20	0,31	0,32	0,16	0,54		0,40	-0,22	0,50
Наличие распространенной боли	0,36	0,28	0,22	0,25	0,23	0,30	0,24	н.з.	0,45	0,40		-0,50	0,88
Наличие региональной боли	н.з.	н.з.	-0,20	н.з.	н.з.	-0,19	н.з.	н.з.	-0,16	-0,22	-0,50		-0,88
БИ, балл (n=108)	0,23	0,23	0,40	н.з.	н.з.	0,39	н.з.	н.з.	0,50	0,50	0,88	-0,88	

Примечания: n – количество пациенток с оцениваемым нарушением, н.з. – нет значимости ( $p > 0,05$ ).

Связь ИГБ с ЧГБ была очень слабой ( $r_s = 0,20$ ,  $p = 0,010$ ). Корреляции интенсивности цефалгии с ДГБ, индексом НИТ и баллом БПМ оказались клинически незначимыми или

недостовверными (с ДГБ  $r_s=0,09$ ,  $p=0,271$ ; с НИТ  $r_s=0,16$ ,  $p=0,043$ ; с БПМ  $r_s=0,11$ ,  $p=0,246$ ). Однако ИГБ имела явную связь с объемом принимаемых анальгетиков, где более высокому баллу ВАШ соответствовало большее число доз препаратов, используемых пациентками в день с ГБ ( $r_s=0,63$ ,  $p<0,001$ ).

Оцениваемые коморбидные нарушения были взаимосвязаны между собой.

Так, в общей выборке наблюдались прямые корреляции средней силы между выраженностью депрессии, индексом качества сна, наличием распространенной боли и количеством зон телесных сенсаций. В частности, тяжесть депрессии была связана с баллом ПИ ( $r_s=0,54$ ,  $p<0,001$ ), наличием распространенной боли ( $r_s=0,45$ ,  $p<0,001$ ) и баллом БИ ( $r_s=0,50$ ,  $p<0,001$ ). Индекс качества сна имел связь с наличием распространенной боли ( $r_s=0,40$ ,  $p<0,001$ ) и баллом БИ ( $r_s=0,51$ ,  $p<0,001$ ). При этом в общей выборке балл БИ был выражено связан с наличием распространенной боли ( $r_s=0,88$ ,  $p<0,001$ ), и данные параметры имели заметное сходство спектра корреляций со всеми другими оцениваемыми нарушениями. Это было логичным: значения БИ при распространенных болевых синдромах варьировали в интервале 3-7 баллов, а при региональных – 1-2 балла. Следовательно, при равном количестве пациенток с распространенной и региональной болью, балл БИ в общей выборке определялся главным образом распространенной болью, а не региональной.

Кроме того, в общей выборке наблюдались прямые связи между выраженностью депрессии и тревоги ( $r_s=0,46$ ,  $p<0,001$ ).

Характеристики ХГБН и параметры оцениваемых сопутствующих расстройств ожидаемо имели тесную связь друг с другом, что подтверждало коморбидность хронической цефалгии и рассматриваемых нарушений. В частности, ЧГБ прямо коррелировала с выраженностью депрессии ( $r_s=0,38$ ,  $p<0,001$ ), индексом качества сна ( $r_s=0,38$ ,  $p<0,001$ ), наличием распространенной боли ( $r_s=0,36$ ,  $p<0,001$ ) и баллом БИ ( $r_s=0,23$ ,  $p=0,017$ ). Дополнительно наблюдалась двусторонняя ассоциация ежедневной цефалгии с наличием распространенной боли. Так, ежедневная ГБ более чем вдвое увеличивала вероятность определения у пациенток распространенной боли,  $RR=2,2$  (95%ДИ 1,5-3,2); распространенная боль почти в 3 раза повышало риск ежедневной ГБ,  $RR=2,9$  (95%ДИ 1,6-5,2). Кроме того, аналогично частоте цефалгии, ДГБ и ИГБ также коррелировали с выраженностью депрессии, индексом качества сна, наличием распространенной боли и баллом БИ (Таблица 11). При этом связи ЧГБ, ДГБ и ИГБ с другими коморбидными нарушениями (выраженность тревоги и наличие региональной боли) в большинстве случаев были либо очень слабыми, либо незначимыми клинически или статистически (Таблица 11).

В ряду параметров качества сна общий балл ПИ оказался связанным со всеми количественными характеристиками цефалгии (ЧГБ, ДГБ и ИГБ), с баллом БПМ,

выраженностью депрессии, наличием распространенной боли и количеством зон БИ (Таблица 11). При этом компоненты качества сна отличались между собой по спектру корреляций [22].

Среди всех доменов качества сна компоненты К1 (*Субъективное качество сна*), К4 (*Эффективность сна*) и К7 (*Нарушение дневного функционирования*) имели наибольшее количество связей с рассматриваемыми нарушениями. Так, К1, К4 и К7 коррелировали с ЧГБ, параметрами интенсивности боли (ИГБ, БПМ), наличием распространенной боли и баллом БИ, а также с выраженностью депрессии (Таблица 12). Причем эти компоненты ПИ имели связи между собой (К1 с К4  $r_s=0,39$ ,  $p<0,001$ ; К1 с К7  $r_s=0,35$ ,  $p<0,001$ ; К4 с К7  $r_s=0,25$ ,  $p<0,001$ ) [22].

Таблица 12 – Коэффициенты корреляции компонентов качества сна с основными клиническими характеристиками пациенток с ХГБН (n=161)

Параметр	К1, балл	К2, балл	К3, балл	К4, балл	К5, балл	К7, балл
ЧГБ, дн/мес	0,32	н.з.	0,31	0,41	н.з.	0,33
ДГБ, ч/день	н.з.	н.з.	0,29	0,25	н.з.	н.з.
ИГБ, балл ВАШ	0,31	н.з.	0,17	0,27	н.з.	0,23
БПМ, балл (n=119)	0,32	н.з.	н.з.	0,47	-0,18	0,25
Тревога, балл	н.з.	0,47	н.з.	н.з.	н.з.	н.з.
Депрессия, балл	0,43	0,25	0,32	0,36	н.з.	0,19
Наличие распространенной боли, чел	0,33	н.з.	0,16	0,43	н.з.	0,23
Наличие региональной боли, чел	-0,19	н.з.	н.з.	н.з.	н.з.	-0,18
БИ, балл (n=108)	0,39	н.з.	н.з.	0,49	н.з.	0,31
Примечания: n – количество пациенток с оцениваемым нарушением, К1 – <i>Субъективное качество сна</i> , К2 – <i>Латентность сна</i> , К3 – <i>Длительность сна</i> , К4 – <i>Эффективность сна</i> , К5 – <i>Нарушение качества сна</i> , К7 – <i>Нарушение дневного функционирования</i> , н.з. – нет значимости ( $p>0,05$ ).						

У компонентов К2 (*Латентность сна*) и К5 (*Нарушение качества сна*) отмечалось наименьшее количество связей с рассматриваемыми нарушениями (Таблица 12). *Латентность сна* имела прямую корреляцию с баллом тревоги ( $r_s=0,47$ ,  $p<0,001$ ) и слабую связь с выраженностью депрессии ( $r_s=0,25$ ,  $p=0,001$ ). *Нарушение качества сна* прямо коррелировало с К2 ( $r_s=0,32$ ,  $p<0,001$ ) и обратно с К4 ( $r_s=-0,24$ ,  $p=0,002$ ). Другие связи компонентов К2 и К5 были клинически незначимыми или недостоверными (Таблица 12) [22].

Компонент К3 (*Длительность сна*) занимал промежуточное положение между рассмотренными выше группами доменов. В частности, балл К3 был связан с ЧГБ ( $r_s=0,31$ ,  $p<0,001$ ), ДГБ ( $r_s=0,29$ ,  $p<0,001$ ) и выраженностью депрессии ( $r_s=0,32$ ,  $p<0,001$ ). При этом в

отличие от компонентов К1, К4 и К7, у К3 не было клинически значимых или достоверных связей с ИГБ, баллом БПМ, наличием распространенной боли и баллом БИ (Таблица 12) [22].

Региональная боль имела мало связей с характеристиками ХГБН и других оцениваемых нарушений. Причем каждая из этих корреляций была слабой или клинически незначимой. Так, наличие региональной боли было связано только с ИГБ ( $r_s=-0,20$ ,  $p=0,010$ ), выраженностью депрессии ( $r_s=-0,16$ ,  $p=0,044$ ), с индексом качества сна ( $r_s=-0,22$ ,  $p=0,003$ ) и его компонентами К1 ( $r_s=-0,19$ ,  $p=0,014$ ) и К7 ( $r_s=-0,21$ ,  $p=0,007$ ). Помимо этого, наличие региональной боли не было ассоциировано с наличием ежедневной ГБ: при региональной боли встречаемость ежедневной ГБ была равна 20% (10/51), при ее отсутствии – 25% (27/110),  $p(\chi^2)=0,488$ .

Таким образом, в общей выборке пациенток большинство характеристик ХГБН было тесно связано друг с другом, где наиболее сильные корреляции отмечались у ЧГБ. В ряду коморбидных нарушений наибольшее количество связей с цефалгией наблюдалось для депрессии, распространенной боли и снижения качества сна (общего балла ПИ). Причем среди всех доменов качества сна наиболее обширный спектр корреляций с рассматриваемыми нарушениями имели компоненты К1 (*Субъективное качество сна*), К4 (*Эффективность сна*) и К7 (*Нарушение дневного функционирования*).

## 3.2 Комплексная оценка значимости гиповитаминоза D при ХГБН

### 3.2.1 Распространенность гиповитаминоза D при ХГБН

Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови у исследуемых пациенток соответствовало недостаточности витамина D: составляло 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. Так, сниженное содержание 25(ОН)D отмечалось у 78% (125/161) пациенток, в том числе недостаточность витамина у 47% (79/161) и дефицит у 30% (49/161) (Рисунок 5) [23].

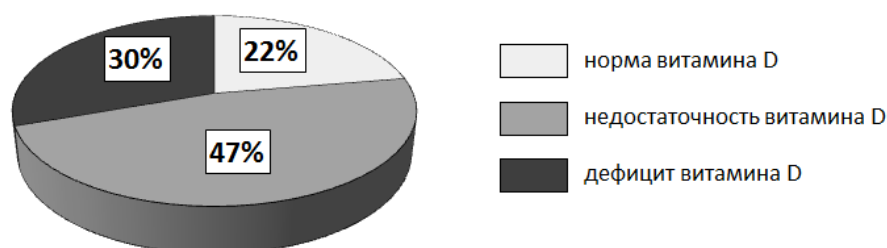


Рисунок 5 – Распределение пациенток в общей выборке по уровню витамина (n=161)

Согласно данным литературы частота встречаемости гиповитаминоза D в России составляет в среднем 80% при охвате параллелей от 47°N (северной широты) до 64°N [32]. Территория Нижнего Новгорода, где производился набор пациенток, расположена на уровне 56°N. Это позволяло сопоставить содержание кальцидиола в выборке исследуемых женщин с усредненными общероссийскими цифрами. При этом частота встречаемости гиповитаминоза у жителей России и у женщин с ХГБН в настоящем исследовании практически совпадала: 80% и 78% соответственно.

Кроме того, фактически те же результаты, что и у наших пациенток, были получены при оценке статуса VD у европейских жителей, проживающих в географических условиях сравнимых с территорией проведения исследования. Так, в популяционном исследовании, проведенном в Нидерландах (параллель 52°N), распространенность гиповитаминоза D составляла 78%, в том числе дефицита – 34% [212]. В эпидемиологическом исследовании, выполненном в Дании (параллель 55°N), распространенность гиповитаминоза D составляла 68%, в том числе дефицита – 24% [192]. Частота встречаемости гиповитаминоза D у исследуемых пациенток с ХГБН и в популяциях Нидерландов и Дании была очень близкой: 78%, 78% и 68% соответственно. То же касалось и распространенности дефицита VD: 30% у исследуемых женщин с ХГБН, 34% у населения Нидерландов и 24% у жителей Дании.

Таким образом, у исследуемых пациенток с ХГБН распространенность гиповитаминоза D, в том числе дефицита витамина, была высокой и соответствовала популяционной.

### 3.2.2 Уровень 25(OH)D и клинические характеристики ХГБН

ЧГБ у исследуемых пациенток оказалась связанной с уровнем 25(OH)D: при низком содержании кальцидиола против высокие приступы цефалгии были чаще [20]. ЧГБ в группе А (дефицита VD) составляла 28,0[26,0;30,0] дн/мес, в группе В (недостаточности) – 24,0[23,0;28,0] дн/мес, в группе С (нормы) – 23,0[22,0;26,0] дн/мес,  $p(H)_{A-B-C} < 0,05$  (Рисунок 6). Уровень 25(OH)D обратно коррелировал с ЧГБ:  $r_s = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 161$ . При этом ЧГБ в группе А была достоверно выше, чем в группах В или С,  $p(U)_{A-B} < 0,017$ ,  $p(U)_{A-C} < 0,017$ , а в группах В и С не отличалась статистически значимо,  $p(U)_{B-C} > 0,017$  (Рисунок 6). Кроме того, было обнаружено влияние содержания VD на тяжесть цефалгии исследуемых. Так, дефицит VD повышал риск наличия ежедневной ГБ: против недостаточности  $RR = 1,9$  (95%ДИ 1,0-3,3); против нормы  $RR = 3,3$  (95%ДИ 1,2-9,0); против уровня 25(OH)D  $\geq 20,0$  нг/мл (то есть против недостаточности и нормы VD совместно)  $RR = 2,2$  (95%ДИ 1,3-3,8).

ДГБ также оказалась связанной с уровнем 25(OH)D: приступы ГБ были более длительными у пациенток с низкими содержанием кальцидиола против высокого [20]. Так,

ДГБ составляла при дефиците витамина 15,0[13,0;16,0] ч/день, при недостаточности – 12,0[9,0;14,0] ч/день, при норме – 10,0[8,5;12,0] ч/день,  $p(H)_{A-B-C} < 0,05$  (Рисунок 7). Наблюдалась обратная корреляция уровня 25(OH)D с ДГБ:  $r_s = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 161$ . При этом более высокую ДГБ дифференцировал статус дефицита витамина: длительность приступов цефалгии в группе А была достоверно больше, чем в группах В или С,  $p(U)_{A-B} < 0,017$ ,  $p(U)_{A-C} < 0,017$ , а в группах В и С значение параметра было сопоставимым,  $p(U)_{B-C} > 0,017$  (Рисунок 7).

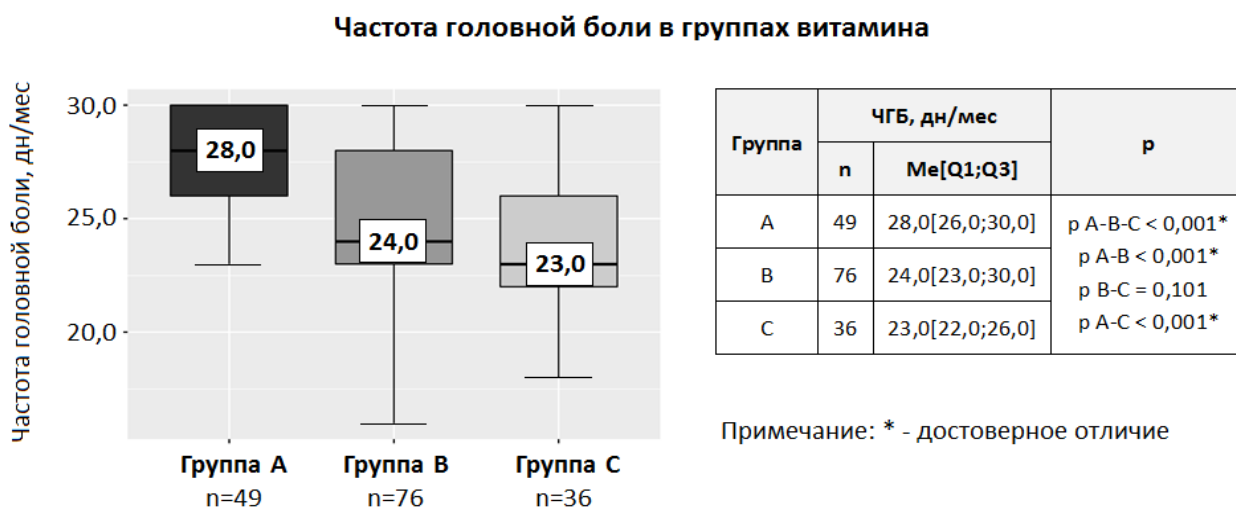


Рисунок 6 – Частота головной боли в группах витамина

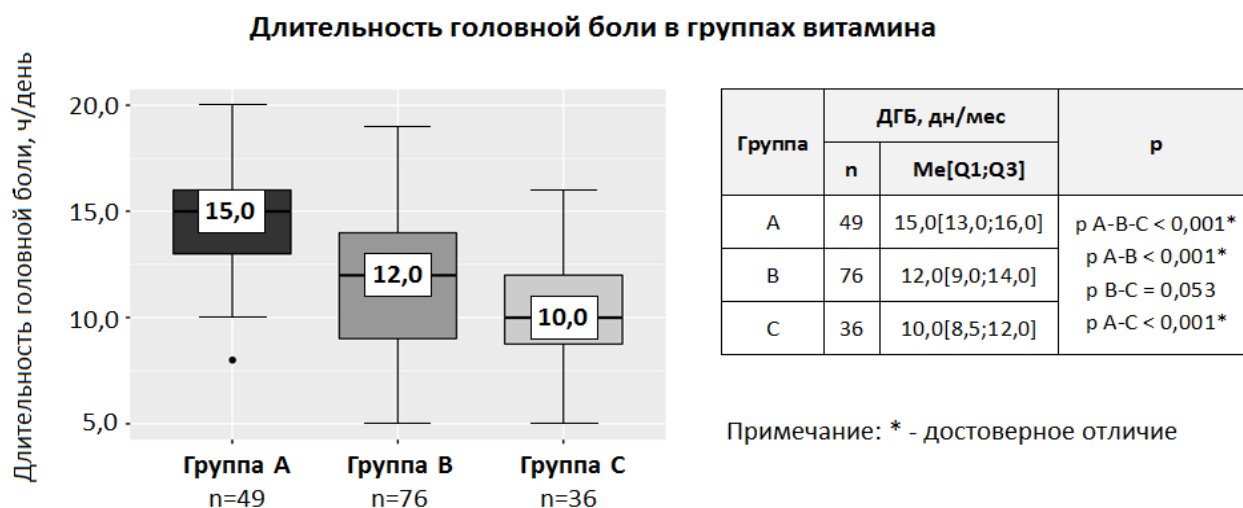


Рисунок 7 – Длительность головной боли в группах витамина

ИГБ не имела связи с уровнем витамина [20]. Так, значение ИГБ не отличалось при разном статусе VD: в группе А составляла 4,0[4,0;5,0] балла, в группе В – 4,0[3,0;5,0] балла, в группе С – 4,0[3,0;5,0] балла,  $p(H)_{A-B-C} > 0,05$  (Рисунок 8). Уровень 25(OH)D не коррелировал с баллом ВАШ у исследуемых женщин:  $r_s = -0,02$ ,  $p = 0,843$ ,  $n = 161$ .

Влияние ГБ на качество жизни пациенток имело связь с уровнем кальцидиола: при низком содержании 25(OH)D против высокого индекс НГТ был выше. Так, значение параметра в группе А составляло 58,0[56,0;62,0] баллов, в группе В – 55,0[51,0;58,0] балла, в группе С – 52,5[50,0;56,0] балла,  $p(H)_{A-B-C} < 0,05$  (Рисунок 9). Уровень 25(OH)D обратно коррелировал со значением индекса НГТ:  $r_S = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 161$ . Влияние ГБ на качество жизни пациенток в группе А было достоверно выше, чем в группах В или С,  $p(U)_{A-B} < 0,017$ ,  $p(U)_{A-C} < 0,017$ , а в группах В и С не отличалось,  $p(U)_{B-C} > 0,017$  (Рисунок 9).

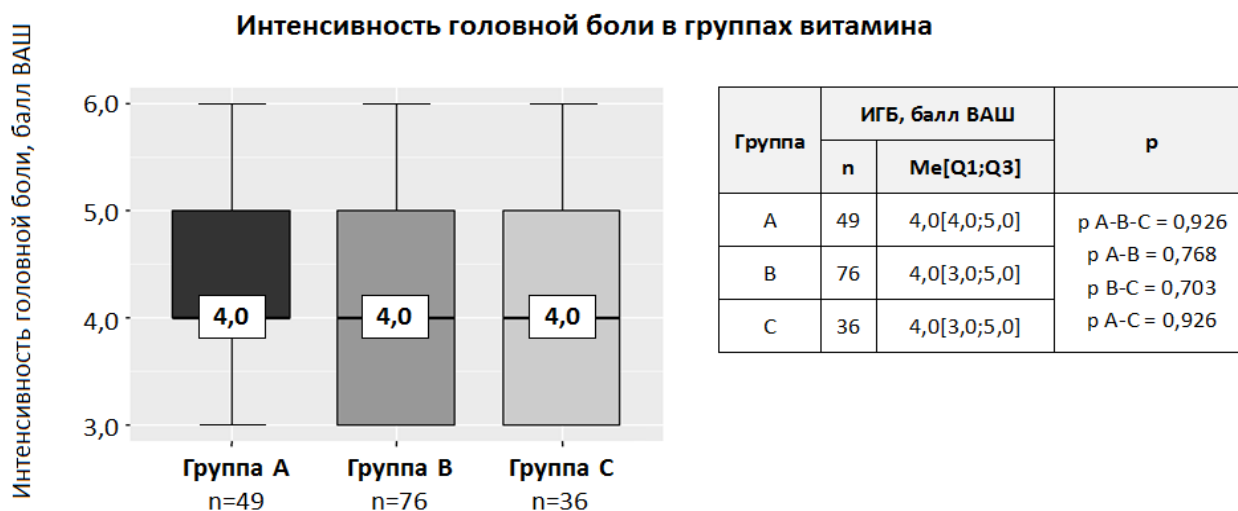


Рисунок 8 – Интенсивность головной боли в группах витамина

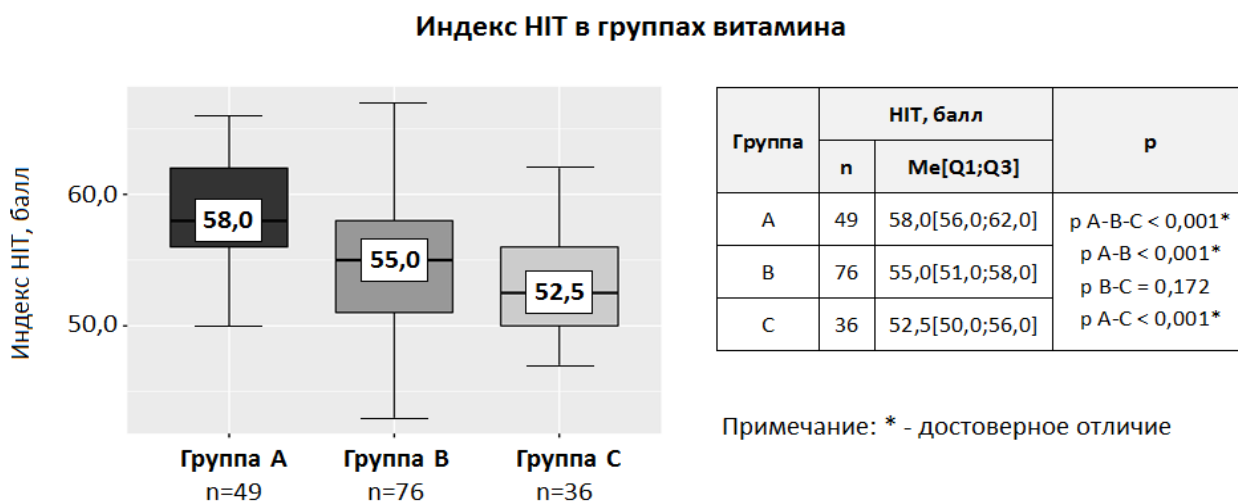


Рисунок 9 – Индекс НГТ в группах витамина

Частота приема анальгетиков для купирования ГБ также оказалась связанной с уровнем 25(OH)D: женщины с низким содержанием кальцидиола против высокого использовали обезболивающие препараты чаще. В частности, пациентки в группе А принимали анальгетики



13,0[12,0;14,0] дн/мес, в группе В – 12,0[9,0;13,0] дн/мес, в группе С – 11,0[9,0;12,0] дн/мес,  $p(H)_{A-B-C} < 0,05$  (Рисунок 10). Уровень 25(ОН)D обратно коррелировал с количеством дней приема препаратов:  $r_s = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 161$ . Частота приема анальгетиков в группе А была достоверно больше, чем в группах В или С,  $p(U)_{A-B} < 0,017$ ,  $p(U)_{A-C} < 0,017$ , а в группах В и С была сопоставима,  $p(U)_{B-C} > 0,017$  (Рисунок 10).

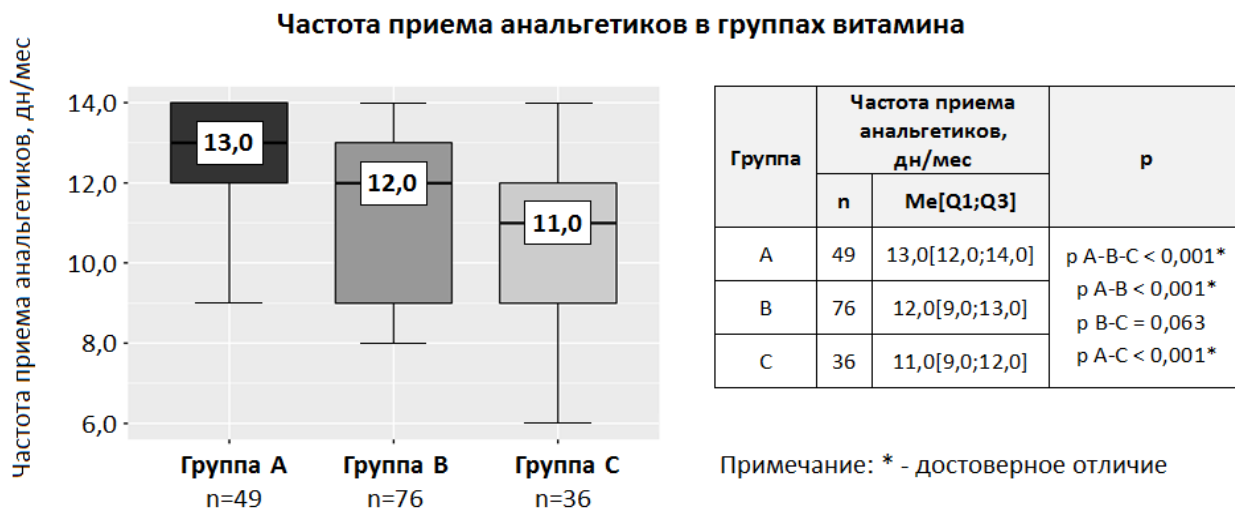


Рисунок 10 – Частота приема анальгетиков в группах витамина

При этом количество доз анальгетиков, принимаемых пациентками в день с ГБ, не зависело от уровня 25(ОН)D. Так, объем используемых препаратов в группах А, В и С был сравнимым: составлял 1,5[1,4;2,3] доз/день, 1,4[1,0;2,1] доз/день и 1,4[1,0;2,0] доз/день соответственно,  $p(H)_{A-B-C} > 0,05$  (Рисунок 11). Уровень 25(ОН)D не коррелировал с объемом принимаемых анальгетиков:  $r_s = 0,12$ ,  $p = 0,130$ ,  $n = 161$ .

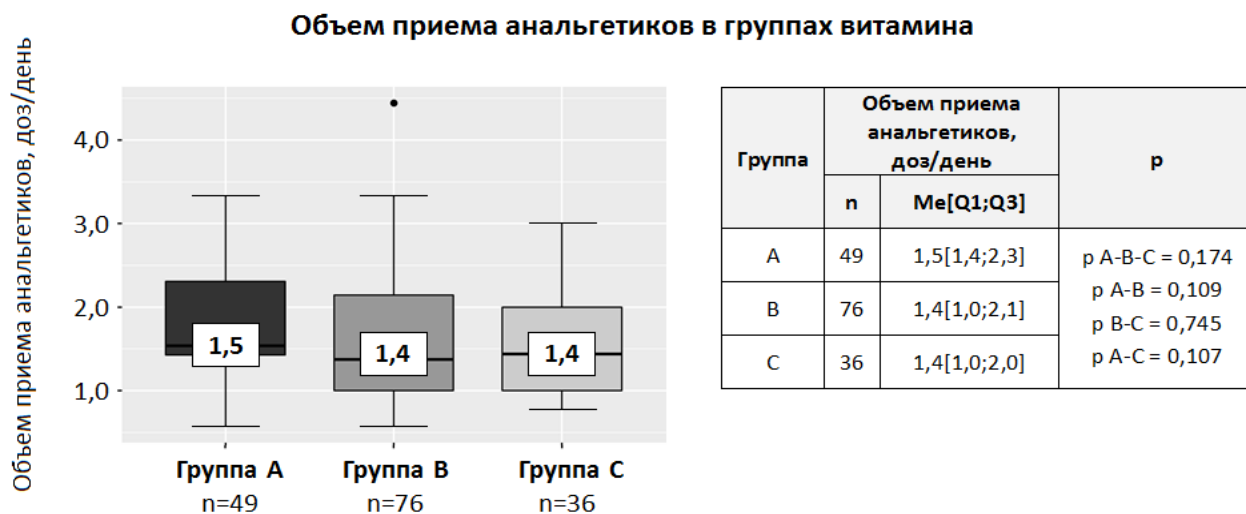
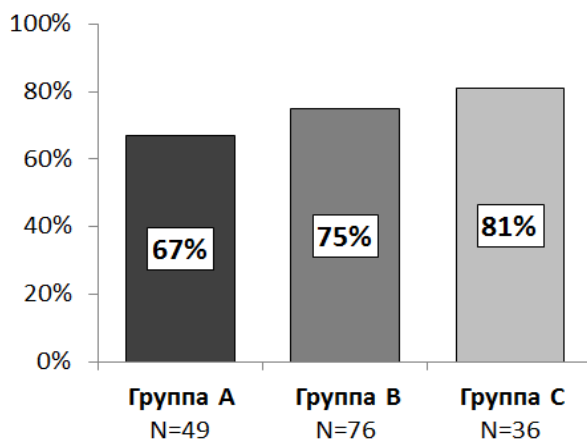


Рисунок 11 – Объем приема анальгетиков в группах витамина

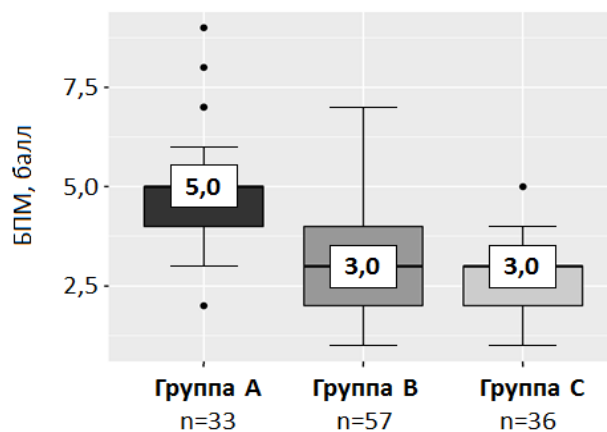
Наличие у пациенток ДПМ не было связано с уровнем 25(OH)D [20]. В частности, встречаемость ДПМ в группах А, В и С не отличалась: составляла 67%, 75% и 81% соответственно,  $p(\chi^2)_{A-B-C} > 0,05$  (Рисунок 12).

#### Наличие дисфункции перикраниальных мышц



Группа	N	Наличие ДПМ, n (%)	p
А	49	33 (67)	p A-B-C = 0,374 p A-B = 0,352 p B-C = 0,681 p A-C = 0,268
В	76	57 (75)	
С	36	29 (81)	

#### Болезненность перикраниальных мышц



Группа	БПМ, балл		p
	n	Me[Q1;Q3]	
А	33	5,0[4,0;5,0]	p A-B-C < 0,001* p A-B < 0,001* p B-C = 0,166 p A-C < 0,001*
В	57	3,0[2,0;4,0]	
С	29	3,0[2,0;3,0]	

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

Рисунок 12 – Параметры перикраниальных мышц в группах витамина

Однако мышечная болезненность оказалась связанной с уровнем 25(OH)D: балл БПМ был больше при низком содержании VD против высокого [20]. Выраженность БПМ в группе А составляла 5,0[4,0;5,0] баллов, в группе В – 3,0[2,0;4,0] балла, в группе С – 3,0[2,0;3,0] балла,  $p(H)_{A-B-C} < 0,05$  (Рисунок 12). Уровень 25(OH)D обратно коррелировал с баллом БПМ:  $r_s = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 119$ . Более выраженная мышечная болезненность была сопряжена с дефицитом витамина: балл БПМ в группе А был достоверно больше, чем в группах В или С,  $p(U)_{A-B} < 0,017$ ,  $p(U)_{A-C} < 0,017$ , и не отличался в группах В и С,  $p(U)_{B-C} > 0,017$  (Рисунок 12).

В дополнение к проведенному анализу, мы сравнили у женщин с разным содержанием 25(OH)D возраст начала актуальной ХГБН. При этом у пациенток с низкой концентрацией VD против высокой был обнаружен более ранний дебют заболевания. Возраст начала ХГБН у женщин в группе А 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,  $p(H)_{A-B-C} < 0,05$  (Рисунок 13). Уровень 25(OH)D прямо коррелировал с

возрастом начала ХГБН:  $r_s=0,56$ ,  $p<0,001$ ,  $n=161$ . В группе А дебют заболевания был достоверно раньше, чем в группах В или С,  $p(U)_{A-B}<0,017$ ,  $p(U)_{A-C}<0,017$ ; в группах В и С возраст начала ХГБН не отличался,  $p(U)_{B-C}>0,017$  (Рисунок 13). Таким образом, уровень VD оказался связанным с возрастом дебюта заболевания, где имел значение дефицит.

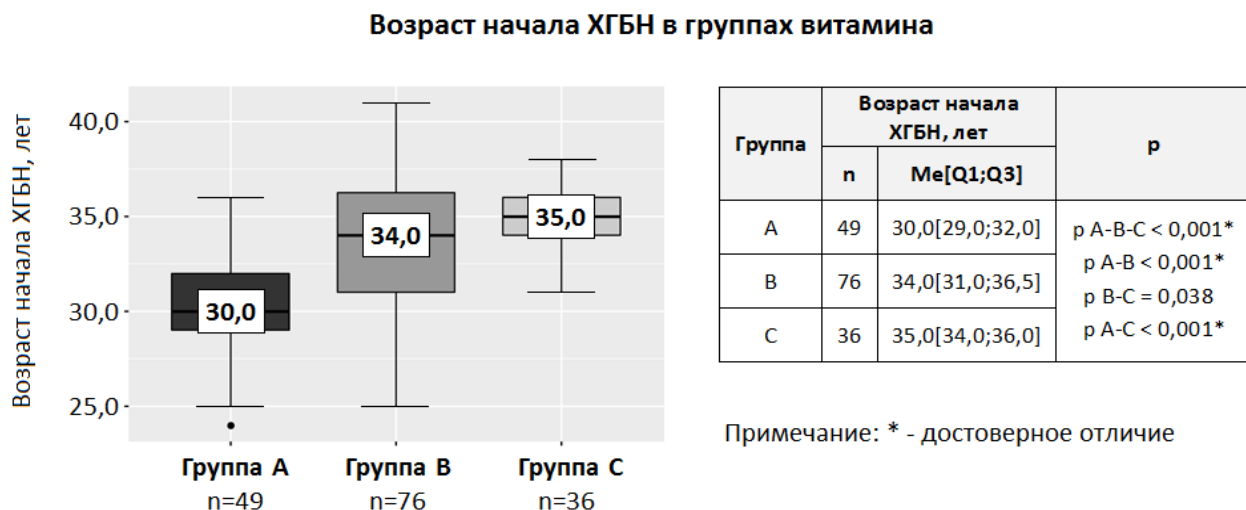


Рисунок 13 – Возраст начала ХГБН в группах витамина

Для того чтобы определить возраст начала ХГБН при дефиците VD, выполнялся парный линейный регрессионный анализ. Выборочная совокупность сывороточной концентрации 25(OH)D характеризовалась как нормальная, возраста начала ХГБН – как условно нормальная. Результаты регрессионного анализа приложены в Таблице 13 и Таблице 14.

Таблица 13 – Оценки параметров уравнения регрессии

Переменная	Весовой коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка $\beta$	Параметры оценки (коэффициенты регрессии)	Стандартная ошибка параметра	Статистика критерия	p
Свободный член	-	-	26,431	0,769	34,378	<0,001
25(OH)D, нг/мл	0,579	0,065	0,284	0,032	8,964	<0,001

Таблица 14 – Итоговые статистики парной линейной регрессии зависимости возраста начала ХГБН от уровня 25(OH)D

Коэффициент корреляции r Пирсона	Коэффициент детерминации $r^2$	F-отношение	p	Стандартная ошибка оценки
-0,579	0,336	80,347	<0,001	3,007

Было определено, что наблюдаемая зависимость возраста начала ХГБН от уровня 25(ОН)D описывается уравнением:  $Y = 26,431 + 0,284 \times X$ , где  $Y$  – возраст начала ХГБН,  $X$  – уровень 25(ОН)D (Рисунок 14). Согласно полученному результату при повышении уровня 25(ОН)D на 1,0 нг/мл следует ожидать увеличение возраста начала заболевания на 0,284 года, или на 3,4 месяца. Полученная модель объясняла 33,6% наблюдаемой дисперсии возраста начала ХГБН. Прогнозируемый возраст начала заболевания при дефиците VD [уровень 25(ОН)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: RR=3,2 (95%ДИ 2,2-4,8).

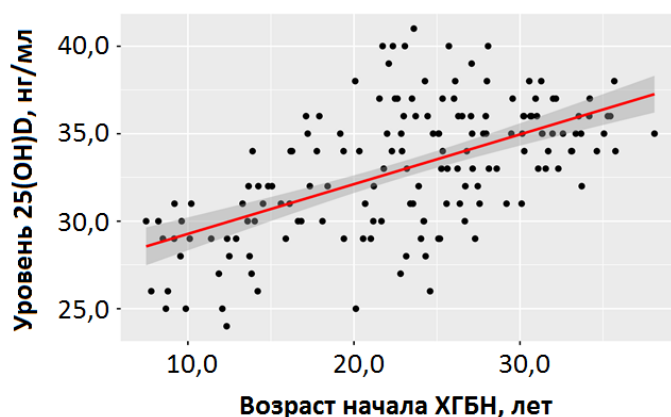


Рисунок 14 – Регрессионная функция зависимости возраста начала ХГБН от уровня 25(ОН)D

Связи уровня 25(ОН)D с возрастом пациенток в настоящем исследовании не прослеживалось. Так, в группах А, В и С возраст женщин не отличался,  $p(H)_{A-B-C} > 0,05$  (Таблица 15). Возраст пациенток не коррелировал с содержанием кальцидиола:  $r_s = 0,11$ ,  $p = 0,180$ ,  $n = 161$ .

Таблица 15 – Возраст пациенток 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
Возраст (лет), Ме[Q1;Q3]	39,0[35,0;45,0]	39,0[35,0;45,5]	39,0[37,0;44,5]	0,918	0,704	0,461	0,251

Таким образом, связанными с уровнем 25(ОН)D были ЧГБ, ДГБ, индекс НИТ, частота приема анальгетиков и выраженность БПМ. Значение каждого из перечисленных параметров было достоверно выше при дефиците VD против более высокого содержания кальцидиола. Кроме того, зависимыми от уровня 25(ОН)D оказались наличие ежедневной ГБ и возраст начала актуальной ХГБН. Дефицит VD способствовал росту встречаемости ежедневной ГБ и был ассоциирован с дебютом заболевания в возрасте до 33 лет. Несвязанными с содержанием кальцидиола были ИГБ, наличие ДПМ и объем принимаемых анальгетиков.

### 3.2.3 Уровень 25(OH)D и коморбидные нарушения при ХГБН

Выраженность эмоциональных нарушений у исследуемых женщин с ХГБН не была связана с уровнем 25(OH)D: статус VD не дифференцировал тяжесть тревоги или депрессии, а содержание 25(OH)D не коррелировало с баллом этих расстройств. Выраженность тревоги в группе А была равна 37,0[33,0;42,0] баллов, в группе В – 38,0[28,5;42,5] баллов, в группе С – 38,0[32,0;43,0] баллов; выраженность депрессии – 17,0[15,0;21,0] баллов, 17,0[12,0;21,5] баллов и 17,0[11,5;21,0] баллов соответственно; оба  $p(H)_{A-B-C} > 0,05$  (Таблица 16). Коэффициент корреляции уровня 25(OH)D с баллом тревоги составил  $r_s = 0,01$ ,  $p = 0,869$ ,  $n = 161$ ; с баллом депрессии  $r_s = -0,11$ ,  $p = 0,159$ ,  $n = 161$ .

Таблица 16 – Психометрические параметры в группах витамина

Параметр	Группа А n=49 Me[Q1;Q3]	Группа В n=76 Me[Q1;Q3]	Группа С n=36 Me[Q1;Q3]	р А-В-С	р А-В	р В-С	р А-С
Тревога, балл	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	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

Индекс качества сна у пациенток с ХГБН также не имел связи с уровнем 25(OH)D. Так, общий балл ПИ не отличался у женщин с разным статусом витамина. В частности, значение индекса качества сна составляло при дефиците 10,0[8,0;12,0] баллов, при недостаточности – 9,5[8,0;12,0] балла, при норме – 9,5[7,0;11,0] баллов,  $p(H)_{A-B-C} > 0,05$  (Таблица 17). Уровень 25(OH)D не коррелировал с общим баллом ПИ:  $r_s = -0,07$ ,  $p = 0,348$ ,  $n = 161$  [23].

Однако была обнаружена связь уровня витамина D с количественными параметрами сна: *Длительностью сна* (К3) и *Эффективностью сна* (К4). Так, у женщин с низким уровнем 25(OH)D против высокого сон был короче и менее эффективным, оба  $p(H)_{A-B-C} < 0,05$  (Таблица 17). Содержание кальцидиолола обратно коррелировало со значениями компонентов К3 и К4, оба  $p < 0,05$  (Таблица 18) [23].

Таблица 17 – Параметры качества сна в группах витамина

Параметр	Группа А n=49 Me[Q1;Q3]	Группа В n=76 Me[Q1;Q3]	Группа С n=36 Me[Q1;Q3]	р А-В-С	р А-В	р В-С	р А-С
ПИ, балл	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	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	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

Продолжение Таблицы 17

Параметр	Группа А n=49 Me[Q1;Q3]	Группа В n=76 Me[Q1;Q3]	Группа С n=36 Me[Q1;Q3]	р А-В-С	р А-В	р В-С	р А-С
К3, балл	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	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	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	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

Примечания: К1 – Субъективное качество сна, К2 – Латентность сна, К3 – Длительность сна, К4 – Эффективность сна, К5 – Нарушение качества сна, К7 – Нарушение дневного функционирования, \* – достоверное отличие.

Таблица 18 – Коэффициенты корреляции уровня 25(ОН)D с компонентами ПИ (n=161)

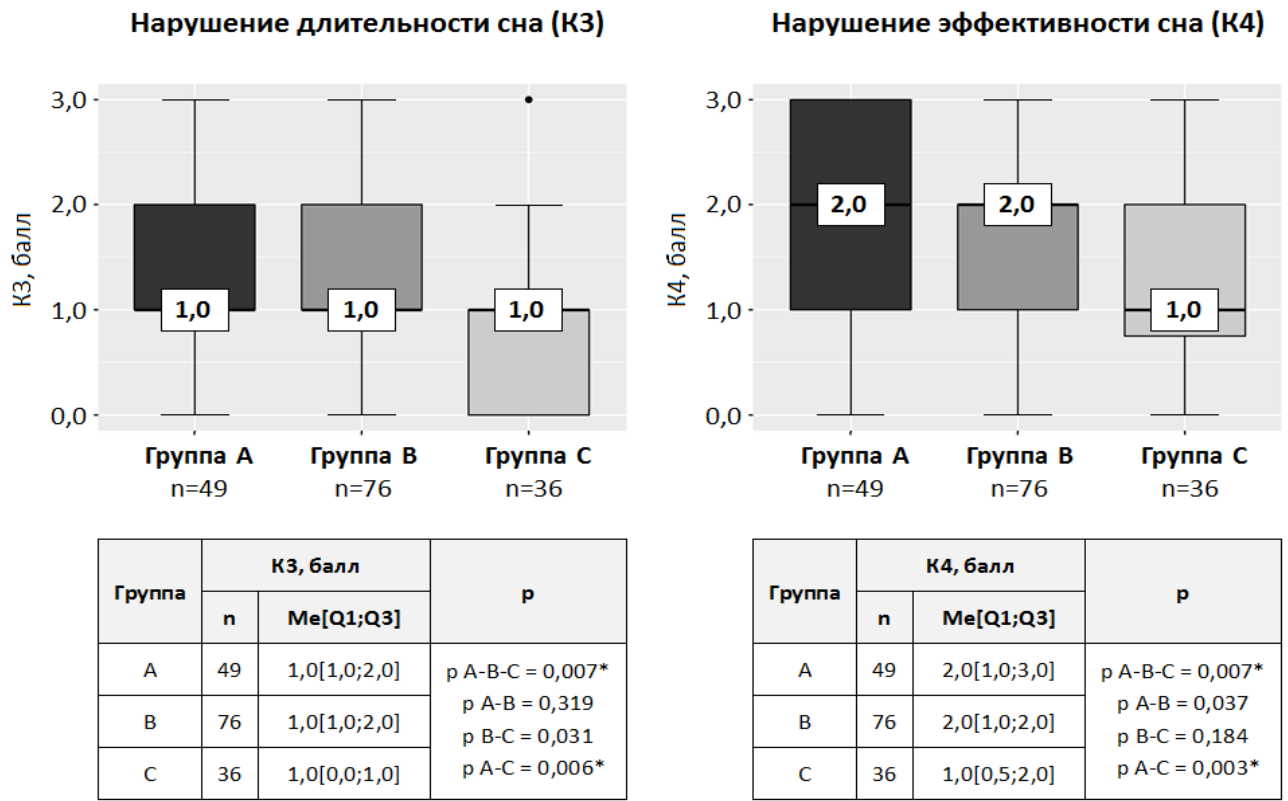
Компонент ПИ	r <sub>s</sub>	р
Субъективное качество сна (К1)	-0,03	0,706
Латентность сна (К2)	0,09	0,239
Длительность сна (К3)	-0,32	<0,001*
Эффективность сна (К4)	-0,34	<0,001*
Нарушение качества сна (К5)	0,23	0,003*
Нарушение дневного функционирования (К7)	0,05	0,527

Примечание: \*- достоверная корреляция.

По количественным параметрам сна выраженность нарушений различалась только между группами дефицита и нормы VD. Так, длительность и эффективность сна в группе А были меньше, чем в группе С. Значение К3 в группе А было больше, чем в группе С: 1,0[1,0;2,0] балл и 1,0[0,0;1,0] балл соответственно,  $p(U)_{A-C}=0,006$ . Аналогично значение К4 в группе А было больше, чем в группе С: 2,0[1,0;3,0] балла и 1,0[0,5;2,0] балл соответственно,  $p(U)_{A-C}=0,003$ . При других вариантах попарных сравнений (группа А против группы В, группа В против группы С) выраженность нарушений не отличалась ни по параметру *Длительность сна*, ни по параметру *Эффективность сна*, все  $p(U)>0,017$  (Таблица 18, Рисунок 15). Корреляция уровня 25(ОН)D с К3 составляла  $r_s=-0,32$ ,  $p<0,001$ ,  $n=161$ ; с К4  $r_s=-0,34$ ,  $p<0,001$ ,  $n=161$  [23].

Еще одним расстройством сна, имеющим возможную связь с уровнем 25(ОН)D, оказалось *Нарушение качества сна (К5)*. Так, была обнаружена очень слабая прямая корреляция содержания кальцидилола с компонентом К5:  $r_s=0,23$ ,  $p=0,003$ ,  $n=161$ . То есть у женщин с

низким уровнем 25(OH)D против высокого наблюдалось меньше трудностей с продолжением сна. Тем не менее, балл К5 в группах А, В и С был сравнимым,  $p(H)_{A-B-C} > 0,05$  (Таблица 17) [23].



Примечание: \* - достоверное отличие

Рисунок 15 – Выраженность нарушений по количественным параметрам сна в группах витамина

Домены *Субъективное качество сна (К1)*, *Латентность сна (К2)* и *Нарушение дневного функционирования (К7)* сна оказались несвязанными с уровнем 25(OH)D. Так, по каждому из этих параметров в группах витамина не наблюдалось отличий выраженности нарушений, все  $p(H)_{A-B-C} > 0,05$  (Таблица 17). Уровень 25(OH)D не коррелировал с баллом ни одного из этих компонентов ПИ, все  $p > 0,05$  (Таблица 18) [23].

Наличие распространенной боли оказалось не только связанным с содержанием VD, но и зависимым от его уровня. В частности, при низком уровне 25(OH)D против высокого боль встречалась чаще: в группе А составляла 61% (30/49), в группе В – 29% (22/76), в группе С – 17% (6/36),  $p(\chi^2)_{A-B-C} < 0,05$  (Рисунок 16). Более высокое значение параметра достоверно дифференцировало дефицит VD. Так, количество пациенток с распространенной болью в группе А было достоверно выше, чем в группах В или С,  $p(\chi^2)_{A-B} < 0,017$ ,  $p(\chi^2)_{A-C} < 0,017$ , и не отличалось в группах В и С,  $p(\chi^2)_{B-C} > 0,017$  (Рисунок 16). Уровень 25(OH)D обратно коррелировал с наличием распространенной боли:  $r_S = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 161$ . Кроме того, 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 25(ОН)D  $\geq 20$  нг/мл RR=2,5 (95%ДИ 1,7-3,6). Это также отображалось ростом риска наличия распространенной боли при гиповитаминозе против нормы VD: RR=2,5 (95%ДИ 1,2-5,3).

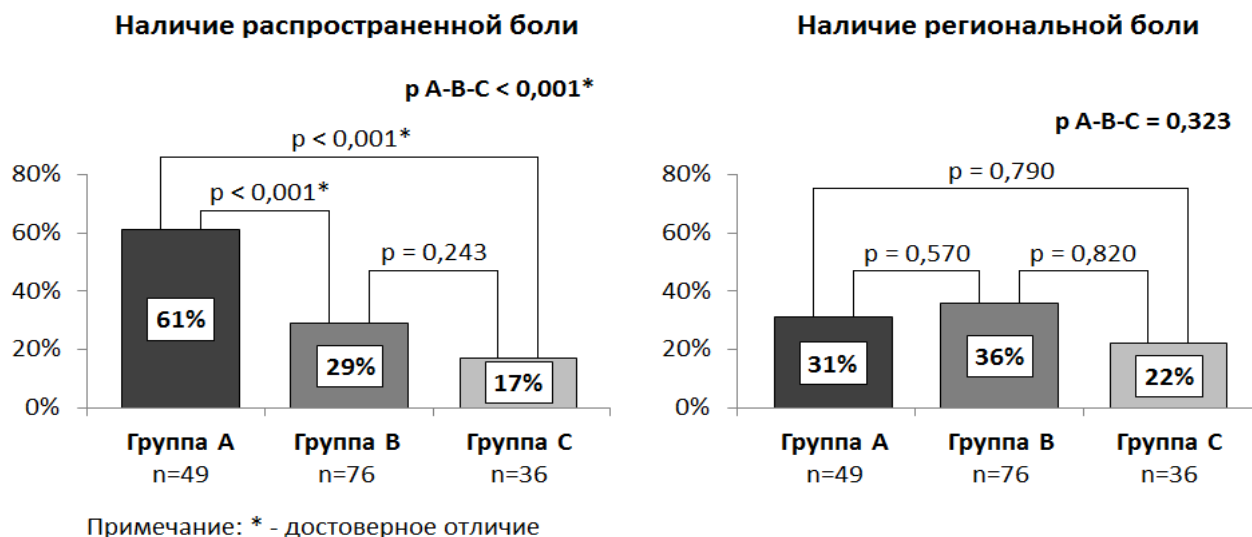


Рисунок 16 – Встречаемость боли другой локализации в группах витамина

Наличие региональной боли не было ассоциировано со статусом VD. При дефиците, недостаточности и норме VD количество пациенток с региональными болевыми синдромами не отличалось: составляло 31% (15/49), 36% (27/76) и 22% (8/36) соответственно,  $p(\chi^2)_{A-B-C} > 0,05$  (Рисунок 16). Уровень 25(ОН)D не коррелировал с наличием региональной боли:  $r_s = -0,07$ ,  $p = 0,360$ ,  $n = 161$ .

Связи уровня 25(ОН)D с количеством зон боли другой локализации не было. Так, балл БИ не отличался в группах А, В, и С ни у пациенток с распространенной болью, ни у женщин с региональной болью, оба  $p(H)_{A-B-C} > 0,05$  (Таблица 19). Уровень 25(ОН)D не коррелировал с баллом БИ ни у пациенток с распространенной болью ( $r_s = -0,07$ ,  $p = 0,607$ ,  $n = 58$ ), ни у женщин с региональной болью ( $r_s = -0,08$ ,  $p = 0,561$ ,  $n = 50$ ).

Таблица 19 – Балл болевого индекса в группах витамина

Параметр	Группа А		Группа В		Группа С		p А-В-С	p А-В	p В-С	p А-С
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]				
БИ при распространенной боли, балл	30	4,0[3,0;5,0]	22	4,0[3,0;5,0]	6	3,5[3,0;5,0]	0,678	0,550	0,694	0,460
БИ при региональной боли, балл	15	2,0[1,0;2,0]	27	2,0[1,0;2,0]	8	1,5[1,0;2,0]	0,731	0,856	0,548	0,603



Таким образом, у исследуемых женщин с ХГБН связанными с содержанием 25(OH)D оказались длительность и эффективность сна, снижение которых было более существенным при дефиците VD против нормы. Кроме того, зависимым от уровня 25(OH)D было наличие распространенной боли: дефицит VD по сравнению с более высоким содержанием кальцидиолола способствовал росту встречаемости этой боли. Другие коморбидные нарушения не имели достоверной связи с уровнем 25(OH)D.

### 3.2.4 Факторы наличия дефицита витамина D у женщин с ХГБН

В общей выборке исследуемых женщин была обнаружена связь дефицита VD с перечнем оцениваемых характеристик: ЧГБ, наличие ежедневной ГБ, ДГБ, индекс НIT, частота приема анальгетиков, балл БПМ, наличие распространенной боли, возраст начала ХГБН. Мы провели оценку диагностической значимости данных переменных в прогнозировании по ним наличия у пациенток дефицита VD (для всех перечисленных характеристик, кроме индекса НIT и частоты приема анальгетиков).

Факторами, по которым у женщин с ХГБН было возможным прогнозировать наличие дефицита VD, оказались наличие хронической распространенной боли и начало заболевания в возрасте до 33 лет.

Наличие распространенной боли повышало риск обнаружения у пациенток дефицита VD почти втрое: RR=2,8 (95%ДИ 1,7-4,5), чувствительность 61%, специфичность 75%.

При оценке зависимости вероятности наличия дефицита от возраста начала ХГБН площадь под ROC-кривой составила  $0,821 \pm 0,033$  (95%ДИ 0,757-0,884),  $p < 0,001$  (Рисунок 17). Чувствительность и специфичность модели составили 74% и 82% соответственно. Пороговое значение возраста начала ХГБН в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 33,0 года (Рисунок 18). Другими словами, у пациенток можно было прогнозировать наличие дефицита VD при возрасте начала ХГБН до 33 лет.

Возраст начала ХГБН до 33 лет повышал риск наличия дефицита VD почти в 6 раз: RR=5,9 (95%ДИ 3,1-11,4).

Кроме того, у исследуемых пациенток риск обнаружения дефицита VD достоверно повышало наличие ежедневной ГБ: RR=1,9 (95%ДИ 1,1-3,1). Тем не менее, ценность данной бинарной модели оказалась низкой: специфичность была достаточной (83%), однако чувствительность оказалась неудовлетворительной (37%). То есть ежедневная ГБ у женщин с ХГБН не могла являться маркером наличия дефицита VD. Прогностические модели наличия дефицита по другим клиническим характеристикам также оказались достоверными, но несостоятельными: не соответствовали чувствительности, специфичности или площади под

кривой AUC, необходимым для индивидуального прогнозирования (Таблица 20).

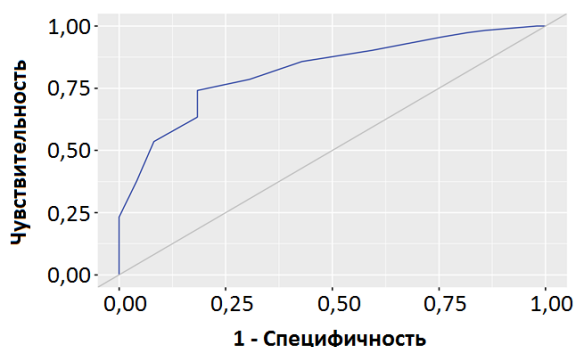


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия дефицита VD от возраста ХГБН

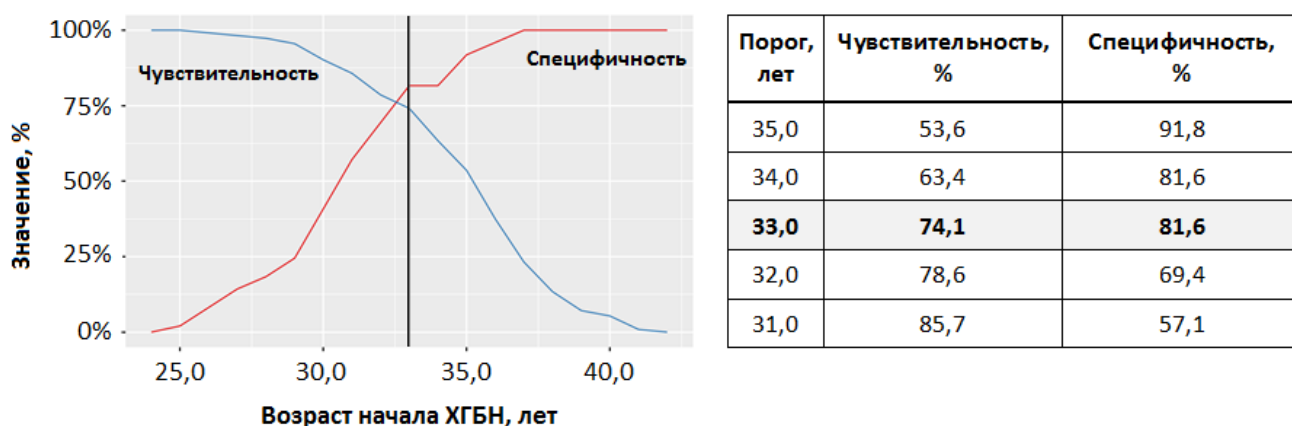


Рисунок 18 – Анализ чувствительности и специфичности модели ROC-анализа в зависимости от пороговых значений возраста начала ХГБН

Таблица 20 – Оценки ROC-анализа для зависимости вероятности наличия дефицита VD от частоты, длительности цефалгии и болезненности перикраниальных мышц

Параметр	Площадь под ROC-кривой	95% ДИ	p	Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %
ЧГБ, дн/мес	0,634 ± 0,049	0,538-0,731	0,005	26,0	44,6	73,5
ДГБ, ч/день	0,609 ± 0,056	0,500-0,718	0,049	13,0	55,6	66,7
БПМ, балл	0,591 ± 0,050	0,501-0,689	0,039	4,0	76,8	36,7

Таким образом, у исследуемых женщин было выявлено 2 фактора, по которым можно было прогнозировать дефицит VD: наличие хронической распространенной боли и начало ХГБН в возрасте до 33 лет.

Завершая описание комплексной оценки значимости гиповитаминоза D при ХГБН, можно

обобщить полученные результаты. Среди параметров ХГБН связанными с уровнем 25(ОН)D оказались ЧГБ, ДГБ, индекс НГТ, частота приема анальгетиков и балл БПМ. Среди параметров коморбидных расстройств связанными с уровнем 25(ОН)D были длительность сна, эффективность сна и частота встречаемости хронической распространенной боли. Нарушения по каждому из перечисленных параметров, кроме характеристик сна, были больше при дефиците VD против недостаточности или нормы. Кроме того, дефицит VD способствовал росту встречаемости ежедневной ГБ и распространенной боли. Укорочение сна и снижение его эффективности были более существенными при дефиците VD по сравнению с нормой. У исследуемых пациенток с ХГБН распространенность гиповитаминоза D, в том числе дефицита витамина, была высокой и соответствовала популяционной. Тем не менее, дефицит VD по сравнению с уровнем 25(ОН)D  $\geq 20,0$  нг/мл способствовал более раннему началу ХГБН. При этом было выявлено 2 фактора, указывающих на наличие дефицита VD у женщин с ХГБН: сопутствующая хроническая распространенная боль и начало заболевания в возрасте до 33 лет.

### **3.3 Результаты дифференцированной терапии ХГБН при гиповитаминозе D**

#### **3.3.1 Группы дифференцированной терапии**

Общее количество пациенток с ХГБН и гиповитаминозом D до начала лечения составляло 125 человек. Эти исследуемые распределились по группам дифференцированной терапии в следующих количествах: группа 1 (монотерапия колекальциферолом) – 42 человека; группа 2 (монотерапия amitриптилином) – 43 человека, группа 3 (комбинированная терапия колекальциферолом и amitриптилином) – 40 человек (Рисунок 19) [21].

Через месяц лечения надлежащие процедуры выполнили 115 женщин: в группе 1 – 39 человек, в группе 2 – 37 человек, в группе 3 – 39 человек. Через четыре месяца лечения общее количество пациенток в группах дифференцированной терапии составляло 89 человек: в группе 1 – 30 женщин, в группе 2 – 26 женщин, в группе 3 – 33 женщины. В группе 1 досрочно завершили исследование 29% (12/42) женщин (от исходного количества пациенток в группе), в группе 2 – 40% (17/43), в группе 3 – 18% (7/40). В целом в группах дифференцированной терапии, то есть в группах 1, 2 и 3 вместе, досрочно завершили исследование 29% (36/125) пациенток (Рисунок 19) [21].

Группы 1, 2 и 3 до начала лечения были сравнимы по всем клиническим параметрам, все  $p_{1-2-3} > 0,05$  (Таблица 21). Содержание 25(ОН)D в каждой из групп соответствовало нижней границе недостаточности VD: в группе 1 составляло 21,1[13,7;25,1] нг/мл, в группе 2 – 22,4[14,0;26,3] нг/мл, в группе 3 – 22,5[19,4;24,7] нг/мл,  $p(H)_{1-2-3} = 0,672$ .

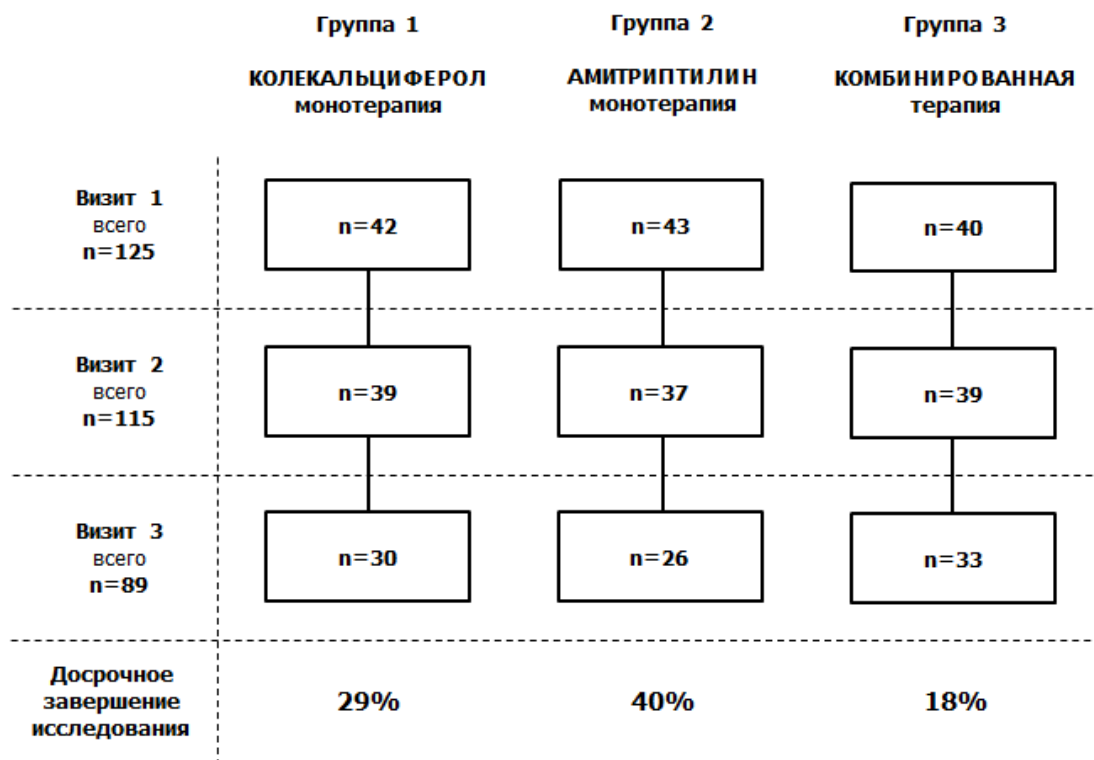


Рисунок 19 – Количество пациенток в группах дифференцированной терапии

Таблица 21 – Сравнение групп дифференцированной терапии до начала лечения

Параметр	Группа 1 N=42	Группа 2 N=43	Группа 3 N=40	p 1-2-3
25(ОН)D (нг/мл), Me[Q1;Q3]	21,1[13,7;25,1]	22,4[14,0;26,3]	22,5[19,4;24,7]	0,672
Возраст (лет), Me[Q1;Q3]	37,5[35,0;46,0]	39,0[35,0;45,0]	40,0[36,0;44,5]	0,899
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	26,0[23,0;30,0]	26,0[24,0;28,0]	27,0[24,0;30,0]	0,849
ДГБ (час/день), Me[Q1;Q3]	12,0[10,0;15,0]	14,0[10,0;16,0]	12,5[9,0;15,0]	0,680
ИГБ (балл ВАШ), Me[Q1;Q3]	4,0[4,0;5,0]	4,0[3,0;5,0]	4,0[4,0;5,0]	0,567
НПТ (балл), Me[Q1;Q3]	56,0[52,0;61,0]	56,0[53,0;58,0]	57,0[53,0;59,5]	0,815
Прием анальгетиков (дн/мес), Me[Q1;Q3]	12,0[10,0;14,0]	12,0[11,0;14,0]	12,5[9,5;14,0]	0,981
Прием анальгетиков (доз/день), Me[Q1;Q3]	1,4[1,0;2,1]	1,5[1,3;2,1]	1,5[1,0;2,6]	0,397
Наличие ДПМ (чел), n (%)	29 (69)	29 (67)	32 (80)	0,388
БПМ (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;4,0] n=29	4,0[3,0;5,0] n=29	3,5[2,5;4,5] n=32	0,450
Тревога (балл), Me[Q1;Q3]	37,5[32,0;43,0]	38,0[32,0;43,0]	35,0[26,0;41,0]	0,221
Депрессия (балл), Me[Q1;Q3]	17,5[13,0;20,0]	17,0[13,0;22,0]	17,0[11,5;22,5]	0,841
ПИ (балл), Me[Q1;Q3]	9,0[8,0;12,0]	10,0[8,0;11,0]	10,0[8,0;13,0]	0,862

## Продолжение Таблицы 21

Параметр	Группа 1 N=42	Группа 2 N=43	Группа 3 N=40	р 1-2-3
К1 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,5;3,0]	0,623
К2 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	1,0[0,0;2,0]	0,155
К3 (балл), Me[Q1;Q3]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	0,794
К4 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,5;2,5]	0,486
К5 (балл), Me[Q1;Q3]	1,5[1,0;2,0]	1,0[1,0;3,0]	1,0[0,0;3,0]	0,716
К7 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,5;2,0]	0,812
Распространенная боль (чел), n (%)	16 (38)	19 (44)	17 (43)	0,842
Региональная боль (чел), n (%)	13 (31)	11 (26)	18 (45)	0,157
БИ при распространенной боли (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;5,5] n=16	4,0[3,0;4,0] n=19	4,0[3,0;5,0] n=17	0,656
БИ при региональной боли (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0] n=13	2,0[2,0;2,0] n=11	1,5[1,0;2,0] n=18	0,209
Возраст дебюта ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	32,0[29,0;35,0]	34,0[30,0;36,0]	31,5[29,5;34,5]	0,246
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.				

## 3.3.2 Результаты монотерапии колекальциферолом

У исследуемых пациенток с ХГБН, получавших монотерапию колекальциферолом (группа 1), уровень 25(OH)D повысился на фоне лечения,  $p(\chi^2r)_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 22). Так, содержание кальцидиола в группе 1 на первом визите (до начала лечения) составляло 21,1[13,7;25,1] нг/мл, а на втором (через месяц лечения) увеличилось до 31,8[26,5;37,7] нг/мл,  $p(W)_{1-2} < 0,001$ . На третьем визите (через четыре месяца лечения) уровень 25(OH)D был равен 32,5[28,5;36,3] нг/мл и не изменился по сравнению с предыдущим значением параметра (но был выше исходного),  $p(W)_{2-3} = 0,453$ ,  $p(W)_{1-3} < 0,001$ . Причем на втором и третьем визитах содержание кальцидиола в группе 1 было  $>30,0$  нг/мл [21].

Таблица 22 – Уровень 25(OH)D 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
25(OH)D (нг/мл), Me[Q1;Q3]	21,1[13,7;25,1]	31,8[26,5;37,7]	32,5[28,5;36,3]	<0,001*	<0,001*	0,453	<0,001*
Примечание: * – достоверное изменение.							

Таким образом, через месяц лечения, как и через четыре, у пациенток группы монотерапии колекальциферолом уровень VD соответствовал норме. Прием женщинами терапевтической дозы препарата сопровождался повышением уровня 25(OH)D, а прием профилактической дозы – поддержанием нормального содержания VD.

**Параметры ГБ, индекс НГТ, параметры приема анальгетиков.** На фоне лечения витамином у пациенток уменьшились ЧГБ и ДГБ, оба  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 23) [21]. Причем частота и длительность цефалгии снижались у пациенток от визита к визиту: как на втором против первого, так и на третьем против второго (и первого), где все изменения имели высокий уровень статистической значимости, все  $p(W) \leq 0,001$ .

Таблица 23 – Параметры цефалгии в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Визит 1 n=42 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=39 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=30 Me[Q1;Q3]	P 1-2-3	P 1-2	P 2-3	P 1-3
ЧГБ, дн/мес	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	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*
ИГБ, балл ВАШ	4,0[4,0;5,0]	4,2[3,7;4,5]	4,2[3,6;4,6]	0,466	0,547	0,476	0,337
Примечание: * – достоверное изменение.							

ЧГБ до лечения составляла 26,0[23,0;30,0] дн/мес, через месяц терапии уменьшилась до 22,0[17,0;25,0] дн/мес, через четыре месяца – до 19,0[16,0;23,0] дн/мес. За четыре месяца терапии медиана ЧГБ снизилась на 27%: с 26,0 дн/мес до 19,0 дн/мес. ДГБ на первом визите была равна 12,0[10,0;15,0] ч/день, на втором уменьшилась до 11,3[10,0;12,8] ч/день и на третьем до 10,8[9,5;12,4] ч/день. За четыре месяца лечения медиана ДГБ снизилась на 10%: с 12,0 ч/день до 10,8 ч/день. При этом снижение ДГБ было в 1,7 раза менее существенно по сравнению с ЧГБ: на 10% против 27% соответственно.

В отличие от частоты и длительности цефалгии, ИГБ у этих пациенток не изменилась на фоне лечения,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} > 0,05$  (Таблица 23) [21]. В частности, значение ИГБ на первом визите составляло 4,0[4,0;5,0] балла, на втором – 4,2[3,7;4,5] балла, на третьем – 4,2[3,6;4,6] балла, все  $p(W) > 0,05$  (Таблица 23).

В группе 1 на фоне терапии у пациенток повысилось качество жизни, а также снизилась частота приема анальгетиков, оба  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 24) [21]. Как и уменьшение ЧГБ и ДГБ, изменения индекса НГТ и частоты приема анальгетиков наблюдались от визита к визиту, оба  $p(W)_{1-2} < 0,05$ , оба  $p(W)_{2-3} < 0,05$ , оба  $p(W)_{2-3} < 0,05$ . Так, индекс НГТ до лечения был равен 56,0[52,0;61,0] баллов, через месяц терапии уменьшился до 56,0[52,0;59,0] баллов и через

четыре месяца до 54,0[51,0;59,0] баллов,  $p(W)_{1-2}=0,001$ ,  $p(W)_{2-3}=0,004$ ,  $p(W)_{1-3}=0,001$ . Частота приема анальгетиков на первом визите составляла 12,0[10,0;14,0] дн/мес, на втором снизилась до 11,0[9,0;12,0] дн/мес и на третьем до 10,0[8,0;11,0] дн/мес,  $p(W)_{1-2}<0,001$ ,  $p(W)_{2-3}=0,017$ ,  $p(W)_{1-3}=0,001$ .

Количество доз обезболивающих препаратов, используемых пациентками в день с ГБ, в группе 1 не изменилось на фоне лечения,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}>0,05$  (Таблица 24). Так, объем принимаемых анальгетиков до начала лечения был равен 1,4[1,0;2,1] доз/день, через месяц терапии – 1,4[1,1;1,8] доз/день, через четыре месяца – 1,4[1,1;1,9] доз/день, все  $p(W)>0,05$  (Таблица 24).

Таблица 24 – Индекс НГТ и параметры приема анальгетиков в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Визит 1 n=42 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=39 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=30 Me[Q1;Q3]	Р 1-2-3	Р 1-2	Р 2-3	Р 1-3
НГТ, балл	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	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*
Прием анальгетиков, доз/день	1,4[1,0;2,1]	1,4[1,1;1,8]	1,4[1,1;1,9]	0,347	0,235	0,697	0,137
Примечание: * – достоверное изменение.							

Таким образом, на фоне лечения витамином у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D одновременно снизились ЧГБ, ДГБ, индекс НГТ и частота приема анальгетиков для купирования приступов цефалгии. ИГБ и объем используемых анальгетиков не изменились на фоне данного лечения [21].

**Параметры перикраниальных мышц.** Количество пациенток с ДПМ в группе 1 до лечения составляло 69%, через месяц терапии – 67%, через четыре – 67% (Таблица 25).

Таблица 25 – Параметры перикраниальных мышц 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
Наличие ДПМ (чел), n (%)	29 (69)	26 (67)	20 (67)	0,050*	0,248	0,480	0,134
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*
Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, * – достоверное изменение.							

Оценка динамики встречаемость ДПМ по тесту Кохрена (то есть у женщин, прошедших

измерение трижды) показала, что значение параметра в группе 1 уменьшилось на фоне лечения: с 80% на первом визите до 73% на втором и до 67% на третьем,  $p(Q)_{1-2-3}=0,050$  (Таблица 26).

Таблица 26 – Динамика встречаемости ДПМ в группе монотерапии колекальциферолом (тест Q-Кохрена)

Параметр	Визит 1 N=30	Визит 2 N=30	Визит 3 N=30	p 1-2-3
Наличие ДПМ (чел), n (%)	24 (80)	22 (73)	20 (67)	0,050*
Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, * – достоверное изменение.				

Однако при оценке изменений встречаемости ДПМ по тесту МакНемара не было обнаружено достоверной динамики,  $p(\chi^2)_{1-2}=0,248$ ,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,480$ ,  $p(\chi^2)_{1-3}=0,134$ . То есть наблюдался конфликт между результатами тестов Кохрена и МакНемара. Результаты метода Q-Кохрена не позволяли отрицать изменение значения параметра. Однако это изменение было небольшим: на третьем визите против первого количество женщин с ДПМ снизилось на 4 человека из 30, или же на 13% (с 80% до 67%). Кроме того, значение p-value при тесте Q-Кохрена был пограничным: 0,050. Данная комбинация результатов была расценена как несущественное изменение встречаемости ДПМ на фоне лечения.

Выраженность БПМ в группе 1 снизилась на фоне лечения,  $p(\chi^2r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 25). При этом наблюдалось изменение значения параметра в ранние сроки лечения: балл БПМ уменьшился на втором визите против первого, а на третьем против второго не изменился (но был ниже, чем на первом),  $p(W)_{1-2}<0,05$ ,  $p(W)_{2-3}>0,05$ ,  $p(W)_{1-3}<0,05$ . Так, БПМ на первом визите составляла 4,0[3,0;4,0] балла, а на втором уменьшилось до 3,0[2,0;4,0] баллов,  $p(W)_{1-2}=0,001$ . На третьем визите значение параметра составляло 3,0[2,0;4,0] балла и не изменилось по сравнению с предыдущим (но было меньше исходного),  $p(W)_{2-3}=0,173$ ,  $p(W)_{1-3}=0,003$ .

Таким образом, на фоне монотерапии колекальциферолом у пациенток с ХГБН распространенность ДПМ не изменилась, однако отмечалось снижение балла БПМ.

**Психометрические параметры.** Уровень тревоги в группе монотерапии колекальциферолом не изменился на фоне лечения,  $p(\chi^2r)_{1-2-3}>0,05$  (Таблица 27). Так, выраженность тревоги на первом визите была равна 37,5[32,0;43,0] баллов, на втором – 37,0[33,0;40,0] баллов, на третьем – 37,0[33,0;40,0] баллов, все  $p(W)>0,05$  (Таблица 27). При этом тяжесть депрессии уменьшились на фоне лечения,  $p(\chi^2r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 27). Значение параметра снижалось от визита к визиту, все  $p(W)<0,05$ . В частности, уровень депрессии в группе 1 до лечения составлял 17,5[13,0;20,0] баллов, через месяц – 16,0[13,0;17,0] баллов,



через четыре – 13,5[12,0;16,0] баллов,  $p(W)_{1-2} < 0,001$ ,  $p(W)_{2-3} = 0,021$ ,  $p(W)_{1-3} < 0,001$ .

Таблица 27 – Психометрические параметры в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Визит 1 n=42 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=39 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=30 Me[Q1;Q3]	Р 1-2-3	Р 1-2	Р 2-3	Р 1-3
Тревога, балл	37,5[32,0;43,0]	37,0[33,0;40,0]	37,0[33,0;40,0]	0,413	0,266	0,559	0,453
Депрессия, балл	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*
Примечание: * – достоверное изменение.							

Таким образом, у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D монотерапия колекальциферолом не оказала влияния на уровень тревоги, однако сопровождалась снижением выраженности депрессии.

**Параметры качества сна.** Оцениваемые параметры качества сна у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D имели разную чувствительность к монотерапии колекальциферолом.

Общий балл ПИ и выраженность нарушений по компонентам К1 (*Субъективное качество сна*), К2 (*Латентность сна*) и К7 (*Нарушение дневного функционирования*) не изменились на фоне лечения, все  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} > 0,05$  (Таблица 28).

Таблица 28 – Параметры качества сна в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Визит 1 n=42 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=39 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=30 Me[Q1;Q3]	Р 1-2-3	Р 1-2	Р 2-3	Р 1-3
ПИ, балл	9,0[8,0;12,0]	9,0[7,0;10,0]	9,0[7,0;10,0]	0,117	0,004*	0,328	0,058
К1, балл	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	1,5[1,0;2,0]	0,244	0,287	0,187	0,136
К2, балл	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	0,646	0,394	0,374	0,820
К3, балл	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	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*
К5, балл	1,5[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[2,0;2,0]	<0,001*	0,610	0,001*	0,003*
К7, балл	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	0,276	0,327	0,142	0,177
Примечания: К1 – <i>Субъективное качество сна</i> , К2 – <i>Латентность сна</i> , К3 – <i>Длительность сна</i> , К4 – <i>Эффективность сна</i> , К5 – <i>Нарушение качества сна</i> , К7 – <i>Нарушение дневного функционирования</i> , * – достоверное изменение.							

Индекс качества сна на первом визите был равен 9,0[8,0;12,0] баллов, на втором – 9,0[7,0;10,0] баллов, на третьем – 9,0[7,0;10,0] баллов. При этом на втором визите против

первого общий балл ПИ уменьшился,  $p(W)_{1-2}=0,004$ , а на третьем визите против второго не изменился,  $p(W)_{2-3}=0,328$ . Тем не менее, за четыре месяца лечения снижение индекса качества сна не достигло уровня статистической значимости,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}=0,117$ ,  $p(W)_{1-3}=0,058$ .

Выраженность нарушений по компонентам К1, К2 и К7 не менялась ни на втором визите против первого, ни на третьем против второго или первого, все  $p(W)>0,05$  (Таблица 28). Значение компонента К1 на первом визите было равно 2,0[1,0;2,0] балла, на втором – 2,0[1,0;2,0] балла, на третьем – 1,5[1,0;2,0] балла; значение К2 – 2,0[1,0;3,0] балла на первом визите и по 2,0[1,0;2,0] балла на втором и третьем визитах; значение К7 – по 2,0[1,0;2,0] балла на всех лечебных визитах.

В то же время выраженность нарушений по компонентам К3 (*Длительность сна*), К4 (*Эффективность сна*) и К5 (*Нарушение качества сна*) изменилась на фоне лечения витамином, все  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 28).

По параметрам *Длительность сна* и *Эффективность сна* наблюдалось улучшение: значения К3 и К4 снизились в результате терапии. Значение К3 уменьшилось только в ранние сроки лечения: до начала терапии было равно 1,0[1,0;2,0] балл, через месяц снизилось до 1,0[0,0;1,0] балла,  $p(W)_{1-2}=0,001$ , через четыре составило 1,0[0,0;1,0] балл и не изменилось по сравнению с предыдущим значением (но было ниже исходного),  $p(W)_{2-3}=0,225$ ,  $p(W)_{1-3}=0,005$ . Значение К4 снижалось от визита к визиту: на первом было равно 2,0[1,0;2,0] балла, на втором – 1,0[1,0;2,0] балл, на третьем – 1,0[0,0;1,0] балл,  $p(W)_{1-2}<0,001$ ,  $p(W)_{2-3}=0,005$ ,  $p(W)_{1-3}=0,001$ .

По параметру *Нарушение качества сна* на фоне лечения отмечалось ухудшение: выраженность нарушений по компоненту К5 повысилась. Данная динамика наблюдалась отсрочено: балл К5 не изменился на втором визите против первого, но на третьем против второго (и первого) повысился,  $p(W)_{1-2}>0,05$ ,  $p(W)_{2-3}<0,05$ ,  $p(W)_{1-3}<0,05$ . В частности, значение К5 на первом визите было равно 1,5[1,0;2,0] балла; на втором визите не изменилось, составив 2,0[1,0;2,0] балла,  $p(W)_{1-2}=0,610$ . На третьем визите значение К5 выросло по сравнению с предыдущим (и исходным), составив 2,0[1,0;2,0] балла,  $p(W)_{2-3}=0,001$ ,  $p(W)_{1-3}=0,003$ .

Таким образом, у пациенток с ХГБН и гиповитаминозом на фоне монотерапии колекальциферолом повысились длительность и эффективность сна. При этом также увеличилась выраженность *Нарушений качества сна*. Другие характеристики сна на фоне монотерапии колекальциферолом не изменились.

**Параметры боли другой локализации.** У женщин с распространенной болью на фоне лечения уменьшилось количество зон боли,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 29). Данное улучшение отмечалось в ранние сроки лечения:  $p(W)_{1-2}<0,05$ ,  $p(W)_{2-3}>0,05$ ,  $p(W)_{1-3}<0,05$ . Так, у этих пациенток БИ на первом визите был равен 4,0[3,0;5,5] балла, а на втором уменьшился до 2,0[2,0;2,5] баллов,  $p(W)_{1-2}=0,002$ . На третьем визите БИ составлял 2,0[2,0;2,0] балла и не

отличался от предыдущего значения (но был ниже исходного),  $p(W)_{2-3}=0,180$ ,  $p(W)_{1-3}=0,043$ .

Таблица 29 – Параметры боли другой локализации у пациенток с исходной распространенной болью 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
БИ (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*
Всего с РБ (чел), n (%)	16 (35)	3 (8)	0 (0)	-	0,003*	-	-

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, РБ – распространенная боль, \* – достоверное изменение, «-» – анализ недоступен.

При этом на втором и третьем визитах у женщин с исходной распространенной болью медиана БИ составляла <3 баллов. Кроме того, на третьем визите в группе 1 не было ни одной пациентки со значением БИ  $\geq 3$  балла: у всех женщин с исходной распространенной болью, у которых боль другой локализации сохранялась, БИ был равен 1 балл или 2 балла. То есть на фоне лечения наблюдалась трансформация распространенной боли в региональную. Это отображалось снижением частоты встречаемости распространенной боли. Так, в группе 1 количество пациенток с БИ  $\geq 3$  балла на первом визите составляло 38%, а на втором уменьшилось до 8%,  $p(\chi^2)_{1-2}=0,003$  (Таблица 29). На третьем визите встречаемость распространенной боли была равна 0%.

У женщин с региональной болью количество ее зон не изменилось на фоне лечения,  $p(\chi^2r)_{1-2-3}>0,05$  (Таблица 30). БИ у этих женщин на первом визите был равен 4,0[3,0;5,5] балла, на втором – 2,0[2,0;2,5] балла, на третьем – 2,0[2,0;2,0] балла, все  $p(W)>0,05$  (Таблица 30). Встречаемость исходной региональной боли также не изменилась,  $p(Q)_{1-2-3}>0,05$  (Таблица 30). В частности, до лечения в группе 1 региональная боль наблюдалась у 31% пациенток. Через месяц лечения, как и через четыре, боль сохранялась практически у всех этих женщин: на втором визите их доля в группе составляла 31%, на третьем – 27%, все  $p(\chi^2)>0,05$  (Таблица 30).

Таблица 30 – Параметры боли другой локализации у пациенток с исходной региональной болью 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
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0] n=13	2,0[1,0;2,0] n=12	1,0 [1,0;2,0] n=8	0,779	0,593	0,593	0,593
Всего с болью (чел), n (%)	13 (31)	12 (31)	8 (27)	0,819	1,000	0,617	1,000

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

Таким образом, в группе 1 на фоне лечения уменьшилась встречаемость распространенной боли (и количество ее зон). Региональная боль оказалась нечувствительной к лечению витамином.

Подводя итоги анализа проведенной монотерапии колекальциферолом у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D, можно обобщить полученные результаты. У данных пациенток прием терапевтической дозы препарата сопровождался повышением содержания 25(ОН)D до уровня нормы VD, а прием профилактической дозы – поддержанием этого уровня. На фоне этого лечения у пациенток снизились ЧГБ, ДГБ, индекс НИТ, частота приема анальгетиков и балл БПМ. Кроме того, данная терапия сопровождалась уменьшением выраженности депрессии, повышением длительности и эффективности сна, снижением встречаемости распространенной боли (и количества ее зон). При этом отмечался рост *Нарушений качества сна* (К5).

### 3.3.3 Результаты монотерапии amitriptилином

У пациенток с ХГБН и гиповитаминозом D, получавших монотерапию amitriptилином (группа 2), содержание кальцидиолола не изменилось фоне лечения,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} > 0,05$  (Таблица 31). Так, уровень 25(ОН)D в группе 2 на первом визите был равен 22,4[14,0;26,3] нг/мл, на втором – 20,2[15,5;26,6] нг/мл, на третьем – 23,0[18,9;27,3] нг/мл, все  $p(W) > 0,05$  (Таблица 31) [21].

Таблица 31 – Уровень 25(ОН)D в группе монотерапии amitriptилином

Параметр	Визит 1 n=43	Визит 2 n=37	Визит 3 n=26	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
25(ОН)D (нг/мл), Me[Q1;Q3]	22,4[14,0;26,3]	20,2[15,5;26,6]	23,0[18,9;27,3]	0,857	0,958	0,209	0,131

Таким образом, у пациенток группы монотерапии amitriptилином в ходе всего исследования сохранялся гиповитаминоз.

**Параметры ГБ, индекс НИТ, параметры приема анальгетиков.** На фоне лечения у пациенток группы 2 снизились значения всех параметров ГБ, индекс НИТ, а также значения обоих параметров приема анальгетиков, все  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 32) [21]. Значения каждой из этих характеристик ХГБН уменьшались у пациенток от визита к визиту, где все изменения имели высокий уровень достоверности, все  $p(W) < 0,001$ .

ЧГБ составляла в начале исследования 26,0[24,0;28,0] дн/мес, через месяц терапии снизилась до 18,0[16,0;22,0] дн/мес, через четыре – до 12,0[10,0;14,0] дн/мес. ДГБ в группе монотерапии amitriptилином на первом визите была равна 14,0[10,0;16,0] ч/день, на втором уменьшилась до 11,1[8,0;12,2] ч/день, на третьем – до 9,5[7,9;10,8] ч/день. ИГБ у этих

пациенток до лечения составляла 4,0[3,0;5,0] балла, через месяц терапии снизилась до 3,6[3,0;4,1] баллов, через четыре – до 3,1[2,8;3,7] баллов (Таблица 32).

Таблица 32 – Параметры цефалгии, индекс НІТ и параметры приема анальгетиков в группе монотерапии amitриптилином

Параметр	Визит 1 n=43 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=37 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=26 Me[Q1;Q3]	Р 1-2-3	Р 1-2	Р 2-3	Р 1-3
ЧГБ, дн/мес	26,0[24,0;28,0]	18,0[16,0;22,0]	12,0[10,0;14,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ДГБ, ч/день	14,0[10,0;16,0]	11,1[8,0;12,2]	9,5[7,9;10,8]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ИГБ, балл ВАШ	4,0[3,0;5,0]	3,6[3,0;4,1]	3,1[2,8;3,7]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
НІТ, балл	56,0[53,0;58,0]	53,0[51,0;58,0]	50,0[48,0;55,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Прием анальгетиков, дн/мес	12,0[11,0;14,0]	9,0[8,0;10,0]	7,0[5,0;8,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Прием анальгетиков, доз/день	1,5[1,3;2,1]	1,5[1,2;1,8]	1,2[1,0;1,3]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Примечание: * – достоверное изменение.							

Индекс НІТ составлял в начале исследования 56,0[53,0;58,0] баллов, через месяц лечения снизился до 53,0[51,0;58,0] баллов, через четыре – до 50,0[48,0;55,0] баллов. Частота приема анальгетиков на первом визите была равна 12,0[11,0;14,0] дн/мес, на втором снизилась до 9,0[8,0;10,0] дн/мес, на третьем – до 7,0[5,0;8,0] дн/мес. Объем принимаемых анальгетиков на первом визите составлял 1,5[1,3;2,1] доз/день, на втором снизился до 1,5[1,2;1,8] доз/день, на третьем – до 1,2[1,0;1,3] доз/день (Таблица 32).

**Параметры перикраниальных мышц.** У пациенток группы 2 на фоне лечения снизились значения обоих параметров перикраниальных мышц, оба  $p_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 33).

Таблица 33 – Параметры перикраниальных мышц в группе монотерапии amitриптилином

Параметр	Визит 1 N=43	Визит 2 N=37	Визит 3 N=26	Р 1-2-3	Р 1-2	Р 2-3	Р 1-3
Наличие ДПМ (чел), n (%)	29 (67)	24 (65)	10 (38)	<0,001*	0,480	0,023*	0,013*
БПМ (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;5,0] n=29	4,0[3,0;5,0] n=24	3,0[2,0;4,0] n=10	0,011*	0,802	0,028*	0,028*
Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, * – достоверное изменение.							

Встречаемость ДПМ и балл БПМ уменьшились отсрочено, оба  $p_{1-2} > 0,05$ , оба  $p_{2-3} < 0,05$ , оба  $p_{1-3} < 0,05$ . Так, доля пациенток с ДПМ в группе 2 до лечения составляла 67%, через месяц –

фактически столько же, 65%,  $p(\chi^2)_{1-2}=0,480$ . Через четыре месяца значение параметра уменьшилось против предыдущего (и исходного), составив 38%,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,023$ ,  $p(\chi^2)_{1-3}=0,013$  [21]. БПМ на первом визите была равна 4,0[3,0;5,0] балла и на втором не изменилась, составив 4,0[3,0;5,0] балла,  $p(W)_{1-2}=0,802$ . На третьем визите БПМ снизилась по сравнению с предыдущим (и исходным) значением, составив 3,0[2,0;4,0] балла,  $p(W)_{2-3}=0,028$ ,  $p(W)_{1-3}=0,028$ .

**Психометрические параметры.** На фоне монотерапии amitriptилином у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D снизилась выраженность обоих оцениваемых эмоциональных нарушений, оба  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 34).

Таблица 34 – Психометрические параметры в группе монотерапии amitriptилином

Параметр	Визит 1 n=43 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=37 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=26 Me[Q1;Q3]	p 1-2-3	p 1-2	p 2-3	p 1-3
Тревога, балл	38,0[32,0;43,0]	33,0[30,0;37,0]	30,0[29,0;33,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Депрессия, балл	17,0[13,0;22,0]	17,0[13,0;20,0]	14,0[12,0;16,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*

Примечание: \* – достоверное изменение.

Уровень тревоги и депрессии уменьшилась у пациенток от визита к визиту, все  $p(W)<0,05$ . Так, выраженность тревоги до лечения составляла 38,0[32,0;43,0] баллов, через месяц снизилась до 33,0[30,0;37,0] баллов, через четыре – до 30,0[29,0;33,0] баллов, все  $p(W)<0,001$ . Тяжесть депрессии на первом визите была равна 17,0[13,0;22,0] баллов, на втором снизилась до 17,0[13,0;20,0] баллов, на третьем – до 14,0[12,0;16,0] баллов, все  $p(W)<0,001$ .

**Параметры качества сна.** У пациенток группы 2 на фоне лечения уменьшилась выраженность всех нарушений качества сна, все  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 35).

Общий балл ПИ снижался на фоне лечения от визита к визиту, все  $p(W)<0,05$ . Так, значение параметра уменьшилось с 10,0[8,0;11,0] баллов на первом визите до 6,0[5,0;7,0] баллов на втором и до 4,0[3,0;5,0] баллов на третьем, все  $p(W)<0,001$ . К завершению наблюдения качество сна у пациенток группы 2 характеризовалось как хорошее.

Это сопровождалось уменьшением значений каждого из компонентов ПИ.

Выраженность нарушений по всем компонентам, кроме К7, снижалась от визита к визиту, все  $p(W)<0,05$ . В частности, значение К1 (*Субъективное качество сна*) уменьшилось с 2,0[1,0;3,0] баллов на первом визите до 1,0[1,0;2,0] балла на втором и до 1,0[0,0;1,0] балла на третьем, все  $p(W)\leq 0,001$ ; К2 (*Латентность сна*) – с 2,0[1,0;3,0] баллов до 1,0[0,0;1,0] балла и до 0,0[0,0;1,0] баллов соответственно,  $p(W)_{1-2}<0,001$ ,  $p(W)_{2-3}=0,018$ ,  $p(W)_{1-3}<0,001$ . Значение К3 (*Длительность сна*) до лечения было равно 1,0[1,0;2,0] балла, а через месяц терапии и через

четыре – по 1,0[0,0;1,0] балл; при этом снижение балла К3 от визита к визиту было достоверным,  $p(W)_{1-2}<0,001$ ,  $p(W)_{2-3}=0,028$ ,  $p(W)_{1-3}=0,001$ . Значение К4 (*Эффективность сна*) уменьшилось с 2,0[1,0;3,0] баллов на первом визите до 1,0[1,0;1,0] балла на втором и до 0,0[0,0;1,0] баллов на третьем, все  $p(W)<0,001$ ; значение К5 (*Нарушение качества сна*) – с 1,0[1,0;3,0] балла до 1,0[0,0;1,0] балла и до 0,0[0,0;1,0] баллов соответственно,  $p(W)_{1-2}<0,001$ ,  $p(W)_{2-3}=0,008$ ,  $p(W)_{1-3}=0,001$ .

Таблица 35 – Параметры качества сна в группе монотерапии amitriptilinem

Параметр	Визит 1 n=43 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=37 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=26 Me[Q1;Q3]	p 1-2-3	p 1-2	p 2-3	p 1-3
ПИ, балл	10,0[8,0;11,0]	6,0[5,0;7,0]	4,0[3,0;5,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
К1, балл	2,0[1,0;3,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,001*	<0,001*
К2, балл	2,0[1,0;3,0]	1,0[0,0;1,0]	0,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,018*	<0,001*
К3, балл	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,028*	0,001*
К4, балл	2,0[1,0;3,0]	1,0[1,0;1,0]	0,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,001*	<0,001*
К5, балл	1,0[1,0;3,0]	1,0[0,0;1,0]	0,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,008*	0,001*
К7, балл	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	<0,001*	0,397	<0,001*	0,002*

Примечания: К1 – Субъективное качество сна, К2 – Латентность сна, К3 – Длительность сна, К4 – Эффективность сна, К5 – Нарушение качества сна, К7 – Нарушение дневного функционирования, \* – достоверное изменение.

Балл К7 (*Нарушение дневного функционирования*) уменьшился отсрочено,  $p(W)_{1-2}>0,05$ ,  $p(W)_{2-3}<0,05$ ,  $p(W)_{1-3}>0,05$ . Так, значение К7 до лечения было равно 2,0[1,0;2,0] балла; через месяц терапии составляло также 2,0[1,0;2,0] балла и не изменилось,  $p(W)_{1-2}=0,397$ . Через четыре месяца значение параметра уменьшилось по сравнению с предыдущим и исходным, составив 1,0[1,0;2,0] балл,  $p(W)_{2-3}<0,001$ ,  $p(W)_{1-3}=0,002$ .

**Параметры боли другой локализации.** У женщин с распространенной болью на фоне лечения amitriptilinem балл БИ снизился, что сопровождалось уменьшением встречаемости распространенной боли, оба  $p_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 36).

БИ и частота встречаемости распространенной боли снизились отсрочено, оба  $p_{1-2}>0,05$ , оба  $p_{2-3}<0,05$ , оба  $p_{1-3}<0,05$ . В частности, у женщин с распространенной болью значение БИ на первом визите было равно 4,0[3,0;4,0] балла и на втором визите не изменилось, составив 4,0[3,0;5,0] балла,  $p(W)_{1-2}=0,345$ . На третьем визите БИ уменьшился по сравнению с предыдущим (и исходным) значением, составив 3,0[3,0;4,0] балла,  $p(W)_{2-3}=0,043$ ,  $p(W)_{1-3}=0,043$ . При этом у всех пациенток, у которых боль сохранялась, значения БИ были  $\geq 3$  балла.

Таблица 36 – Параметры боли другой локализации у пациенток с исходной распространенной болью в группе монотерапии amitriptилином

Параметр	Визит 1 N=43	Визит 2 N=37	Визит 3 N=26	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;4,0] n=19	4,0[3,0;5,0] n=15	3,0[3,0;4,0] n=5	0,012*	0,345	0,043*	0,043*
Всего с РБ (чел), n (%)	19 (44)	14 (38)	4 (15)	0,002*	0,248	0,041*	0,013*

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, РБ – распространенная боль, \* – достоверное изменение.

Доля пациенток с распространенной болью в группе 2 на первом визите была равна 44% и на втором визите не изменилась, составив 38%,  $p(\chi^2)_{1-2}=0,248$ . На третьем визите доля пациенток с БИ  $\geq 3$  балла снизилась по сравнению с предыдущим и исходным значениями параметра, составив 15%,  $p(\chi^2)_{1-2}=0,041$ ,  $p(\chi^2)_{1-3}=0,013$  (Таблица 36).

У женщин региональной болью балл БИ снизился на фоне монотерапии amitriptилином,  $p(\chi^2)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 37). В частности, у этих пациенток БИ был равен на первом визите 2,0[2,0;2,0] балла, на втором – 2,0[1,0;2,0] баллов, на третьем – 1,0[1,0;1,0] балл. При этом на втором визите против первого значение параметра не изменилось,  $p(W)_{1-2}=0,686$ . На третьем визите количество этих пациенток с болью было ниже позволяющего рассчитывать критерий Вилкоксона. Тем не менее, критерий Фридмана показал достоверное снижение балла БИ у этих пациенток за четыре месяца терапии,  $p(\chi^2)_{1-2-3}=0,018$ .

Таблица 37 – Параметры боли другой локализации у пациенток с исходной региональной болью в группе монотерапии amitriptилином

Параметр	Визит 1 N=43	Визит 2 N=37	Визит 3 N=26	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[2,0;2,0] n=11	2,0[1,0;2,0] n=10	1,0[1,0;1,0] n=4	0,018*	0,686	-	-
Всего с болью (чел), n (%)	11 (26)	10 (27)	4 (15)	0,007*	1,000	0,074	0,074

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, \* – достоверное изменение, «-» – анализ невозможен.

Кроме того, у женщин с региональной болью отмечалось ее купирование. Так, количество пациенток с региональной болью в группе 2 на первом было равно 26%. На втором визите в группе 2 доля этих женщин с сохранявшейся болью составляла 27%, на третьем визите – 15%. Изменение значений параметра по критерию МакНемара не было достоверным. Однако на третьем визите против второго (и первого) отмечалась тенденция снижения значений параметра,  $p(\chi^2)_{1-2}=1,000$ ,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,074$ ,  $p(\chi^2)_{1-3}=0,074$ . Одновременно его высоко достоверное



изменение показал тест Q-Кохрена,  $p(Q)_{1-2-3}=0,007$  (Таблица 38). Кроме того, за четыре месяца региональная боль была купирована у половины женщин, у которых она наблюдалась исходно: у 5 из 9 человек. Данная комбинация результатов была расценена как существенное снижение значения параметра на фоне лечения.

Таблица 38 – Динамика купирования региональной боли в группе монотерапии амитриптилином (метод Q-критерий Кохрена)

Параметр	Визит 1 N=26	Визит 2 N=26	Визит 3 N=26	p 1-2-3
Всего с болью (чел), n (%)	9 (35)	9 (35)	4 (15)	0,007*
Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, * – достоверное изменение.				

Таким образом, в группе 2 на фоне лечения встречаемость распространенной и региональной боли (и количество зон боли у этих пациенток) снизилась.

Резюмируя итоги проведенной монотерапии амитриптилином у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D, можно объединить полученные результаты. У данных пациенток недостаточность витамина сохранялась на протяжении всего исследования. Монотерапия амитриптилином у этих пациенток сопровождалась снижением значений всех оцениваемых характеристик ХГБН и коморбидных нарушений.

### 3.3.4 Результаты комбинированной терапии

У исследуемых пациенток с ХГБН, получавших комбинированную терапию (группа 3), уровень 25(OH)D повысился на фоне лечения,  $p(\chi^2_{\Gamma})_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 39). Так, у женщин группы 3 содержание кальцидиола вставляло на первом визите 22,5[19,4;24,7] нг/мл. Через месяц лечения, включавшего прием терапевтической дозы колекальциферола, уровень 25(OH)D у этих пациенток повысился до 32,8[28,7;36,0] нг/мл,  $p(W)_{1-2}<0,001$ . Еще через три месяца терапии, включавшей прием профилактической дозы VD, содержание 25(OH)D в группе 3 составляло 32,3[29,0;37,0] нг/мл и не изменилось по сравнению с предыдущим значением (но было выше исходного),  $p(W)_{2-3}=0,458$ ,  $p(W)_{1-3}<0,001$ . Причем на втором и третьем визитах медиана уровня 25(OH)D была >30,0 нг/мл [21].

Таким образом, у пациенток, получавших комбинированную терапию, содержание кальцидиола через месяц лечения и через четыре соответствовало норме VD. Прием женщинами терапевтической дозы колекальциферола сопровождался повышением уровня

25(OH)D, а прием профилактической дозы – поддержанием нормы VD.

Таблица 39 – Уровень 25(OH)D в группе комбинированной терапии

Параметр	Визит 1 n=40	Визит 2 n=39	Визит 3 n=33	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
25(OH)D (нг/мл), Me[Q1;Q3]	22,5[19,4;24,7]	32,8[28,7;36,0]	32,3[29,0;37,0]	<0,001*	<0,001*	0,458	<0,001*
Примечание: * – достоверное изменение.							

**Параметры ГБ, индекс НГТ, параметры приема анальгетиков.** У женщин с ХГБН и гиповитаминозом D на фоне комбинированной терапии снизились значения всех количественных параметров цефалгии, индекс НГТ, частота и объем приема анальгетиков, используемых пациентками для купирования ГБ, все  $p(\chi^2r)_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 40) [21]. Значения каждой из этих характеристик уменьшались от визита к визиту с высоким уровнем достоверности изменений, все  $p(W) \leq 0,001$ .

Таблица 40 – Параметры цефалгии в группе комбинированной терапии

Параметр	Визит 1 n=40 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=39 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=33 Me[Q1;Q3]	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
ЧГБ, дн/мес	27,0[24,0;30,0]	17,0[13,0;19,0]	9,0[7,0;13,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ДГБ, ч/день	12,5[9,0;15,0]	9,5[7,9;11,7]	8,9[5,9;9,8]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ИГБ, балл ВАШ	4,0[4,0;5,0]	3,5[3,0;4,0]	3,1[2,6;3,6]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
НГТ, балл	57,0[53,0;59,5]	52,0[50,0;54,0]	47,0[45,0;51,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Прием анальгетиков, дн/мес	12,5[9,5;14,0]	8,0[7,0;9,0]	5,0[3,0;7,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Прием анальгетиков, доз/день	1,5[1,0;2,6]	1,4[1,0;1,8]	1,3[1,1;1,5]	<0,001*	<0,001*	0,001*	0,001*
Примечание: * – достоверное изменение.							

ЧГБ составляла на первом визите 27,0[24,0;30,0] дн/мес, на втором снизилась до 17,0[13,0;19,0] дн/мес, на третьем – до 9,0[7,0;13,0] дн/мес. ДГБ была равна до лечения 12,5[9,0;15,0] ч/день, через месяц снизилась до 9,5[7,9;11,7] ч/день, через четыре – до 8,9[5,9;9,8] ч/день. Интенсивность цефалгии составляла на первом визите 4,0[4,0;5,0] балла, на втором снизилась до 3,5[3,0;4,0] баллов, на третьем – до 3,1[2,6;3,6] балла (Таблица 40).

Индекс НГТ у данных пациенток снизился с 57,0[53,0;59,5] баллов на первом визите до 52,0[50,0;54,0] баллов на втором и до 47,0[45,0;51,0] баллов на третьем. Частота приема

анальгетиков составляла на первом визите 12,5[9,5;14,0] дн/мес, на втором снизилась до 8,0[7,0;9,0] дн/мес, на третьем – до 5,0[3,0;7,0] дн/мес. Объем принимаемых препаратов до начала терапии был равен 1,5[1,0;2,6] дозы обезболивающего в день с ГБ, через месяц терапии – 1,4[1,0;1,8] дозы, а через четыре месяца – 1,3[1,1;1,5] дозы.

**Параметры перикраниальных мышц.** У пациенток с ХГБН ассоциированной с гиповитаминозом на фоне комбинированной терапии наблюдалось снижение как частоты встречаемости ДПМ, так и балла БПМ, оба  $p_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 41).

Таблица 41 – Параметры перикраниальных мышц в группе комбинированной терапии

Параметр	Визит 1 N=40	Визит 2 N=39	Визит 3 N=33	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
Наличие ДПМ (чел), n (%)	32 (80)	27 (69)	13 (39)	<0,001*	0,134	0,004*	0,001*
БПМ (балл), Me[Q1;Q3]	3,5[2,5;4,5] n=32	3,0[2,0;4,0] n=27	3,0[2,0;3,0] n=13	<0,001*	0,004*	0,012*	0,003*

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

Распространенность ДМП уменьшилась только отсрочено,  $p(\chi^2)_{1-2} > 0,05$ ,  $p(\chi^2)_{2-3} < 0,05$ ,  $p(\chi^2)_{1-3} < 0,05$ . Так, количество женщин с ДПМ в группе 3 на первом визите составляло 80%, на втором визите не изменилось, составив 69%,  $p(\chi^2)_{1-2} = 0,134$ . На третьем визите значение параметра снизилась по сравнению с предыдущим (и исходным), составив 39%,  $p(\chi^2)_{2-3} = 0,004$ ,  $p(\chi^2)_{1-3} = 0,001$  (Таблица 41) [21]. БПМ уменьшалась от визита к визиту: составляла на первом 3,5[2,5;4,5] балла, на втором – 3,0[2,0;4,0] балла, на третьем – 3,0[2,0;3,0] балла,  $p(W)_{1-2} = 0,004$ ,  $p(W)_{2-3} = 0,012$ ,  $p(W)_{1-3} = 0,003$  (Таблица 41).

**Психометрические параметры.** На фоне лечения у пациенток группы 2 выраженность тревоги и депрессии снизилась, оба  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 42).

Таблица 42 – Психометрические параметры в группе комбинированной терапии

Параметр	Визит 1 n=40 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=39 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=33 Me[Q1;Q3]	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
Тревога, балл	35,0[26,0;41,0]	30,0[24,0;36,0]	28,0[22,0;33,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Депрессия, балл	17,0[11,5;22,5]	13,0[11,0;17,0]	11,0[9,0;13,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*

Примечание: \* – достоверное изменение.

Значения обоих психометрических параметров уменьшались от визита к визиту, все

$p(W) < 0,05$ . Уровень тревоги уменьшился с 35,0[26,0;41,0] баллов на первом визите до 30,0[24,0;36,0] баллов на втором и до 28,0[22,0;33,0] баллов на третьем, все  $p(W) < 0,001$ ; тяжесть депрессии – с 17,0[11,5;22,5] баллов до 13,0[11,0;17,0] баллов и до 11,0[9,0;13,0] баллов соответственно, все  $p(W) < 0,001$  (Таблица 42).

**Параметры качества сна.** У пациенток с ХГБН и гиповитаминозом D комбинированная терапия сопровождалась снижением выраженности нарушений по всем параметрам качества сна, все  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 43).

Таблица 43 – Параметры качества сна в группе комбинированной терапии

Параметр	Визит 1 n=40 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=39 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=33 Me[Q1;Q3]	P 1-2-3	P 1-2	P 2-3	P 1-3
ПИ, балл	10,0[8,0;11,0]	6,0[5,0;7,0]	4,0[3,0;5,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K1, балл	2,0[1,5;3,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,001*	<0,001*
K2, балл	1,0[0,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	0,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,001*	0,005*	<0,001*
K3, балл	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	0,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,012*	<0,001*
K4, балл	2,0[1,5;2,5]	1,0[1,0;1,0]	0,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
K5, балл	1,0[0,0;3,0]	1,0[0,0;1,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,463	0,001*
K7, балл	2,0[1,5;2,0]	2,0[2,0;2,0]	1,0[1,0;1,0]	<0,001*	0,745	<0,001*	0,001*

Примечания: K1 – Субъективное качество сна, K2 – Латентность сна, K3 – Длительность сна, K4 – Эффективность сна, K5 – Нарушение качества сна, K7 – Нарушение дневного функционирования, \* – достоверное изменение.

Значения компонентов K1 (*Субъективное качество сна*), K2 (*Латентность сна*), K3 (*Длительность сна*) и K4 (*Эффективность сна*) снижались от визита к визиту, все  $p(W) < 0,05$ . Так, значение K1 уменьшилось с 2,0[1,5;3,0] баллов на первом визите до 1,0[1,0;2,0] баллов на втором и до 1,0[0,0;1,0] баллов на третьем, все  $p(W) \leq 0,001$ ; значение K2 – с 1,0[0,0;2,0] балла до 1,0[0,0;1,0] балла и до 0,0[0,0;1,0] баллов,  $p(W)_{1-2} = 0,001$ ,  $p(W)_{2-3} = 0,005$ ,  $p(W)_{1-3} < 0,001$ ; значение K3 – с 1,0[1,0;2,0] балла до 1,0[0,0;1,0] балла и до 0,0[0,0;1,0] баллов,  $p(W)_{1-2} < 0,001$ ,  $p(W)_{2-3} = 0,005$ ,  $p(W)_{1-3} < 0,001$ ; значение компонента K4 – с 2,0[1,5;2,5] баллов до 1,0[1,0;1,0] балла и до 0,0[0,0;1,0] баллов соответственно, все  $p(W) < 0,001$ .

По компоненту K5 (*Нарушение качества сна*) снижение наблюдалось в ранний период лечения,  $p(W)_{1-2} < 0,05$ ,  $p(W)_{2-3} > 0,05$ ,  $p(W)_{1-3} < 0,05$ . Так, значение K5 составляло на первом визите 1,0[0,0;3,0] балл, на втором уменьшилось до 1,0[0,0;1,0] балла,  $p(W)_{1-2} < 0,001$ . На третьем визите значение параметра составляло по-прежнему 1,0[0,0;1,0] балл и не изменилось по сравнению с предыдущим (но было ниже исходного),  $p(W)_{2-3} = 0,463$ ,  $p(W)_{1-3} = 0,001$ .

По компоненту К7 (*Нарушение дневного функционирования*) напротив, уменьшение нарушений было отсроченным,  $p(W)_{1-2}>0,05$ ,  $p(W)_{2-3}<0,05$ ,  $p(W)_{1-3}<0,05$ . В частности, значение К7 на первом визите было равно 2,0[1,5;2,0] балла и на втором визите не изменилось, составив 2,0[2,0;2,0] балла,  $p(W)_{1-2}=0,745$ . На третьем визите значение К7 снизилось по сравнению с предыдущим (и исходным) до 1,0[1,0;1,0] балла,  $p(W)_{2-3}<0,001$ ,  $p(W)_{1-3}=0,001$ .

**Параметры боли другой локализации.** У женщин с распространенной болью на фоне комбинированной терапии снизилось количество зон телесных ощущений,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 44). Данная динамика отмечалась в ранние сроки лечения,  $p(W)_{1-2}<0,05$ . В частности, БИ у пациенток с распространенной болью на первом визите был равен 4,0[3,0;5,0] балла, а на втором уменьшился до 2,0[2,0;3,0] баллов,  $p(W)_{1-2}=0,012$ . Через четыре месяца лечения БИ у этих пациенток составлял 1,5[1,0;2,0] балла. При этом оценить достоверность его снижения на третьем визите против второго было невозможно (на третьем визите  $n<5$ ). Тем не менее, на третьем визите в группе 3 у всех женщин с распространенной болью, у которых она сохранялась, балл БИ советовал региональной боли: ни у одной пациентки не было значений БИ  $\geq 3$  балла. Кроме того, тест Фридмана указывал на достоверное снижение значения параметра за четыре месяца лечения,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}=0,022$ .

Таблица 44 – Параметры боли другой локализации у пациенток с исходной распространенной болью в группе комбинированной терапии

Параметр	Визит 1 N=40	Визит 2 N=39	Визит 3 N=33	p 1-2-3	p 1-2	p 2-3	p 1-3
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;5,0] n=17	2,0[2,0;3,0] n=8	1,5[1,0;2,0] n=4	0,022*	0,012*	-	-
Всего с РБ (чел), n (%)	17 (43)	3 (8)	0 (0)	-	0,001*	-	-
Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, РБ – распространенная боль, * – достоверное изменение, «-» – анализ невозможен.							

Изменения БИ у женщин с распространенной болью сопровождалось снижением ее частоты встречаемости в ранние сроки лечения,  $p(\chi^2)_{1-2}<0,05$ . Так, до начала лечения распространенная боль отмечалась 43% пациенток группы 3 (Таблица 44). Через месяц в группе 3 доля пациенток с БИ  $\geq 3$  балла уменьшилась до 8%,  $p(\chi^2)_{1-2}=0,001$ . Через четыре месяца встречаемость распространенной боли была равна 0%.

У женщин с исходной региональной болью БИ также снизился,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 45). Данная динамика была отсроченной,  $p(W)_{1-2}>0,05$ ,  $p(W)_{2-3}<0,05$ ,  $p(W)_{1-3}<0,05$ . В частности, у женщин с региональной болью БИ на первом визите был равен 2,0[2,0;2,0] балла и на втором не изменился, составив 1,5[1,0;2,0] балла,  $p(W)_{1-2}=0,361$ . На третьем визите БИ уменьшился по

сравнению с предыдущим (и исходным) значением, составив 2,0[1,0;2,0] балла,  $p(W)_{2-3}=0,028$ ,  $p(W)_{1-3}=0,043$ .

Таблица 45 – Параметры боли другой локализации у пациенток с исходной региональной болью в группе комбинированной терапии

Параметр	Визит 1 N=40	Визит 2 N=39	Визит 3 N=33	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	1,5[1,0;2,0] n=11	2,0[1,0;2,0] n=10	1,0[1,0;1,0] n=7	0,006*	0,361	0,028*	0,043*
Всего с болью (чел), n (%)	18 (45)	15 (38)	7 (21)	0,002*	0,480	0,041*	0,023*

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

Кроме того, на фоне комбинированной терапии лечения у пациенток с региональной болью наблюдалось ее купирование,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 45). Аналогично снижению БИ эта динамика также была отсроченной,  $p(\chi^2)_{1-3}>0,05$ ,  $p(\chi^2)_{2-3}<0,05$ ,  $p(\chi^2)_{1-3}<0,05$ . Так, количество пациенток с исходной региональной болью в группе 3 до лечения было равно 45%. Через месяц лечения в группе 3 доля этих пациенток с болью не изменилась, составив 38%,  $p(\chi^2)_{1-2}=0,480$ , а через четыре месяца – снизилась по сравнению с предыдущим (и исходным) значением, составив 21%,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,041$ ,  $p(\chi^2)_{1-3}=0,023$  (Таблица 45).

Таким образом, в группе 3 на фоне лечения встречаемость распространенной и региональной боли (и количество зон боли у этих пациенток) снизилась.

Подводя итоги анализа проведенной комбинированной терапии у пациенток с ХГБН и гиповитаминозом D, можно обобщить полученные результаты. Прием женщинами терапевтической дозы колекальциферола сопровождался повышением у них содержания 25(OH)D до уровня нормы VD, а прием профилактической дозы – поддержанием этого уровня. На фоне комбинированной терапии у пациенток снизились значения всех оцениваемых параметров.

### 3.4 Сравнение результатов дифференцированной терапии ХГБН

На фоне лечения уровень 25(OH)D повысился у пациенток, получавших колекальциферол (группы 1 и 3), и не изменился у женщин, его не получавших (группа 2). Через месяц лечения (на втором визите), как и через четыре (на третьем визите), уровень 25(OH)D в группах 1 и 3 был сравнимым и 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 46) [21].

Таблица 46 – Уровень 25(ОН)D в группах дифференцированной терапии

Параметр- номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
25(ОН)D-1, нг/мл	42	21,1[13,7;25,1]	43	22,4[14,0;26,3]	40	22,5[19,4;24,7]	0,561	0,817	0,378
25(ОН)D-2, нг/мл	39	31,8[26,5;37,7]	37	20,2[15,5;26,6]	39	32,8[28,7;36,0]	<0,001*	<0,001*	0,633
25(ОН)D-3, нг/мл	30	32,5[28,5;36,3]	26	23,0[18,9;27,3]	33	32,3[29,0;37,0]	<0,001*	<0,001*	0,822

Примечание: \* – достоверное отличие.

**Параметры ГБ, индекс НГТ, параметры приема анальгетиков.** Частота цефалгии снижалась от визита к визиту во всех группах дифференцированной терапии. На втором и третьем визитах ЧГБ в группе комбинированной терапии оказалась наименьшей, в группе монотерапии amitriptylinom – средней в данном ряду, в группе монотерапии colecalciferolom – наибольшей, все  $p(U) < 0,017$  (Таблица 47).

Таблица 47 – ЧГБ в группах дифференцированной терапии

Параметр- номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
ЧГБ-1, дн/мес	42	26,0[23,0;30,0]	43	26,0[24,0;28,0]	40	27,0[24,0;30,0]	0,976	0,596	0,668
ЧГБ-2, дн/мес	39	22,0[17,0;25,0]	37	18,0[16,0;22,0]	39	17,0[13,0;19,0]	0,013*	0,008*	<0,001*
ЧГБ-3, дн/мес	30	19,0[16,0;23,0]	26	12,0[10,0;14,0]	33	9,0[7,0;13,0]	<0,001*	0,005*	<0,001*

Примечание: \* – достоверное отличие.

Как и ЧГБ, ДГБ снижалась в каждой из групп 1, 2 и 3 от визита к визиту. При этом итоги межгруппового сравнения по ДГБ были близки к таковым по ЧГБ. Так, в группе 3 ДГБ была наименьшей, в группе 2 – средней в данном ряду, в группе 1 – наибольшей. Тем не менее, на втором и третьем визитах ДГБ отличалась только в группах имевших наименьшее и наибольшее значения параметра (группах 3 и 1), оба  $p(U)_{1-3} < 0,001$ . В других парах сравнения (в группах 1 и 2, в группах 2 и 3) отличия ДГБ не были статистически значимы, оба  $p(U)_{1-2} > 0,017$ , оба  $p(U)_{2-3} > 0,017$  (Таблица 48) [21].

ИГБ снизилась у женщин, получавших amitriptylin (группы 2 и 3), и не изменилась у пациенток, его не получавших (группа 1). На втором и третьем визитах ИГБ в группах 2 и 3 была меньше, чем группе 1, оба  $p(U)_{1-2} < 0,017$ , оба  $p(U)_{1-3} < 0,017$ ; в группах 2 и 3 значение

параметра не отличалось, оба  $p(U)_{2-3} > 0,017$  (Таблица 49) [21].

Таблица 48 – ДГБ в группах дифференцированной терапии

Параметр- номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
ДГБ-1, ч/день	42	12,0[10,0;15,0]	43	14,0[10,0;16,0]	40	12,5[9,0;15,0]	0,704	0,396	0,608
ДГБ-2, ч/день	39	11,3[10,0;12,8]	37	11,1[8,0;12,2]	39	9,5[7,9;11,7]	0,130	0,206	0,001*
ДГБ-3, ч/день	30	10,8[9,5;12,4]	26	9,5[7,9;10,8]	33	8,9[5,9;9,8]	0,026	0,061	<0,001*

Примечание: \* – достоверное отличие.

Таблица 49 – ИГБ в группах дифференцированной терапии

Параметр- номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p 1-2	p 2-3	p 1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
ИГБ-1, балл ВАШ	42	4,0[4,0;5,0]	43	4,0[3,0;5,0]	40	4,0[4,0;5,0]	0,428	0,352	0,923
ИГБ-2, балл ВАШ	39	4,2[3,7;4,5]	37	3,6[3,0;4,1]	39	3,5[3,0;4,0]	0,004*	0,528	<0,001*
ИГБ-3, балл ВАШ	30	4,2[3,6;4,6]	26	3,1[2,8;3,7]	33	3,1[2,6;3,6]	<0,001*	0,779	<0,001*

Примечание: \* – достоверное отличие.

Индекс НИТ снижался во всех группах дифференцированной терапии от визита к визиту. На втором и третьем визитах, как и ЧГБ и ДГБ, балл НИТ в группе 3 оказался наименьшим, в группе 2 – средним в данном ряду, в группе 1 – наибольшим (Таблица 50). Однако на втором визите различия были достоверными только в группах с наибольшим и наименьшим значением параметра (в группах 3 и 1),  $p(U)_{1-3}=0,001$ ,  $p(U)_{1-2}=0,229$ ,  $p(U)_{2-3}=0,060$ . При этом на третьем визите балл НИТ отличался статистически значимо во всех группах дифференцированной терапии, все  $p(U) < 0,017$  (Таблица 50), полностью повторяя итоги сравнения ЧГБ [21].

Частота приема анальгетиков также уменьшалась в группах 1, 2 и 3 от визита к визиту. На втором и третьем визитах итоги межгруппового сравнения по данному параметру полностью совпадали с таковыми по ЧГБ. Так, частота использования обезболивающих препаратов в группе 3 оказалась наименьшей, в группе 2 – средней в данном ряду, в группе 1 – наибольшей, где все отличия были достоверными, все  $p(U) < 0,017$  (Таблица 51) [21].

Объем принимаемых анальгетиков для купирования ГБ снизился у пациенток, принимавших amitriptyline (в группах 2 и 3), и не изменился у женщин, получавших только



колекальциферол (группа 1). Тем не менее, значения параметра в группах 1, 2 и 3 не отличались ни на втором визите, ни на третьем, все  $p(U) > 0,017$  (Таблица 52).

Таблица 50 – Индекс НИТ в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
НИТ-1, балл	42	56,0[52,0;61,0]	43	56,0[53,0;58,0]	40	57,0[53,0;59,5]	0,646	0,528	0,967
НИТ-2, балл	39	56,0[52,0;59,0]	37	53,0[51,0;58,0]	39	52,0[50,0;54,0]	0,229	0,060	0,001*
НИТ-3, балл	30	54,0[51,0;59,0]	26	50,0[48,0;55,0]	33	47,0[45,0;51,0]	0,011*	0,002*	<0,001*

Примечание: \* – достоверное отличие.

Таблица 51 – Частота приема анальгетиков в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
Прием анальгетиков-1, дн/мес	42	12,0[10,0;14,0]	43	12,0[11,0;14,0]	40	12,5[9,5;14,0]	0,969	0,853	0,894
Прием анальгетиков-2, дн/мес	39	11,0[9,0;12,0]	37	9,0[8,0;10,0]	39	8,0[7,0;9,0]	<0,001*	0,006*	<0,001*
Прием анальгетиков-3, дн/мес	30	10,0[8,0;11,0]	26	7,0[5,0;8,0]	33	5,0[3,0;7,0]	<0,001*	0,014*	<0,001*

Примечание: \* – достоверное отличие.

Таблица 52 – Объем приема анальгетиков в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
Прием анальгетиков-1, доз/день	42	1,4[1,0;2,1]	43	1,5[1,3;2,1]	40	1,5[1,0;2,6]	0,253	0,824	0,242
Прием анальгетиков-2, доз/день	39	1,4[1,1;1,8]	37	1,5[1,2;1,8]	39	1,4[1,0;1,8]	0,584	0,672	0,882
Прием анальгетиков-3, доз/день	30	1,4[1,1;1,9]	26	1,2[1,0;1,3]	33	1,3[1,1;1,5]	0,062	0,233	0,225

Таким образом, комбинированная терапия по сравнению с монотерапией amitriptилином через месяц имела преимущество по снижению ЧГБ и частоты приема анальгетиков, а через четыре месяца – и по уменьшению влияния ГБ на качество жизни пациенток. Монотерапия колекальциферолом уступала монотерапии amitriptилином: через месяц – по ЧГБ, ИГБ, частоте приема анальгетиков, а через четыре месяца – и по снижению влияния цефалгии.

Монотерапия колекальциферолом по сравнению с комбинированным лечением через месяц и через четыре была менее эффективной по снижению всех параметров цефалгии, индекса влияния ГБ и частоты приема анальгетиков.

**Параметры перикраниальных мышц.** Встречаемость ДПМ снизилась у пациенток, получавших amitriptyline (в группах 2 и 3), и не изменилась у женщин, его не получавших (в группе 1). Тем не менее, в группах 1, 2 и 3 значения параметра не отличались достоверно ни через месяц лечения, ни через четыре, все  $p(\chi^2) > 0,017$  (Таблица 53) [21].

Таблица 53 – Наличие ДПМ в группах дифференцированной терапии

Параметр- номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)			
Наличие ДПМ-1, чел	42	29 (69)	43	29 (67)	40	32 (80)	0,874	0,195	0,256
Наличие ДПМ-2, чел	39	26 (67)	37	24 (65)	39	27 (69)	0,869	0,686	0,808
Наличие ДПМ-3, чел	30	20 (67)	26	10 (38)	33	13 (39)	0,035	0,942	0,030

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

Балл БПМ снижался на фоне монотерапии витамином только в ранние сроки лечения, монотерапии amitriptyline – только отсрочено, комбинированного лечения – от визита к визиту. По итогам лечения отличие наблюдалось только на втором визите при сравнении пациенток получавших витамин (группы 1 и 3) с женщинами его не получавшими (группа 2). Так, в группах 1 и 3 балл БПМ оказался ниже, чем в группе 2,  $p(U)_{1-2} = 0,014$ ,  $p(U)_{2-3} = 0,002$ . Во всех других случаях сравнения значения параметра не отличались, все  $p(U) > 0,017$  (Таблица 54).

Таблица 54 – Выраженность БПМ в группах дифференцированной терапии

Параметр- номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p 1-2	p 2-3	p 1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
БПМ-1, балл	29	4,0[3,0;4,0]	29	4,0[3,0;5,0]	32	3,5[2,5;4,5]	0,527	0,208	0,601
БПМ-2, балл	28	3,0[2,0;4,0]	24	4,0[3,0;5,0]	27	3,0[2,0;4,0]	0,014*	0,002*	0,463
БПМ-3, балл	20	3,0[2,0;4,0]	10	3,0[2,0;4,0]	13	3,0[2,0;3,0]	0,588	0,232	0,501

Примечание: \* – достоверное отличие.

Таким образом, по параметрам перикраниальных мышц результаты дифференцированной

терапии имели только одно отличие: монотерапия витамином и комбинированное лечение сопровождались более ранним снижением балла БПМ, чем стандартное лечение.

**Психометрические параметры.** Выраженность тревоги снизилась у пациенток, получавших amitriptilin (группы 2 и 3), и не изменилась у женщин, его не получавших (группа 1). При этом на втором и третьем визитах балл тревоги в группах 2 и 3 не отличался, оба  $p(U)_{2-3} > 0,017$ , и был ниже, чем в группе 1, оба  $p(U)_{1-2} < 0,017$ , оба  $p(U)_{1-3} < 0,017$  (Таблица 55).

Таблица 55 – Выраженность тревоги в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
Тревога-1, балл	42	37,5[32,0;43,0]	43	38,0[32,0;43,0]	40	35,0[26,0;41,0]	0,913	0,152	0,116
Тревога-2, балл	39	37,0[33,0;40,0]	37	33,0[30,0;37,0]	39	30,0[24,0;36,0]	0,001*	0,325	<0,001*
Тревога-3, балл	30	37,0[33,0;40,0]	26	30,0[29,0;33,0]	33	28,0[22,0;33,0]	<0,001*	0,277	<0,001*

Примечание: \* – достоверное отличие.

Выраженность депрессии снижалась во всех группах дифференцированной терапии от визита к визиту. Тем не менее, на втором визите балл депрессии в группах 1, 2 и 3 был сопоставим, все  $p(U) > 0,017$ . На третьем визите выраженность депрессии в группе 3 оказалась ниже, чем в группах 1 и 2,  $p(U)_{1-3} < 0,017$ ,  $p(U)_{2-3} < 0,017$ ; в группах 1 и 2 значение параметра не отличалось,  $p(U)_{1-2} > 0,017$  (Таблица 56).

Таблица 56 – Выраженность депрессии в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
Депрессия-1, балл	42	17,5[13,0;20,0]	43	17,0[13,0;22,0]	40	17,0[11,5;22,5]	0,640	0,602	0,916
Депрессия-2, балл	39	16,0[13,0;17,0]	37	17,0[13,0;20,0]	39	13,0[11,0;17,0]	0,025	0,019	0,544
Депрессия-3, балл	30	13,5[12,0;16,0]	26	14,0[12,0;16,0]	33	11,0[9,0;13,0]	0,826	0,001*	0,005*

Примечание: \* – достоверное отличие.

Таким образом, комбинированное и стандартное лечение по психометрическим параметрам через месяц имели равные результаты, а через четыре месяца комбинированная терапия превосходила стандартную по уменьшению выраженности тревоги. Результаты

монотерапии колекальциферолом против стандартного лечения через месяц и через четыре были хуже по выраженности тревоги. Результаты монотерапии колекальциферолом по сравнению с комбинированным лечением были хуже: через месяц – по выраженности тревоги, а через четыре – и по выраженности депрессии.

**Параметры качества сна.** У женщин, получавших amitriptyline (группы 2 и 3), уменьшилась выраженность всех оцениваемых нарушений сна. При этом по каждому из параметров качества сна (общий балл ПИ и компоненты К) значения в группах 2 и 3 не отличалась ни на втором визите, ни на третьем, все  $p(U) > 0,017$  (Таблица 57).

Таблица 57 – Параметры качества сна в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
ПИ-1, балл	42	9,0[8,0;12,0]	43	9,0[7,0;10,0]	40	9,0[7,0;10,0]	0,555	0,888	0,793
ПИ-2, балл	39	9,0[7,0;10,0]	37	6,0[5,0;7,0]	39	6,0[5,0;7,0]	<0,001*	0,861	<0,001*
ПИ-3, балл	30	9,0[7,0;10,0]	26	4,0[3,0;5,0]	33	4,0[3,0;5,0]	<0,001*	0,898	<0,001*
К(1)-1, балл	42	2,0[1,0;2,0]	43	2,0[1,0;2,0]	40	1,5[1,0;2,0]	0,892	0,406	0,469
К(1)-2, балл	39	2,0[1,0;2,0]	37	1,0[1,0;2,0]	39	1,0[1,0;2,0]	0,003*	0,975	0,001*
К(1)-3, балл	30	1,5[1,0;2,0]	26	1,0[0,0;1,0]	33	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,898	<0,001*
К(2)-1, балл	42	2,0[1,0;3,0]	43	2,0[1,0;2,0]	40	2,0[1,0;2,0]	0,948	0,118	0,098
К(2)-2, балл	39	2,0[1,0;2,0]	37	1,0[0,0;1,0]	39	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,733	<0,001*
К(2)-3, балл	30	2,0[1,0;2,0]	26	0,0[0,0;1,0]	33	0,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,814	<0,001*
К(3)-1, балл	42	1,0[1,0;2,0]	43	1,0[0,0;1,0]	40	1,0[0,0;1,0]	0,878	0,680	0,558
К(3)-2, балл	39	1,0[0,0;1,0]	37	1,0[0,0;1,0]	39	1,0[0,0;1,0]	0,959	0,918	0,882
К(3)-3, балл	30	1,0[0,0;1,0]	26	1,0[0,0;1,0]	33	0,0[0,0;1,0]	0,619	0,377	0,377
К(4)-1, балл	42	2,0[1,0;2,0]	43	1,0[1,0;2,0]	40	1,0[0,0;1,0]	0,878	0,449	0,242
К(4)-2, балл	39	1,0[1,0;2,0]	37	1,0[1,0;1,0]	39	1,0[1,0;1,0]	0,014*	0,634	0,016*
К(4)-3, балл	30	1,0[0,0;1,0]	26	0,0[0,0;1,0]	33	0,0[0,0;1,0]	0,015*	0,944	0,010*
К(5)-1, балл	42	1,5[1,0;2,0]	43	2,0[1,0;2,0]	40	2,0[2,0;2,0]	0,498	0,505	0,945
К(5)-2, балл	39	2,0[1,0;2,0]	37	1,0[0,0;1,0]	39	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,642	<0,001*
К(5)-3, балл	30	2,0[2,0;2,0]	26	0,0[0,0;1,0]	33	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,248	<0,001*
К(7)-1, балл	42	2,0[1,0;2,0]	43	2,0[1,0;2,0]	40	2,0[1,0;2,0]	0,750	0,768	0,570

Продолжение Таблицы 57

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
К(7)-2, балл	39	2,0[1,0;2,0]	37	2,0[1,0;2,0]	39	2,0[2,0;2,0]	0,476	0,804	0,339
К(7)-3, балл	30	2,0[1,0;2,0]	26	1,0[1,0;2,0]	33	1,0[1,0;1,0]	0,055	0,722	0,019

Примечания: К1 – Субъективное качество сна, К2 – Латентность сна, К3 – Длительность сна, К4 – Эффективность сна, К5 – Нарушение качества сна, К7 – Нарушение дневного функционирования, \* – достоверное отличие.

У женщин, получавших только колекальциферол (группа 1), общий балл ПИ, компонент К1 (*Субъективное качество сна*), К2 (*Латентность сна*) и К7 (*Нарушение дневного функционирования*) не изменились на фоне лечения. Выраженность нарушений по К3 (*Длительность сна*) и К4 (*Эффективность сна*) уменьшилась, а по К5 (*Нарушений качества сна*) – увеличилась. Результаты терапии в группе 1 оказались хуже, чем в группах 2 и 3 по общему баллу ПИ и его компонентам К1, К2, К4 и К5. Так, на втором и третьем визитах выраженность нарушений по этим параметрам в группе 1 была достоверно больше, чем в группах 2 и 3, все  $p(U)_{1-2} < 0,017$ , все  $p(U)_{1-3} < 0,017$  (Таблица 57). По компонентам К3 и К7 на втором и третьем визитах результаты в группе 1 были сопоставимыми с результатами в группах 2 и 3, все  $p(U)_{1-2} > 0,017$ , все  $p(U)_{1-3} > 0,017$  (Таблица 57).

Здесь также можно отметить, что рост *Нарушений качества сна* (К5), наблюдавшийся отсрочено при монотерапии витамином, при комбинированном лечении был нивелирован добавлением amitriptилина. Так, на третьем визите против второго в группе 1 балл К5 вырос, в группе 2 – снизился; при этом в группе 3 в этот период лечения балл К5 не изменился.

Таким образом, комбинированная и стандартная терапия, как через месяц, так и через четыре, имели равные результаты по снижению выраженности всех оцениваемых нарушений сна. По сравнению с этими видами лечения монотерапия витамином, как через месяц, так и через четыре, оказалась хуже по большинству параметров качества сна: общему баллу ПИ, компонентам К1, К2, К4 и К5.

**Параметры боли другой локализации.** У пациенток с исходной распространенной болью, получавших VD (группы 1 и 3), БИ снижался в ранние сроки лечения, а у пациенток не получавших VD (группа 2) – отсрочено. На втором визите БИ в группах 1 и 3 оказался ниже, чем группе 2,  $p(U)_{1-2} < 0,017$ ,  $p(U)_{2-3} < 0,017$ ; в группах 1 и 3 значения параметра не отличались,  $p(U)_{1-3} > 0,017$  (Таблица 58). На третьем визите балл БИ в группах 1, 2 и 3 был сравнимым, все  $p(U) > 0,017$ . Однако количество этих пациенток с болью на третьем визите было крайне малым (в группах 1 и 2 по 5 человек, в группе 3 – 4 человека). При этом БИ в группах 1 и 3

соответствовал региональной боли, а в группе 2 – распространенной (Таблица 58).

Таблица 58 – БИ у пациенток с исходной распространенной болью в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
БИ-1, балл	16	4,0[3,0;5,5]	19	4,0[3,0;4,0]	17	4,0[3,0;5,0]	0,422	0,510	0,901
БИ-2, балл	12	2,0[2,0;2,5]	15	4,0[3,0;5,0]	8	2,0[2,0;3,0]	<0,001*	0,004*	0,521
БИ-3, балл	5	2,0[2,0;2,0]	5	3,0[3,0;4,0]	4	1,5[1,0;2,0]	0,032	0,032	0,556

Примечание: \* – достоверное отличие.

Как и балл БИ у пациенток с распространенной болью, встречаемость этой боли у пациенток, получавших VD (группы 1 и 3), снижалась в ранние сроки терапии, а у женщин, не получавших VD (группа 2), – отсрочено. На втором визите встречаемость распространенной боли в группах 1 и 3 была ниже, чем в группе 2,  $p(\chi^2)_{1-2} < 0,017$ ,  $p(\chi^2)_{2-3} < 0,017$ ; в группах 1 и 3 значения параметра не отличались,  $p(\chi^2)_{1-3} > 0,017$  (Таблица 59). На третьем визите встречаемость распространенной боли в группах 1 и 3 была равна 0%, а в группе 2 – 15%, что не позволяло проводить сравнение в группах 1, 2 и 3.

Таблица 59 – Наличие распространенной боли в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)			
Наличие РБ-1, чел	42	16 (35)	43	19 (44)	40	17 (43)	0,568	0,877	0,684
Наличие РБ-2, чел	39	3 (8)	37	14 (38)	39	3 (8)	0,004*	0,004*	1,000
Наличие РБ-3, чел	30	0 (0)	26	4 (15)	33	0 (0)	-	-	-

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, РБ – распространенная боль, \* – достоверное отличие, «-» – анализ невозможен.

Таким образом, по параметрам распространенной боли результаты комбинированного лечения и монотерапии витамином не отличались. Эти виды лечения по сравнению со стандартной терапией сопровождалась более ранним снижением встречаемости распространенной боли (и количества ее зон).

У пациенток с исходной региональной болью значения параметров боли другой

локализации в группах 2 и 3 снизились, а в группе 1 – не изменились. Тем не менее, у этих женщин балл БИ не отличался ни на втором визите, ни на третьем, все  $p(U) > 0,017$  (Таблица 60). То же касалось количества женщин, у которых на фоне лечения боль сохранялась (Таблица 61).

Таблица 60 – БИ у пациенток с исходной региональной болью в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]	n	Me[Q1;Q3]			
БИ-1, балл	13	2,0[1,0;2,0]	11	2,0[2,0;2,0]	11	1,5[1,0;2,0]	0,608	0,159	0,373
БИ-2, балл	12	2,0[1,0;2,0]	10	2,0[1,0;2,0]	10	2,0[1,0;2,0]	0,674	0,892	0,719
БИ-3, балл	8	1,0 [1,0;2,0]	4	1,0[1,0;1,0]	7	1,0[1,0;1,0]	0,368	0,788	0,463

Таблица 61 – Наличие исходной региональной боли в группах дифференцированной терапии

Параметр-номер визита	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p1-2	p2-3	p1-3
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)			
Наличие боли-1, чел	42	13 (31)	43	11 (26)	40	18 (45)	0,582	0,064	0,190
Наличие боли-2, чел	39	12 (31)	37	10 (27)	39	15 (38)	0,719	0,289	0,475
Наличие боли-3, чел	30	8 (27)	26	4 (15)	33	7 (21)	0,484	0,740	0,833

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

Таким образом, у женщин с региональной болью результаты дифференцированной терапии имели равные результаты по параметрам боли другой локализации.

**Обобщенное сравнение результатов дифференцированной терапии.** 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.

Комбинированная терапия по сравнению со стандартной через месяц способствовала более выраженному снижению ЧГБ и частоты приема анальгетиков; через четыре месяца – более существенному уменьшению ЧГБ и частоты приема анальгетиков, влияния ГБ и выраженности депрессии. Кроме того, комбинированное лечение сопровождалось более ранним снижением БПМ и встречаемости распространенной боли (и количества ее зон).

Результаты монотерапии колекальциферолом против монотерапии amitriptилином

имели преимущество только по БПМ и встречаемости распространенной боли (и количеству ее зон), снижение которых на фоне лечения витамином наблюдалось раньше. По остальным параметрам, имеющим отличия результатов дифференцированной терапии, итоги монотерапии колекальциферолом против монотерапии amitриптилином были хуже: 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 четыре месяца – и по индексу НГТ.

Результаты монотерапии колекальциферолом против комбинированного лечения были хуже: через месяц – по ЧГБ, ДГБ, ИГБ, индексу НГТ, частоте приема анальгетиков, выраженности тревоги, общему баллу ПИ, К1, К2, К4, К5; через четыре месяца – и по выраженности депрессии.

### 3.5 Результаты терапии ХГБН при норме витамина D

Количество пациенток, у которых до начала лечения уровень 25(ОН)D соответствовал норме витамина (группа С), составляло на первом визите 36 человек, на втором – 32 человека, на третьем – 25 человек. В этой группе досрочно завершили исследование 31% (11/36) женщин.

Уровень 25(ОН)D в группе С не менялся на фоне лечения,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} > 0,05$  (Таблица 65). Так, у этих женщин содержание 25(ОН)D составляло на первом визите 32,1[31,0;33,9] нг/мл, на втором – 32,6[27,5;34,9] нг/мл, на третьем – 30,8[26,8;35,9] нг/мл, все  $p(W) > 0,05$  (Таблица 62).

Таблица 62 – Уровень 25(ОН)D в группе нормы витамина

Параметр	Визит 1 n=36	Визит 2 n=32	Визит 3 n=25	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
25(ОН)D (нг/мл), Me[Q1;Q3]	32,1[31,0;33,9]	32,6[27,5;34,9]	30,8[26,8;35,9]	0,135	0,158	0,276	0,122

Таким образом, у данных пациенток на протяжении всего исследования уровень VD соответствовал норме.

**Параметры ГБ, индекс НГТ, параметры приема анальгетиков.** На фоне лечения в группе С уменьшились значения всех параметров ГБ, индекс влияния цефалгии на качество жизни пациенток, а также значения обоих параметров приема анальгетиков, все  $p(\chi^2 r)_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 63). Значение каждой из перечисленных характеристик ХГБН снижалось от визита к визиту с высоким уровнем достоверности изменений, все  $p(W) < 0,001$ .

В группе нормы витамина ЧГБ на первом визите составляла 23,0[22,0;26,0] дн/мес, на втором снизилась до 14,5[12,5;17,0] дн/мес, на третьем – до 10,0[7,0;11,0] дн/мес. ДГБ до



лечения была равна 10,0[8,5;12,0] ч/день, через месяц уменьшилась до 8,2[6,9;9,2] ч/день, через четыре – до 7,2[5,1;8,7] дн/мес. ИГБ снизилась с 4,0[3,0;5,0] баллов на первом визите до 3,7[3,1;4,1] баллов на втором и до 3,0[2,8;3,6] баллов на третьем.

Таблица 63 – Параметры цефалгии в группе нормы витамина

Параметр	Визит 1 n=36 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=32 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=25 Me[Q1;Q3]	Р 1-2-3	Р 1-2	Р 2-3	Р 1-3
ЧГБ, дн/мес	23,0[22,0;26,0]	14,5[12,5;17,0]	10,0[7,0;11,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ДГБ, ч/день	10,0[8,5;12,0]	8,2[6,9;9,2]	7,2[5,1;8,7]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
ИГБ, балл ВАШ	4,0[3,0;5,0]	3,7[3,1;4,1]	3,0[2,8;3,6]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
НГТ, балл	52,5[50,0;56,0]	50,0[49,0;53,5]	48,0[47,0;51,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Прием анальгетиков, дн/мес	11,0[9,0;12,0]	9,0[8,0;10,0]	5,0[4,0;6,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Прием анальгетиков, доз/день	1,4[1,0;2,0]	1,2[1,0;1,5]	1,0[1,0;1,3]	<0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
Примечание: * – достоверное изменение.							

Индекс НГТ на первом визите составлял 52,5[50,0;56,0] балла, на втором снизился до 50,0[49,0;53,5] баллов, на третьем – до 48,0[47,0;51,0] баллов. Частота приема анальгетиков до лечения составляла 11,0[9,0;12,0] дн/мес, через месяц уменьшилась до 9,0[8,0;10,0] дн/мес, через четыре – до 5,0[4,0;6,0] дн/мес. Объем используемых обезболивающих препаратов снизился с 1,4[1,0;2,0] доз/день с на первом визите составлял до 1,2[1,0;1,5] доз/день на втором и до 1,0[1,0;1,3] доз/день на третьем.

**Параметры перикраниальных мышц.** У пациенток группы С на фоне лечения снизились и встречаемость ДПМ, и балл БПМ, оба  $p_{1-2-3} < 0,05$  (Таблица 64).

Таблица 64 – Параметры перикраниальных мышц в группе нормы витамина

Параметр	Визит 1 N=36	Визит 2 N=32	Визит 3 N=25	Р 1-2-3	Р 1-2	Р 2-3	Р 1-3
Наличие ДПМ (чел), n (%)	29/36 (81)	24/32 (75)	10/25 (40)	<0,001*	0,480	0,008*	0,004*
БПМ (балл), Me[Q1;Q3]	3,0[2,0;3,0] n=29	3,0[2,0;3,0] n=24	2,5[2,0;3,0] n=10	0,006*	0,799	0,043*	0,028*
Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, * – достоверное изменение.							

Значения и встречаемости ДПМ, и балла БПМ уменьшились отсрочено, оба  $p_{1-2} > 0,05$ , оба  $p_{2-3} < 0,05$ , оба  $p_{1-3} < 0,05$ . Так, доля пациенток с ДПМ в группе С на первом визите составляла

81% и на втором не изменилась, составив 75%,  $p(\chi^2)_{1-2}=0,480$ . На третьем визите значение параметра снизилось по сравнению с предыдущим (и исходным), составив 40%,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,008$ ,  $p(\chi^2)_{1-3}=0,004$ . Выраженность БПМ на первом и втором визитах составляла по 3,0[2,0;3,0] балла и не отличалась,  $p(W)_{1-2}=0,799$ . На третьем визите значение параметра снизилось по сравнению с предыдущим (и исходным), составив 2,5[2,0;3,0] балла,  $p(W)_{2-3}=0,043$ ,  $p(W)_{1-3}=0,028$ .

**Психометрические параметры.** У женщин с ХГБН и нормой витамина монотерапия амитриптилином сопровождалась снижением обоих оцениваемых эмоциональных нарушений, оба  $p(\chi^2_{r})_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 65).

Таблица 65 – Психометрические параметры в группе нормы витамина

Параметр	Визит 1 n=36 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=32 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=25 Me[Q1;Q3]	p 1-2-3	p 1-2	p 2-3	p 1-3
Тревога, балл	38,0[32,0;43,0]	34,0[28,0;39,0]	32,0[27,0;36,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Депрессия, балл	17,0[11,5;21,0]	15,5[11,0;19,5]	14,0[11,0;15,0]	<0,001*	0,027*	<0,001*	<0,001*

Примечание: \* – достоверное изменение.

Выраженность тревоги и депрессии уменьшалась от визита к визиту, все  $p(W)<0,05$ . Уровень тревоги снизился с 38,0[32,0;43,0] баллов на первом визите до 34,0[28,0;39,0] баллов на втором и до 32,0[27,0;36,0] баллов на третьем, все  $p(W)<0,001$ ; тяжесть депрессии – с 17,0[11,5;21,0] баллов до 15,5[11,0;19,5] баллов и до 14,0[11,0;15,0] баллов соответственно,  $p(W)_{1-2}<0,027$ ,  $p(W)_{2-3}<0,001$ ,  $p(W)_{1-3}<0,001$ .

**Параметры сна.** На фоне лечения у пациенток группы С уменьшилась выраженность всех нарушений сна, все  $p(\chi^2_{r})_{1-2-3}<0,05$  (Таблица 66).

Общий балл ПИ снижался на фоне лечения от визита к визиту, все  $p(W)<0,05$ . При этом качество сна улучшилось существенно: общий балл ПИ снизился с 9,5[7,0;11,0] баллов на первом визите до 6,0[5,0;9,0] баллов на втором и до 4,0[3,0;6,0] баллов на третьем, все  $p(W)<0,001$  (Таблица 66). Через четыре месяца лечения у пациенток группы С качество сна характеризовалось как хорошее.

Выраженность нарушений по компонентам К1 (*Субъективное качество сна*), К2 (*Латентность сна*), К3 (*Длительность сна*) и К4 (*Эффективность сна*) также снижалась от визита к визиту, все  $p(W)<0,05$ . Так, значение К1 уменьшилось с 2,0[1,0;3,0] баллов на первом визите до 1,0[1,0;2,0] балла на втором и до 1,0[0,0;1,0] балла на третьем, все  $p(W)\leq 0,001$ . Значение К2 снизилось с 1,5[1,0;2,0] баллов на первом визите до 1,0[0,0;1,0] балла на втором,  $p(W)_{1-2}<0,001$ . На третьем визите значение К2 составляло столько же, сколько и на втором,

1,0[0,0;1,0] балл; тем не менее, это отображалось снижением нарушений по компоненту на третьем визите против второго (и первого),  $p(W)_{2-3}=0,003$ ,  $p(W)_{1-3}<0,001$ . Значение К3 уменьшилось с 1,0[0,0;1,0] балла на первом визите до 0,5[0,0;1,0] балла на втором и до 0,0[0,0;1,0] балла на третьем,  $p(W)_{1-2}<0,018$ ,  $p(W)_{2-3}=0,043$ ,  $p(W)_{1-3}=0,005$ ; значение К4 – с 1,0[0,5;2,0] балла до 1,0[0,0;2,0] балла и до 1,0[0,0;1,0] балла соответственно,  $p(W)_{1-2}=0,018$ ,  $p(W)_{2-3}=0,012$ ,  $p(W)_{1-3}<0,008$  (Таблица 66).

Таблица 66 – Параметры качества сна в группе нормы витамина

Параметр	Визит 1 n=36 Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=32 Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=25 Me[Q1;Q3]	p 1-2-3	p 1-2	p 2-3	p 1-3
ПИ, балл	9,5[7,0;11,0]	6,0[5,0;9,0]	4,0[3,0;6,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
К1, балл	2,0[1,0;3,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,001*	<0,001*
К2, балл	1,5[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	<0,001*	0,003*	<0,001*
К3, балл	1,0[0,0;1,0]	0,5[0,0;1,0]	0,0[0,0;1,0]	0,001*	0,018*	0,043*	0,005*
К4, балл	1,0[0,5;2,0]	1,0[0,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	<0,001*	0,018*	0,012*	0,008*
К5, балл	2,0[1,0;3,0]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	<0,001*	<0,001*	0,180	0,001*
К7, балл	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;1,0]	<0,001*	0,445	0,001*	0,001*

Примечания: К1 – Субъективное качество сна, К2 – Латентность сна, К3 – Длительность сна, К4 – Эффективность сна, К5 – Нарушение качества сна, К7 – Нарушение дневного функционирования, \* – достоверное изменение.

Снижение расстройств по К5 (*Нарушение качества сна*) наблюдалось только в ранние сроки лечения,  $p(W)_{1-2}<0,05$ ,  $p(W)_{2-3}>0,05$ ,  $p(W)_{1-3}<0,05$ . Так, значение К5 до лечения составляло 2,0[1,0;3,0] балла, а через месяц терапии уменьшилось до 1,0[1,0;2,0] балла,  $p(W)_{1-2}<0,001$ . Через четыре месяца значение К5 было равно 1,0[1,0;2,0] балл и не изменилось по сравнению с предыдущим (но было меньше исходного),  $p(W)_{2-3}=0,180$ ,  $p(W)_{1-3}=0,001$ .

Выраженность нарушений по К7 (*Нарушение дневного функционирования*) наоборот, уменьшилась только отсрочено,  $p(W)_{1-2}>0,05$ ,  $p(W)_{2-3}<0,05$ ,  $p(W)_{1-3}>0,05$ . В частности, значение К7 было равно на первом визите 2,0[1,0;3,0] балла, на втором – 2,0[1,0;2,0] балла,  $p(W)_{1-2}=0,445$ . На третьем визите значение параметра снизилось против предыдущего (и исходного), составив 1,0[1,0;1,0] балл,  $p(W)_{2-3}=0,001$ ,  $p(W)_{1-3}=0,001$ .

**Параметры боли другой локализации.** В группе С на первом визите количество женщин с распространенной болью было крайне малым: 6 пациенток (наличие распространенной боли было ассоциировано с дефицитом VD). На втором визите среди этих женщин боль сохранялась только у 2 пациенток, у которых БИ соответствовал региональной боли (1 балл или 2 балла), и

встречаемость распространенной боли была равна 0%. На третьем визите у всех женщин с исходной распространенной болью БИ был равен 0 баллов. Перечисленное исключало оценку динамики параметров боли другой локализации в данной подгруппе пациенток (Таблица 67).

Таблица 67 – Параметры боли другой локализации у пациенток с распространенной болью в группе нормы витамина

Параметр	Визит 1 N=36	Визит 2 N=32	Визит 3 N=25	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	3,5[3,0;5,0] n=6	2,0[2,0;2,0] n=2	n=0	-	-	-	-
Всего с РБ (чел), n (%)	6 (16)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, РБ – распространенная боль, «-» – анализ недоступен.

Касаемо региональной боли, результаты терапии в группе нормы витамина сообщали неполные данные по изменению БИ. Так, количество пациенток с исходной региональной болью позволяло сравнить у них значения БИ на втором и первом визитах (по критерию Вилкоксона), а также оценить динамику параметра у женщин прошедших его измерение трижды (по критерию Фридмана). В перечисленных случаях достоверных изменений не было обнаружено: БИ у этих пациенток составлял на первом визите 1,5[1,0;2,0] балла, на втором – 2,0[1,0;2,0] балла, на третьем – 1,0[1,0;1,0] балл,  $p(W)_{1-2}=1,000$ ,  $p(\chi^2 r)_{1-2-3}=0,097$  (Таблица 68).

Таблица 68 – Параметры боли другой локализации у пациенток с региональной болью в группе нормы витамина

Параметр	Визит 1 N=36	Визит 2 N=32	Визит 3 N=25	р 1-2-3	р 1-2	р 2-3	р 1-3
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	1,5[1,0;2,0] n=8	2,0[1,0;2,0] n=7	1,0[1,0;1,0] n=3	0,097	1,000	-	-
Всего с болью (чел), n (%)	8 (22)	7 (22)	3 (12)	0,018*	1,000	0,134	0,134

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, \* – достоверное изменение, «-» – анализ недоступен.

Результаты оценки встречаемости исходной региональной боли в группе С оказались противоречивыми: между результатами тестов Кохрена и МакНемара наблюдался конфликт, который было сложно интерпретировать. Так, до лечения количество женщин с региональной болью в группе С составляло 22%. Через месяц терапии боль присутствовала практически у всех этих женщин: их доля в группе С осталась прежней, составив 22%. Через четыре месяца их доля была равна 12% (Таблица 68). При этом критерий Кохрена указывал на достоверное

уменьшение количества пациенток с болью: с 28% на первом и втором визитах до 12% на третьем,  $p(Q)_{1-2-3}=0,018$  (Таблица 69). Однако критерий МакНемара не обнаружил каких-либо изменений значений параметра, все  $p(\chi^2)>0,05$  (Таблица 68).

Таблица 69 – Динамика купирования региональной боли в группе нормы витамина (метод Q-критерий Кохрена)

Параметр	Визит 1 N=25	Визит 2 N=25	Визит 3 N=25	p 1-2-3
Всего с болью (чел), n (%)	7 (28)	7 (28)	3 (12)	0,018*
Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, * – достоверное изменение.				

Таким образом, имеющиеся данные по группе С не позволяли сделать вывод по изменению на фоне лечения характеристик боли другой локализации.

Подводя итоги анализа проведенной терапии у пациенток с ХГБН и нормой VD, можно обобщить полученные результаты. У этих пациенток в ходе всего исследования уровень 25(OH)D соответствовал норме витамина. Лечение таких женщин amitriptилином сопровождалось снижением значений всех параметров ХГБН, уменьшением эмоциональных нарушений и всех расстройств качества сна.

### 3.6 Эффективность терапии и ее предикторы

Для оценки эффективности терапии у каждой пациентки было рассчитано снижение ЧГБ от исходного значения в абсолютной величине (в днях за месяц) и в относительной (в доле, или в процентах). В итоге в каждой терапевтической группе были сформированы по два новых распределения, среди которых ни одно не удовлетворяло критериям нормальности. В связи с эти в каждой из групп (1, 2, 3 и С) эффективность терапии определялась по медианам распределений.

**Эффективность дифференцированной терапии при гиповитаминозе D.** У пациенток с ХГБН и гиповитаминозом D эффективность монотерапии колекальциферолом (группа 1) оказалась невысокой. Так, ЧГБ снизилась по сравнению с исходной на втором визите на 3,0 дн/мес (3,0[2,0;7,0] дн/мес), на третьем визите – на 5,5 дн/мес (5,5[2,0;10,0] дн/мес). Этому соответствовала эффективность терапии через месяц 13% (снижение ЧГБ в доле от исходной на 0,13[0,08;0,30]); через четыре месяца – 20% (0,20[0,11;0,36]) (Таблица 70) [21].

В группе монотерапии amitriptилином (группа 2) ЧГБ уменьшилась по сравнению с

исходной на втором визите на 7,0 дн/мес (7,0[5,0;10,0] дн/мес), на третьем – на 15,0 дн/мес (15,0[11,0;17,0] дн/мес). Эффективность терапии в относительных величинах была равна через месяц 26% (0,26[0,19;0,39]); через четыре месяца – 54% (0,54[0,43;0,61]) (Таблица 71) [21].

Таблица 70 – Снижение ЧГБ в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Визит 1 n=42	Визит 2 n=39	Визит 3 n=30
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	26,0[23,0;30,0]	22,0[17,0;25,0]	19,0[16,0;23,0]
Снижение ЧГБ от исходной (дн/мес), Me[Q1;Q3]	-	3,0[2,0;7,0]	5,5[2,0;10,0]
Снижение ЧГБ (доля от исходной), Me[Q1;Q3]	-	0,13[0,08;0,30]	0,20[0,11;0,36]

Таблица 71 – Снижение ЧГБ в группе монотерапии амитриптилином

Параметр	Визит 1 n=43	Визит 2 n=37	Визит 3 n=26
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	26,0[24,0;28,0]	18,0[16,0;22,0]	12,0[10,0;14,0]
Снижение ЧГБ от исходной (дн/мес), Me[Q1;Q3]	-	7,0[5,0;10,0]	15,0[11,0;17,0]
Снижение ЧГБ (доля от исходной), Me[Q1;Q3]	-	0,26[0,19;0,39]	0,54[0,43;0,61]

В группе комбинированной терапии (группа 3) снижение ЧГБ от ее исходного значения составляло на втором визите на 11,0 дн/мес (11,0[8,0;13,0] дн/мес), на третьем – на 17,0 дн/мес (17,0[13,0;21,0] дн/мес). Эффективность терапии в относительных величинах через месяц была равна 39% (0,39[0,27;0,48]), через четыре месяца – 68% (0,68[0,50;0,74]) (Таблица 72) [21].

Таблица 72 – Снижение ЧГБ в группе комбинированной терапии

Параметр	Визит 1 n=40	Визит 2 n=39	Визит 3 n=33
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	27,0[24,0;30,0]	17,0[13,0;19,0]	9,0[7,0;13,0]
Снижение ЧГБ от исходной (дн/мес), Me[Q1;Q3]	-	11,0[8,0;13,0]	17,0[13,0;21,0]
Снижение ЧГБ (доля от исходной), Me[Q1;Q3]	-	0,39[0,27;0,48]	0,68[0,50;0,74]

При сравнении групп 1, 2 и 3 эффективность комбинированного лечения оказалась наибольшей, монотерапии амитриптилином – средней в данном ряду, а монотерапии колекальциферолом – наименьшей. Такое ранжирование результатов наблюдалось как через месяц лечения, так и через четыре. В частности, на втором визите эффективность в группе 3

была равна 39%, в группе 2 – 26%, в группе 1 – 13%; на третьем визите – 68%, 54% и 20% соответственно, все  $p(U) < 0,017$  (Рисунок 20).

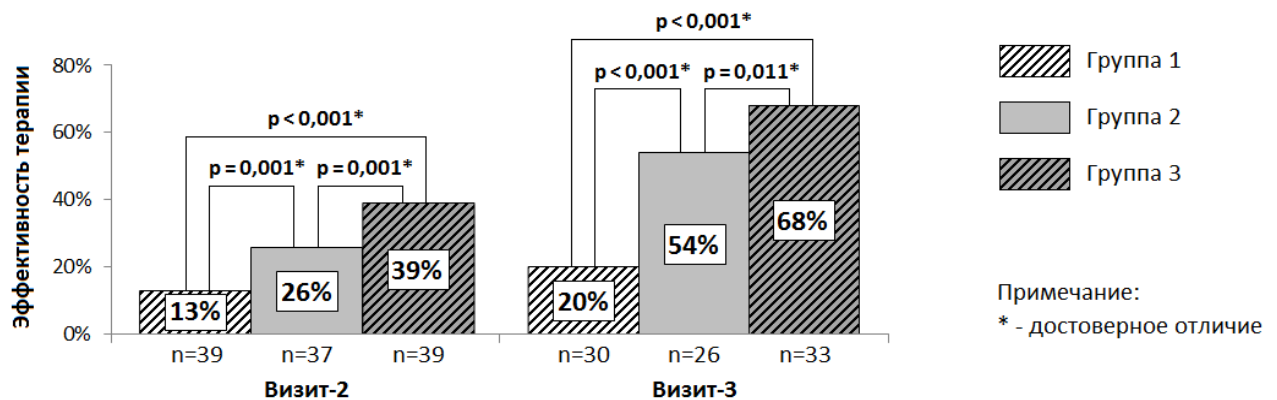


Рисунок 20 – Эффективность лечения в группах дифференцированной терапии

Таким образом, у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D эффективность монотерапии колекальциферолом через четыре месяца была небольшой и вдвое уступала стандартной терапии: снижение ЧГБ от исходной на 20% против 54% соответственно. Тем не менее, у женщин с гиповитаминозом эффективность комбинированной терапии по сравнению со стандартной была выше: снижение ЧГБ от исходной на 68% и 54% соответственно.

**Эффективность дифференцированной терапии при разном начальном статусе гиповитаминоза D.** В кросс-секционном анализе мы обнаружили, что для выраженности нарушений по характеристикам ХГБН дефицит VD имел значение, а недостаточность – нет. В связи с этим была проведена оценка эффективности дифференцированной терапии у женщин с разным начальным статусом гиповитаминоза D.

Монотерапия колекальциферолом у женщин с начальным дефицитом VD оказалась эффективнее, чем у женщин с недостаточностью. В частности, у пациенток группы 1, имевших на первом визите дефицит VD, за четыре месяца лечения ЧГБ снизилась на 10,0 дн/мес (10,0[6,5;18,0] дн/мес), а у женщин с недостаточностью – на 4,0 дн/мес (4,0[2,0;6,0] дн/мес),  $p(U)=0,002$ . Эффективность терапии в относительных величинах у первых составляла 36% (0,36[0,22;0,60]), у вторых – 13% (0,13[0,08;0,25]),  $p(U)=0,006$  (Таблица 73). При этом даже у пациенток с дефицитом эффективность терапии не достигала достаточной: была ниже 50% [21].

Эффективность монотерапии витамином у пациенток с начальным дефицитом VD на третьем визите была выше, чем на втором. Так, у этих женщин ЧГБ уменьшалась от визита к визиту: с 28,0[28,0;30,0] дн/мес на первом до 22,0[18,0;24,5] дн/мес на втором и до 18,0[12,0;22,0] дн/мес на третьем,  $p(W)_{1-2}=0,002$ ,  $p(W)_{2-3}=0,007$ . Этому соответствовало снижение ЧГБ от исходной через месяц терапии на 6,0[3,0;12,0] дн/мес, через четыре – на

10,0[6,5;18,0] дн/мес. Эффективность терапии в относительных величинах на втором визите составляла 21% (0,21[0,12;0,40]), а на третьем выросла против предыдущего значения до 36% (0,36[0,22;0,60]),  $p(W)_{2-3}=0,008$  (Таблица 74). Таким образом, при дефиците VD для снижения ЧГБ были значимы и нормализация уровня 25(OH)D, и поддержание нормы витамина.

Таблица 73 – Снижение ЧГБ у пациенток с дефицитом и недостаточностью витамина в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Пациентки с дефицитом VD, n=12, Me[Q1;Q3]	Пациентки с недостаточностью VD, n=18, Me[Q1;Q3]	p
ЧГБ на визите 1, дн/мес	28,0[28,0;30,0]	24,0[23,0;28,0]	0,008*
ЧГБ на визите 3, дн/мес	18,0[12,0;22,0]	20,0[17,0;24,0]	0,232
Снижение ЧГБ, дн/мес	10,0[6,5;18,0]	4,0[2,0;6,0]	0,002*
Снижение ЧГБ, доля от исходной	0,36[0,22;0,60]	0,13[0,08;0,25]	0,006*
Примечание: * - достоверное отличие.			

Таблица 74 – Поэтапная динамика снижения ЧГБ у пациенток с дефицитом в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Визит 1 n=12, Me[Q1;Q3]	Визит 2 n=12, Me[Q1;Q3]	Визит 3 n=12, Me[Q1;Q3]	p 1-2	p 2-3
ЧГБ, дн/мес	28,0[28,0;30,0]	22,0[18,0;24,5]	18,0[12,0;22,0]	0,002	0,007*
Снижение ЧГБ от исходной, дн/мес	-	6,0[3,0;12,0]	10,0[6,5;18,0]	-	0,023*
Снижение ЧГБ, доля от исходной	-	0,21[0,12;0,40]	0,36[0,22;0,60]	-	0,008*
Примечания: * – достоверное изменение, «-» – анализ недоступен.					

Монотерапия амитриптилином у пациенток с начальным дефицитом и недостаточностью VD не отличалась по эффективности. Так, у женщин группы 2, имевших на первом визите дефицит VD, за четыре месяца ЧГБ снизилась на 16,5 дн/мес (16,5[13,0;17,0] дн/мес), у пациенток с недостаточностью – на 14,0 дн/мес (14,0[9,5;16,0] дн/мес),  $p=0,286$ . Эффективность терапии в относительных величинах составляла у первых 55% (0,55[0,53;0,61]), у вторых – 54% (0,54[0,41;0,64]),  $p(U)=0,936$  (Таблица 75) [21].

Комбинированная терапия у женщин с ХГБН и дефицитом VD оказалась более эффективной, чем у женщин с недостаточностью VD. В частности, у пациенток группы 3, имевших изначально дефицит VD, за четыре месяца ЧГБ уменьшилась на 20,0 дн/мес



(20,0[19,0;22,0] дн/мес), а у имевших недостаточность – на 15,0 дн/мес (15,0[12,0;19,0] дн/мес),  $p(U)=0,014$ . Эффективность терапии в относительных величинах у первых была равна 74% (0,74[0,71;0,77]), а у вторых – 54% (0,54[0,50;0,73]),  $p(U)=0,008$  (Таблица 76) [21].

Таблица 75 – Снижение ЧГБ у пациенток с дефицитом и недостаточностью витамина в группе монотерапии amitriptилином

Параметр	Пациентки с дефицитом VD, n=10, Me[Q1;Q3]	Пациентки с недостаточностью VD, n=16, Me[Q1;Q3]	p
ЧГБ на визите 1, дн/мес	28,0[28,0;30,0]	25,0[23,5;28,0]	0,036*
ЧГБ на визите 3, дн/мес	13,0[11,0;14,0]	12,0[9,5;13,0]	0,220
Снижение ЧГБ, дн/мес	16,5[13,0;17,0]	14,0[9,5;16,0]	0,286
Снижение ЧГБ, доля от исходной	0,55[0,53;0,61]	0,54[0,41;0,64]	0,938
Примечание: * - достоверное отличие.			

Таблица 76 – Снижение ЧГБ у пациенток с дефицитом и недостаточностью витамина в группе комбинированной терапии

Параметр	Пациентки с дефицитом VD, n=7, Me[Q1;Q3]	Пациентки с недостаточностью VD, n=26, Me[Q1;Q3]	p
ЧГБ на визите 1, дн/мес	26,0[26,0;30,0]	27,0[23,0;30,0]	0,737
ЧГБ на визите 3, дн/мес	7,0[6,0;8,0]	10,0[8,0;13,0]	0,010*
Снижение ЧГБ, дн/мес	20,0[19,0;22,0]	15,0[12,0;19,0]	0,014*
Снижение ЧГБ, доля от исходной	0,74[0,71;0,77]	0,54[0,50;0,73]	0,008*
Примечание: * - достоверное отличие.			

Сравнение эффективности дифференцированного лечения через четыре месяца у женщин с начальным дефицитом VD показало тот же результат, что и сравнение групп 1, 2 и 3 целиком. У женщин с дефицитом на третьем визите эффективность терапии в группе 3 была наибольшей, в группе 2 – средней в данном ряду, в группе 1 – наименьшей: 74%, 55% и 36% соответственно, все  $p(U)<0,017$  (Рисунок 21). У женщин с недостаточностью VD на третьем визите эффективность монотерапии amitriptилином и комбинированного лечения не отличалась и была выше, чем при монотерапии колекальциферолом. Так, эффективность в группах 2 и 3 составляла по 54% в каждой,  $p(U)_{2-3}=0,152$ , а в группе 1 – 13%,  $p(U)_{1-2}<0,001$ ,  $p(U)_{1-3}<0,001$  [21].

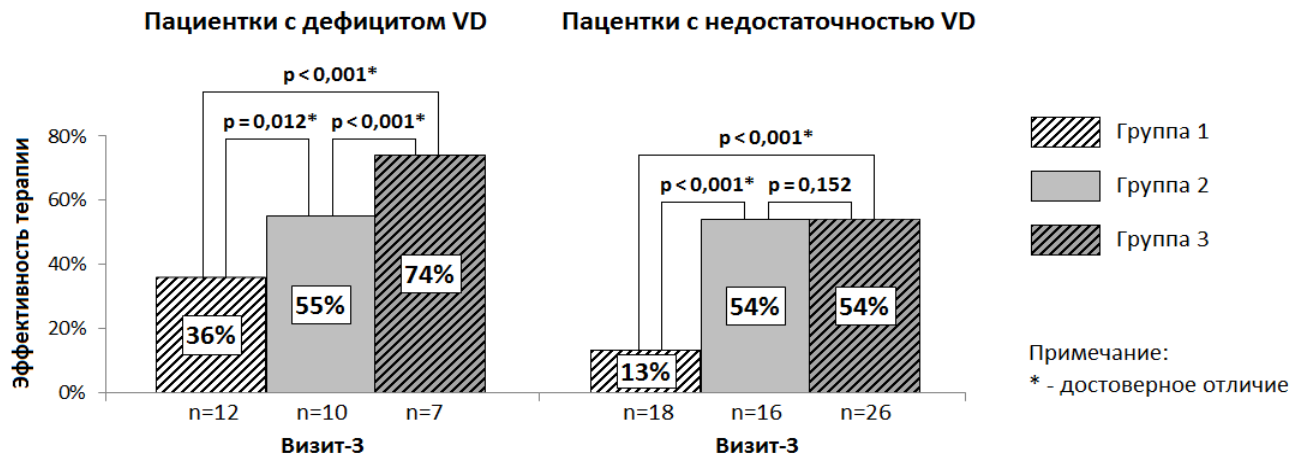


Рисунок 21 – Эффективность дифференцированной терапии через 4 месяца у пациенток с дефицитом и недостаточностью витамина

Таким образом, у пациенток с дефицитом VD по сравнению с женщинами с недостаточностью эффективность монотерапии колекальциферолом оказалась втрое выше: снижение ЧГБ от исходной на 36% против 13%. При этом у женщин с дефицитом для снижения ЧГБ были значимы и нормализация уровня 25(OH)D, и поддержание нормы витамина. Тем не менее, даже у женщин с дефицитом VD монотерапия колекальциферолом была менее эффективна, чем стандартная терапия: 36% против 55% соответственно. Однако у женщин с дефицитом VD эффективность комбинированного лечения против стандартного была выше: снижение ЧГБ от исходной на 74% против 55% соответственно. У пациенток с недостаточностью VD эффективность комбинированной и стандартной терапии не отличалась.

**Предикторы эффективности дифференцированной терапии.** В качестве характеристик, потенциально способных оказать влияние на эффективность лечения, рассматривались все оцениваемые клинические характеристики, кроме параметров приема анальгетиков.

В группе 1, ввиду небольшой эффективности лечения (через четыре месяца 20%), пациентками с менее высоким терапевтическим ответом считались нон-респондеры, то есть женщины, имевшие на третьем визите эффективность лечения <30%; пациентками с более высоким ответом считались респондеры, то есть с эффективностью  $\geq 30\%$  [132]. Балл БИ рассчитывался без деления пациенток на имевших исходную распространенную и региональную боль (при использовании такого деления количество пациенток не позволяло бы сравнить БИ между респондерами и нон-респондерами).

Предикторами эффективности монотерапии колекальциферолом оказались наличие распространенной боли и возраст начала ХГБН до 33 лет. Так, на первом визите среди респондеров распространенная боль наблюдалась у 89% женщин, а среди нон-респондеров –

лишь у 10%,  $p(\chi^2)=0,001$ . Здесь необходимо отметить, что респондеры против нон-респондеров имели еще и более высокое значение БИ: 4,5[3,5;5,0] балла против 2,0[1,0;2,0] баллов,  $p(U)<0,001$ . При этом среди респондеров не было ни одной пациентки с исходной региональной болью. Следовательно, балл БИ у респондеров фактически отображал наличие распространенной боли. Ввиду этого более высокое значение БИ у респондеров не могло считаться самостоятельным предиктором эффективности терапии витамином. 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,  $p(U)=0,001$ . Причем медиана и интерквартильный интервал возраста начала заболевания у респондеров соответствовали рассчитанному нами раннему дебюту ХГБН (до 33 лет), а у нон-респондеров – более позднему (в возрасте 33 года и старше). По остальным параметрам эти подгруппы пациенток не различались, все  $p>0,05$  (Таблица 77).

Таблица 77 – Исходные характеристики у респондеров и нон-респондеров в группе монотерапии колекальциферолом

Параметр	Респондеры N=9	Нон-респондеры N=21	p
25(ОН)D (нг/мл), Ме[Q1;Q3]	16,8[14,3;24,6]	23,9[17,1;25,6]	0,244
ЧГБ (дн/мес), Ме[Q1;Q3]	28,0[28,0;30,0]	26,0[24,0;28,0]	0,193
ДГБ (ч/день), Ме[Q1;Q3]	11,0[8,0;17,0]	12,0[10,0;15,0]	0,722
ИГБ (балл ВАШ), Ме[Q1;Q3]	5,0[4,0;5,0]	4,0[4,0;5,0]	0,397
НПТ (балл), Ме[Q1;Q3]	59,0[55,0;61,0]	56,0[51,0;62,0]	0,476
Наличие ДПМ (чел), n (%)	8 (89)	16 (76)	0,637
БПМ (балл), Ме[Q1;Q3]	3,5[2,5;5,5] n=8	4,0[3,0;4,0] n=16	0,976
Тревога (балл), Ме[Q1;Q3]	38,0[32,0;41,0]	37,0[32,0;44,0]	0,722
Депрессия (балл), Ме[Q1;Q3]	19,0[17,0;21,0]	16,0[12,0;19,0]	0,104
ПИ (балл), Ме[Q1;Q3]	10,0[9,0;12,0]	9,0[8,0;11,0]	0,086
К1 (балл), Ме[Q1;Q3]	2,0[2,0;3,0]	2,0[1,0;2,0]	0,070
К2 (балл), Ме[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	0,689
К3 (балл), Ме[Q1;Q3]	1,0[1,0;2,0]	1,0[0,0;1,0]	0,263
К4 (балл), Ме[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	0,263
К5 (балл), Ме[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	0,625
К7 (балл), Ме[Q1;Q3]	2,0[2,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	0,178
Распространенная боль (чел), n (%)	8 (89)	2 (10)	0,001*

## Продолжение Таблицы 77

Параметр	Респондеры N=9	Нон-респондеры N=21	p
Региональная боль (чел), n (%)	0 (0)	9 (43)	-
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	4,5[3,5;5,0] n=8	2,0[1,0;2,0] n=11	<0,001*
Возраст дебюта ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	30,0[29,0;32,0]	35,0[33,0;36,0]	0,001*
Длительность ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	4,0[3,0;10,0]	9,0[5,0;12,0]	0,504
Примечания: N – количество пациенток в подгруппе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, K1 – Субъективное качество сна, K2 – Латентность сна, K3 – Длительность сна, K4 – Эффективность сна, K5 – Нарушение качества сна, K7 – Нарушение дневного функционирования,* – достоверное отличие, «-» – анализ недоступен.			

В группах 2 и 3 нон-респондеры (пациентки, у которых эффективность терапии через четыре месяца была <30%) практически или полностью отсутствовали: доля таких женщин составляла 4% (1/26) и 0% (0/33) соответственно. В связи с этим для оценки предикторов эффективности в данных группах пациентки разделялись на подгруппы с большим и меньшим терапевтическим ответом. Границей этого разделения в группах 2 и 3 служило значение медианы эффективности лечения (снижение ЧГБ в доле от исходной) через четыре месяца.

В группе 2 пациентками с большим терапевтическим ответом считались женщины с эффективностью лечения  $\geq 54\%$ , с меньшим –  $< 54\%$ . (Балл БИ в группе 2, по той же причине, что и в группе 1, рассчитывался без разделения пациенток на имевших исходную распространенную и региональную боль.) У пациенток с большим и меньшим терапевтическим ответом не было обнаружено отличий исходных значений параметров, все  $p > 0,05$  (Таблица 78).

Таблица 78 – Исходные характеристики у пациенток с большим и меньшим ответом на монотерапию amitriptилином

Параметр	Пациентки с эффективностью $\geq 54\%$ , N=13	Пациентки с эффективностью $< 54\%$ , N=13	p
25(OH)D (нг/мл), Me[Q1;Q3]	21,7[15,1;25,3]	24,2[15,6;26,1]	0,801
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	26,0[23,0;28,0]	28,0[24,0;28,0]	0,311
ДГБ (ч/день), Me[Q1;Q3]	15,0[12,0;17,0]	14,0[8,0;14,0]	0,186
ИГБ (балл ВАШ), Me[Q1;Q3]	4,0[4,0;4,0]	5,0[4,0;5,0]	0,418
НIT (балл), Me[Q1;Q3]	55,0[53,0;59,0]	57,0[50,0;58,0]	0,511
Наличие ДПМ (чел), n (%)	10 (77)	8 (62)	0,671
БПМ (балл), Me[Q1;Q3]	4,5[3,0;5,0] n=10	5,0[3,0;5,5] n=8	0,515

Продолжение Таблицы 78

Параметр	Пациентки с эффективностью $\geq 54\%$ , N=13	Пациентки с эффективностью $< 54\%$ , N=13	p
Тревога (балл), Me[Q1;Q3]	36,0[32,0;38,0]	39,0[37,0;43,0]	0,113
Депрессия (балл), Me[Q1;Q3]	17,0[16,0;19,0]	22,0[19,0;23,0]	0,081
ПИ (балл), Me[Q1;Q3]	12,0[9,0;13,0]	11,0[10,0;11,0]	0,362
K1 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	0,479
K2 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;3,0]	1,0[1,0;2,0]	0,101
K3 (балл), Me[Q1;Q3]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;2,0]	0,960
K4 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[2,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	0,579
K5 (балл), Me[Q1;Q3]	1,0[1,0;3,0]	2,0[0,0;3,0]	0,960
K7 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[2,0;2,0]	2,0[2,0;2,0]	1,000
Распространенная боль (чел), n (%)	7 (54)	5 (38)	0,694
Региональная боль (чел), n (%)	5 (38)	4 (31)	1,000
БИ (балл), Me[Q1;Q3]	3,0[2,0;4,0] n=12	3,0[2,0;4,0] n=9	0,223
Возраст дебюта ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	34,0[31,0;37,0]	31,0[30,0;36,0]	0,479
Длительность ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	5,0[3,0;9,0]	3,0[2,0;8,0]	0,114
Примечания: N – количество пациенток в подгруппе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, K1 – Субъективное качество сна, K2 – Латентность сна, K3 – Длительность сна, K4 – Эффективность сна, K5 – Нарушение качества сна, K7 – Нарушение дневного функционирования.			

В группе 3 более высоким терапевтическим ответом считалась эффективность лечения  $\geq 68\%$ , менее высоким –  $< 68\%$ . (Количество пациенток в группе 3 позволяло рассчитать БИ у женщин с большим и меньшим терапевтическим ответом с разделением пациенток на имевших исходную распространенную и региональную боль.) Предикторами эффективности для комбинированной терапии оказались те же характеристики, что и для монотерапии колекальциферолом: наличие распространенной боли и возраст начала ХГБН до 33 лет. Так, в группе 3 у пациенток с большим ответом на лечение против меньшего распространенная боль на первом визите встречалась чаще: 69% против 24%,  $p(\chi^2)=0,024$ . Кроме того, 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 женщин с большим терапевтическим ответом ХГБН начиналась в возрасте до 33 лет (по значению медианы и интерквартильного интервала), у женщин с меньшим ответом – в 33 года и старше. Других отличий между этими подгруппами не наблюдалось, все  $p>0,05$  (Таблица 79).

Таблица 79 – Исходные характеристики у пациенток с большим и меньшим ответом на комбинированную терапию

Параметр	Пациентки с эффективностью $\geq 68\%$ , N=16	Пациентки с эффективностью $< 68\%$ , N=17	p
25(ОН)D (нг/мл), Me[Q1;Q3]	18,7[16,8;24,3]	22,9[22,0;25,6]	0,081
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	28,0[26,0;30,0]	26,0[23,0;28,0]	0,245
ДГБ (ч/день), Me[Q1;Q3]	12,0[9,0;17,0]	13,0[10,0;14,0]	0,631
ИГБ (балл ВАШ), Me[Q1;Q3]	4,0[4,0;5,0]	4,0[4,0;5,0]	0,606
НIT (балл), Me[Q1;Q3]	57,0[51,0;59,0]	56,5[52,5;60,0]	0,683
Наличие ДПМ (чел), n (%)	13 (81)	13 (76)	1,000
БПМ (балл), Me[Q1;Q3]	3,0[2,0;4,0] n=13	4,0[3,0;4,0] n=13	0,511
Тревога (балл), Me[Q1;Q3]	39,5[31,5;41,0]	29,0[20,0;39,0]	0,146
Депрессия (балл), Me[Q1;Q3]	18,0[14,5;22,0]	17,0[9,0;24,0]	0,631
ПИ (балл), Me[Q1;Q3]	9,5[8,0;14,0]	10,0[8,0;12,0]	0,465
К1 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[2,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	0,657
К2 (балл), Me[Q1;Q3]	1,5[0,5;3,0]	1,0[0,0;2,0]	0,309
К3 (балл), Me[Q1;Q3]	1,0[1,0;2,0]	1,0[1,0;1,0]	0,363
К4 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[1,0;2,5]	2,0[2,0;3,0]	0,465
К5 (балл), Me[Q1;Q3]	1,5[1,0;3,0]	1,0[0,0;2,0]	0,276
К7 (балл), Me[Q1;Q3]	2,0[2,0;3,0]	2,0[1,0;2,0]	0,292
Распространенная боль (чел), n (%)	11 (69)	4 (24)	0,024*
Региональная боль (чел), n (%)	5 (31)	8 (47)	0,567
БИ при распространенной боли (балл), Me[Q1;Q3]	5,0[3,0;6,0] n=11	4,0[3,0;5,0] n=4	0,412
БИ при региональной боли (балл), Me[Q1;Q3]	1,5[1,0;2,0] n=5	2,0[2,0;2,0] n=8	0,435
Возраст дебюта ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	30,0[27,5;32,0]	35,0[33,0;36,0]	$< 0,001^*$
Длительность ХГБН (лет), Me[Q1;Q3]	8,0[3,0;14,0]	9,0[1,0;12,0]	0,657

Примечания: N – количество пациенток в подгруппе, 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.

Таким образом, предикторами эффективности монотерапии витамином и комбинированного лечения являлись наличие распространенной боли и возраст начала ХГБН до 33 лет.

**Эффективность терапии амитриптилином при сохраняющейся норме VD, сохраняющемся гиповитаминозе и нормализации уровня VD.** У женщин с ХГБН и нормой витамина (группа С) ЧГБ снизилась по сравнению с исходной на втором визите на 9,0 дн/мес (9,0[6,0;11,5] дн/мес), на третьем – на 14,0 дн/мес (14,0[12,0;17,0] дн/мес). Эффективность терапии в относительных величинах через месяц была равна 38% (0,38[0,26;0,48]); через четыре месяца – 60% (0,60[0,55;0,68]) (Таблица 80).

Таблица 80 – Снижение ЧГБ в группе нормы витамина

Параметр	Визит 1 n=36	Визит 2 n=32	Визит 3 n=25
ЧГБ (дн/мес), Me[Q1;Q3]	23,0[22,0;26,0]	14,5[12,5;17,0]	10,0[7,0;11,0]
Снижение ЧГБ от исходной (дн/мес), Me[Q1;Q3]	-	9,0[6,0;11,5]	14,0[12,0;17,0]
Снижение ЧГБ (доля от исходной), Me[Q1;Q3]	-	0,38[0,26;0,48]	0,60[0,55;0,68]

Эффективность терапии в группе С оказалась выше, чем в группе 2: через месяц 38% против 26%, через четыре – 60% против 54% соответственно, оба  $p(U) < 0,05$  (Рисунок 22). В то же время эффективность терапии в группе С и в группе 3 оказалась сравнимой: через месяц 38% и 39%, через четыре месяца – 60% и 68% соответственно, оба  $p(U) > 0,05$  (Рисунок 23).

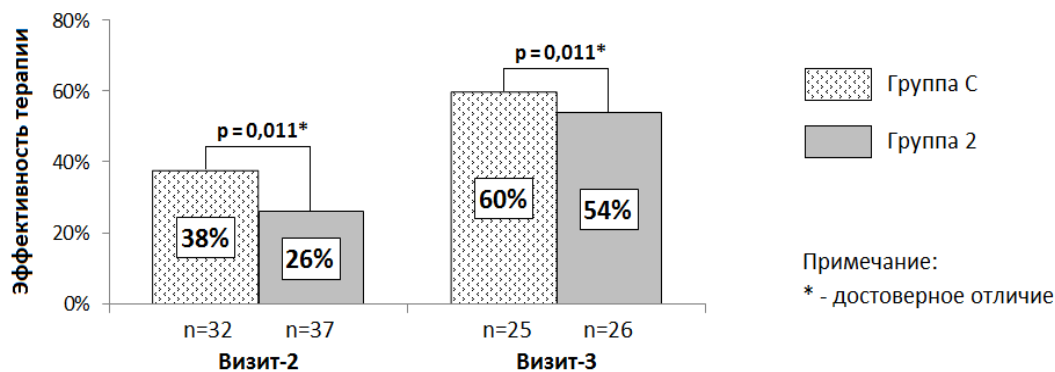


Рисунок 22 – Эффективность лечения в группах нормы витамина и монотерапии амитриптилином

Таким образом, эффективность лечения амитриптилином у женщин с сохранявшейся нормой VD была выше, чем у пациенток с сохранявшимся гиповитаминозом. Амитриптилин у женщин с сохранявшейся нормой VD имел ту же эффективность, что и у женщин с исходным гиповитаминозом, но при нормализованном содержании 25(OH)D.

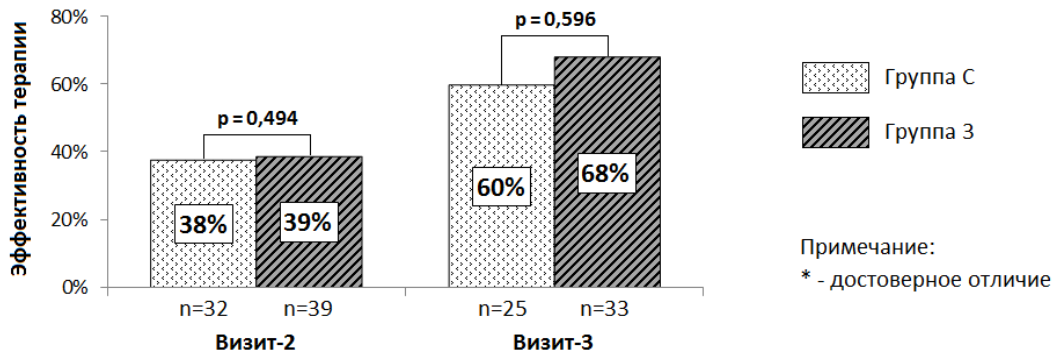


Рисунок 23 – Эффективность лечения в группах нормы витамина и комбинированной терапии

Завершая описание анализа эффективности терапии, можно объединить наиболее значимые результаты. У женщин с ХГБН и гиповитаминозом D эффективность монотерапии колекальциферолом через четыре месяца была небольшой (снижение ЧГБ от исходной на 20%). У пациенток с дефицитом VD эффективность данного лечения оказалась выше, чем у женщин с недостаточностью (36% против 13% соответственно). У женщин с дефицитом для снижения ЧГБ были значимы и нормализация уровня 25(OH)D, и поддержание нормы витамина. При начальном дефиците VD монотерапия колекальциферолом была менее эффективной, чем стандартное лечение (36% против 55% соответственно), а комбинированное терапия – более эффективной (74% против 55% соответственно). Предикторами эффективности монотерапии витамином и комбинированного лечения являлись наличие распространенной боли и возраст начала ХГБН до 33 лет.

### 3.7 Безопасность терапии ХГБН методами с использованием витамина D

Пациентки с ХГБН, получавшие монотерапию колекальциферолом, не предъявляли жалоб на наличие побочных эффектов лечения.

Женщины с ХГБН, получавшие комбинацию колекальциферола и амитриптилина (группа 3), отмечали наличие побочных эффектов лечения.

В группе 3 на втором визите одна или несколько нежелательных реакций наблюдались более чем у половины пациенток: у 59% (23/39). Так, сухость во рту испытывали 23% (9/39) женщин, желудочно-кишечные расстройства (тошноту, метеоризм, дискомфорт или боли в эпигастрии) – 21% (8/39), сонливость – 18% (7/39), головокружение – 8% (3/39), снижение аппетита – 5% (2/39), тахикардию – 3% (1/39). На третьем визите жалобы на один или несколько побочных эффектов терапии предъявляли у 45% (15/33). Сухость во рту отмечали 24% (8/33) женщин, желудочно-кишечные расстройства – 15% (5/33), сонливость – 3% (1/33),



головокружение – 6% (2/33), снижение аппетита – 3% (1/33) (Рисунок 24). При этом количество пациенток, имеющих один или несколько побочных эффектов, на третьем визите против второго не изменилось: 45% против 59% соответственно,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,360$ .

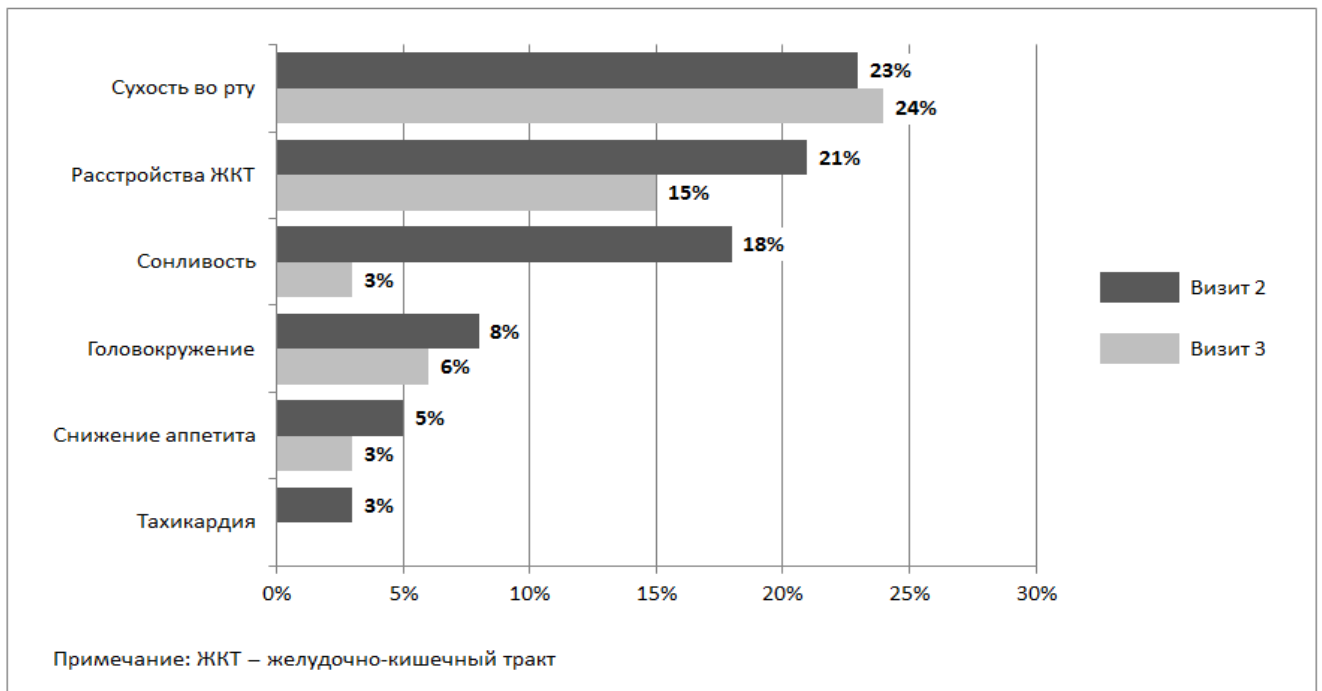


Рисунок 24 – Частота встречаемости побочных эффектов комбинированной терапии

Побочные эффекты, отмеченные при комбинированной терапии, сравнивались с нежелательными реакциями на amitриптилин в группе его монотерапии (группа 2).

В группе 2 на втором визите один или несколько побочных эффектов отмечали у 65% (24/37) пациенток. Сухость во рту испытывали 27% (10/37) женщин, желудочно-кишечные расстройства – 19% (7/37), сонливость – 16% (6/37), головокружение – 11% (4/37), снижение либидо – 5% (2/37), повышение аппетита – 5% (2/37), тремор – 5% (2/37), тахикардию – 3% (1/37). На третьем визите одну или несколько нежелательных реакций отмечали 62% (16/26) пациенток. Сухость во рту испытывали 23% (10/26) пациенток, желудочно-кишечные расстройства – 19% (2/26), сонливость – 8% (2/26), головокружение – 8% (2/26), снижение либидо – 8% (2/26), повышение аппетита – 4% (1/26), тремор – 4% (1/26) (Рисунок 25). При этом количество пациенток, имеющих одну или несколько нежелательных реакций на лечение, на третьем визите против второго не изменилось: 62% и 65% соответственно,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,182$ .

Встречаемость побочных эффектов в группах 3 и 2 не отличалась. Так, в группах 3 и 2 количество женщин, у которых наблюдалась одна или нескольких побочных реакций, было сопоставимым: через месяц терапии 62% в группе 3 против 65% в группе 2,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,560$ ; через четыре месяца – 45% против 62% соответственно,  $p(\chi^2)_{2-3}=0,219$ . Кроме того, как на втором

визите, как и на третьем, распространенность наиболее частых побочных эффектов в этих группах также была сравнимой, все  $p(\chi^2)_{2-3} > 0,05$  (Таблица 81).

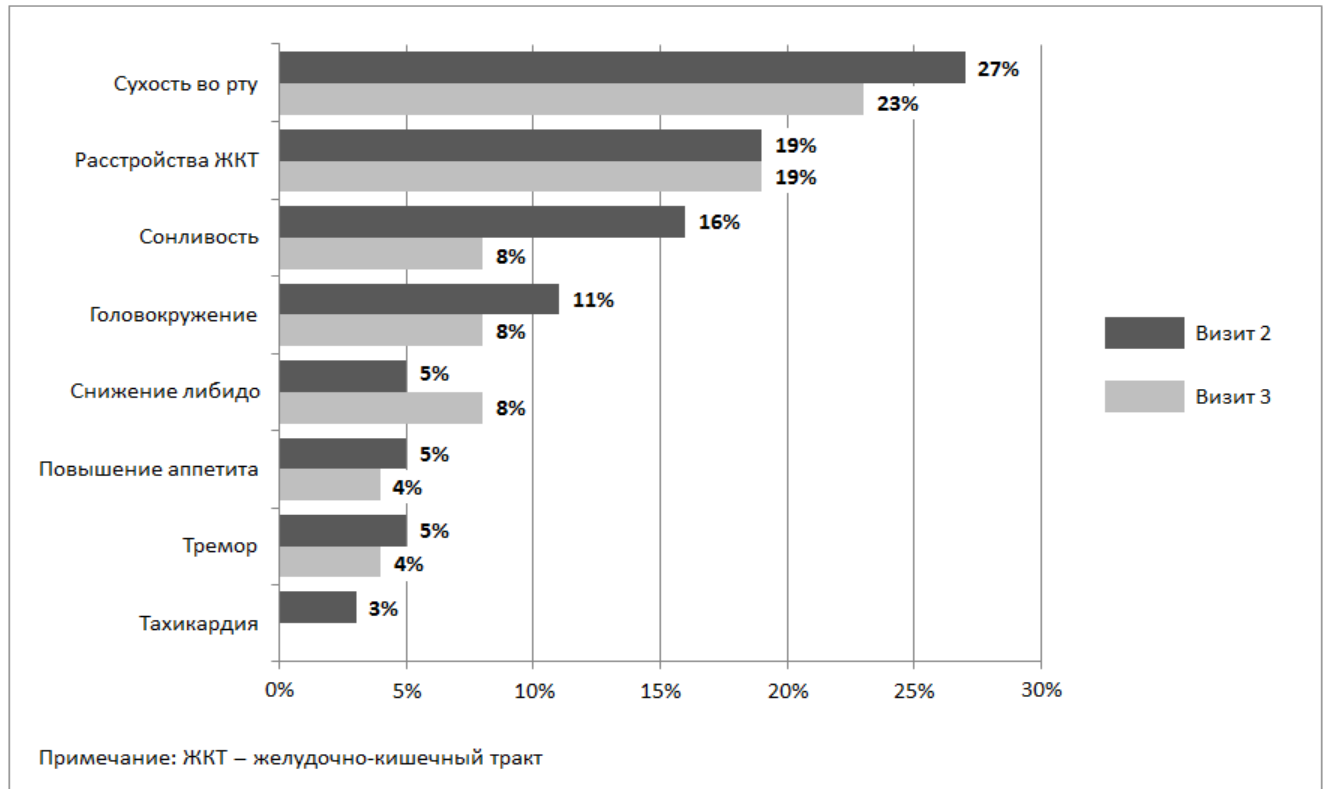


Рисунок 25 – Частота встречаемости побочных эффектов монотерапии амитриптилином

Таблица 81 – Частота встречаемости побочных эффектов в группах 2 и 3

Наличие побочного эффекта	Визит 2			Визит 3		
	р 2-3	Группа 2 N=37	Группа 3 N=39	р 2-3	Группа 2 N=26	Группа 3 N=33
Сухость во рту (чел), n (%)	0,895	10 (27)	9 (23)	0,839	6 (23)	8 (24)
Расстройства ЖКТ (чел), n (%)	0,909	7 (19)	8 (21)	0,737	5 (19)	5 (15)
Сонливость (чел), n (%)	0,917	6 (16)	7 (18)	0,578	2 (8)	1 (3)
Головокружение (чел), n (%)	0,708	4 (11)	3 (8)	1,000	2 (8)	2 (6)
Тахикардия (чел), n (%)	1,000	1 (3)	1 (3)	-	0 (0)	0 (0)

Примечания: N – количество пациенток в группе, n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, «-» – анализ недоступен.

Таким образом, монотерапия колекальциферолом у исследуемых женщин с ХГБН не имела нежелательных реакций на лечение. Встречаемость побочных эффектов при комбинированном лечении и монотерапии амитриптилином не отличалась.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипотезой настоящего исследования было предположение о зависимости клинических характеристик ХГБН и ее основных коморбидных состояний от концентрации VD в сыворотке пациенток.

В кросс-секционном анализе было обнаружено, что большинство параметров ХГБН имело обратную связь с концентрацией 25(OH)D. Ассоциированными с низким уровнем VD оказались частота и длительность цефалгии, частота встречаемости ежедневной ГБ, влияние ГБ на качество жизни пациенток, частота приема анальгетиков для купирования приступов цефалгии, а также выраженность БПМ. По каждому из перечисленных параметров отмечались более высокие значения при дефиците VD по сравнению с недостаточностью или нормой витамина. ЧГБ, ДГБ, индекс НПТ, частота приема анальгетиков и выраженность БПМ имели обратную корреляцию с уровнем 25(OH)D. Кроме того, дефицит VD против недостаточности или нормы повышал риск наличия ежедневной ГБ.

Среди коморбидных расстройств связанными с уровнем 25(OH)D оказались длительность и эффективность сна, а также наличие хронической распространенной боли. Сон был короче и менее эффективным при дефиците витамина по сравнению с нормой. Выраженность этих нарушений сна обратно коррелировала с уровнем 25(OH)D. Частота встречаемости распространенной боли была выше среди пациенток с дефицитом VD, чем среди женщин с недостаточностью или нормой. Дефицит VD против более высокого уровня 25(OH)D (то есть  $\geq 20,0$  нг/мл, или недостаточность и норма VD совместно) повышал риск наличия хронической распространенной боли.

То, что дефицит VD способствовал росту встречаемости ежедневной ГБ и распространенной боли, устанавливало вектор связи уровня 25(OH)D с этими нарушениями: влияние содержания VD на эти нарушения.

Несвязанными с уровнем 25(OH)D были ИГБ, объем принимаемых анальгетиков для купирования ГБ, наличие ДПМ, выраженность тревоги и депрессии, индекс качества сна, *Субъективное качество сна* (компонент ПИ К1), *Латентность сна* (К2), *Нарушение дневного функционирования* (К7), наличие региональной боли и количество зон боли другой локализации. По каждому из данных параметров значения не отличались у пациенток с разным статусом витамина и не коррелировали с уровнем 25(OH)D.

У пациенток, получавших монотерапию витамином, используемые дозы колекальциферола оказались оптимальными. Прием терапевтической дозы препарата сопровождался повышением у женщин содержания 25(OH)D до уровня нормы витамина. Профилактическая доза обеспечила поддержание нормы витамина. Таким образом, у

пациенток, получавших монотерапию колекальциферолом, гиповитаминоз был компенсирован в ходе лечения.

В проспективном наблюдении результаты монотерапии колекальциферолом подтвердили связь уровня 25(ОН)D с параметрами, нарушения по которым дифференцировал статус дефицита витамина. Так, на фоне компенсации гиповитаминоза у пациенток уменьшились ЧГБ, ДГБ, индекс НГТ, частота приема анальгетиков и выраженность БПМ [21]. Кроме того, у этих женщин увеличилась продолжительность и эффективность сна и снизилась встречаемость распространенной боли. Причем наличие указанной динамики позволяло говорить не только о связи уровня VD с перечисленными параметрами, но также и о влиянии уровня VD на соответствующие нарушения.

Результаты монотерапии колекальциферолом подтвердили отсутствие связи уровня 25(ОН)D с большинством параметров, которые в кросс-секционном анализе были определены как независимые от уровня кальцидиолола. Это относилось к ИГБ, объему анальгетиков принимаемых для купирования ГБ, распространенности ДПМ, тяжести тревоги, индексу качества сна и выраженности расстройств по его компонентам *Субъективное качество сна* (К1), *Латентность сна* (К2), *Нарушение дневного функционирования* (К7), а также к характеристикам боли другой локализации у пациенток с региональной болью. В частности, значения перечисленных параметров не изменились на фоне монотерапии витамином.

При этом на фоне монотерапии колекальциферолом у женщин снизилась выраженность депрессии, которая в кросс-секционном анализе не была связана с уровнем 25(ОН)D.

Таким образом, предположение о наличии зависимости клинических характеристик ХГБН и ее основных коморбидных нарушений от концентрации VD подтвердилось: дефицит был связан с повышенной выраженностью или представленностью оцениваемых расстройств. Характеристиками, ассоциированными с низким содержанием 25(ОН)D, у женщин с ХГБН можно считать: ЧГБ, ДГБ, индекс НГТ, частоту приема анальгетиков для купирования цефалгии, балл БПМ, длительность и эффективность сна, наличие хронической распространенной боли. К расстройствам поддающимся коррекции за счет компенсации гиповитаминоза D можно относить нарушения по перечисленным параметрам, а также депрессию.

Встречаемость гиповитаминоза, в том числе дефицита, у женщин с ХГБН была высокой и соответствовала популяционной. Распространенность дефицита VD у исследуемых женщин составляла 30%.

В 2-х других работах у пациентов с ХГБН была обнаружена более высокая частота встречаемости дефицита VD: 71% и 73% [144,247]. Однако эти исследования были выполнены в Индии, где распространенность дефицита VD достигает 60-80% [134,156]. То есть в данных

работах встречаемость дефицита VD при ХГБН фактически была в рамках популяционных значений, как и в нашем исследовании.

Значимый результат нашего исследования был получен при оценке у исследуемых пациенток факторов риска наличия дефицита VD. Было обнаружено, что наличие дефицита можно прогнозировать при наличии у женщин сопутствующей хронической распространенной боли и при начале ХГБН в возрасте до 33 лет.

При диагностике и лечении гиповитаминоза D в России в настоящее время опираются на клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых», разработанные Российской ассоциацией эндокринологов. В этих рекомендациях эксперты акцентируют внимание на наличии среди населения групп лиц, имеющих наиболее высокий риск дефицита VD. У этих групп обследование на содержание 25(OH)D рекомендуется в обязательном порядке [10].

Таким образом, ввиду связи тяжести ХГБН с дефицитом VD, его биохимический скрининг можно рекомендовать всем пациенткам с данной первичной цефалгией. При этом женщин с сопутствующей хронической распространенной болью или возрастом начала ХГБН до 33 лет обоснованно относить к целевыми группами пациенток, у которых измерение уровня 25(OH)D можно считать обязательным.

Другой важной находкой нашего исследования была связь уровня 25(OH)D с возрастом начала ХГБН. У исследуемых женщин при дефиците VD по сравнению с уровнем 25(OH)D  $\geq 20,0$  нг/мл начало ХГБН отмечалось в более раннем возрасте: до 32 лет включительно у первых и в 33 года и старше у вторых.

Неотъемлемой частью патогенеза первичных хронических цефалгий являются нейрогуморальные сдвиги, которые возникают главным образом в ответ на воздействие стресса. При этом существует множество доказательств участия VD в модуляции физиологической активности нервной, иммунной и эндокринной систем. В основе обнаруженной нами ассоциации дефицита витамина с ранним дебютом ХГБН мог лежать более ранний срыв компенсаторных возможностей нейрогуморальной регуляции у женщин с низким содержанием 25(OH)D против высокого.

У исследуемых нами женщин дефицит VD был сопряжен не только с ранним началом ХГБН, но и с наиболее высоким значением ЧГБ. Известно, что хроническая форма ГБН обычно развивается из эпизодической. Обнаруженная в настоящем исследовании связь содержания VD с возрастом начала ХГБН указывала на то, что у пациенток с дефицитом против уровня 25(OH)D  $\geq 20,0$  нг/мл трансформация эпизодической формы заболевания в хроническую может происходить раньше. Выявленная у наших пациенток связь уровня VD с ЧГБ согласовывалась с тем, что трансформация эпизодической формы заболевания в хроническую проявляется учащением цефалгии. Опираясь на перечисленное можно предполагать, что дефицит VD у

женщин может способствовать хронизации ГБН.

Говоря об исследованиях, изучавших зависимость проявлений при ГБН от уровня 25(OH)D, наша работа является вторым мировым опытом. Первое исследование, выполненное ранее другими авторами, освещало лишь избирательные параметры у пациентов с ХГБН. Настоящее исследование впервые оценивает большой перечень характеристик данного заболевания и его коморбидных нарушений. Кроме того, наше исследование является первым мировым опытом в лечении витамином пациентов с ГБН.

Полученные нами результаты кросс-секционного этапа и результаты проспективного наблюдения в группе монотерапии колекальциферолом имели значительное совпадение с данными других работ, с которыми было возможно провести сопоставление.

В общей выборке у исследуемых нами женщин с ХГБН была выявлена ассоциация дефицита витамина с наличием ежедневной ГБ. При дефиците VD против недостаточности и нормы у пациенток были выше частота, длительность и влияние цефалгии на качество жизни пациенток и балл БПМ. Значения ЧГБ, ДГБ, индекса НГТ и БПМ имели обратную корреляцию с уровнем 25(OH)D. При этом ИГБ оказалась несвязанной с уровнем витамина.

Sanjay Prakash с соавторами было показано, что у пациентов с ХГБН при дефиците витамина по сравнению с уровнем 25(OH)D  $\geq 20,0$  нг/мл чаще встречается ежедневная ГБ и наблюдается большая болезненность краниальных мышц [247]. Эти данные совпадали с результатами у наших пациенток в отношении ежедневной ГБ и балла БПМ.

Для ЧГБ, ИГБ и индекса НГТ результаты, схожие с полученными нами, отмечались в работах у пациентов с другими первичными цефалгиями, в частности с мигренью.

Laura Rapisarda с соавторами обнаружили значимость дефицита VD для повышения ЧГБ и отрицательную корреляцию уровня 25(OH)D с частотой цефалгии [193]. Дополнительно эти авторы отметили отсутствие связи уровня 25(OH)D с ИГБ. Причем в данной работе 3/4 пациентов (100 человек из 134 исследуемых) имели хроническую ГБ. Mona Hussein с соавторами также была показана обратная корреляция уровня VD с ЧГБ [138]. Кроме того, эти исследователи продемонстрировали обратную связь концентрации 25(OH)D со значением индекса НГТ.

Касательно связи уровня 25(OH)D с ДГБ, результаты работ у пациентов с первичными цефалгиями противоречивые. В частности, у пациентов с мигренью Mona Hussein с соавторами выявили обратную корреляцию уровня 25(OH)D с ДГБ [138], а 4 других коллектива исследователей не обнаружили связи содержания витамина с ДГБ [199,202,234,259]. Однако ни в одной из этих работ не дифференцировались хроническая и эпизодическая мигрень. При этом Laura Rapisarda с соавторами была отмечена значимость уровня VD именно для пациентов с хронической цефалгией, а не с эпизодической [193].

Таким образом, результаты кросс-секционного этапа настоящего исследования подтвердили ранее показанную в другой работе у пациентов с ХГБН связь дефицита VD с ежедневной ГБ и выраженностью БПМ. Кроме того, данные, полученные нами, подтвердили наличие у пациентов с ХГБН связь уровня VD с теми же параметрами, что и при мигрени. При этом результаты у наших пациенток впервые детализировали негативное влияние гиповитаминоза на параметры ХГБН.

Выраженность эмоциональных нарушений в общей выборке исследуемых нами женщин с ХГБН не имела связи с уровнем 25(ОН)D. Это было созвучно с результатами широкого перечня работ. Так, по данным ведущих экспертов, у людей, не относящимся к пожилым, в целом не прослеживается связи уровня 25(ОН)D с выраженностью тревоги и субклинической депрессии [154,180,242]. В российской популяции также было отмечено отсутствие клинически значимой корреляции уровня 25(ОН)D с выраженностью тревоги и депрессии; причем средний возраст исследуемых в данной работе составлял 48,6 лет, то есть не относился к пожилому [15]. В отдельных работах, посвященных болевым состояниям, были показаны те же результаты. Так, в исследовании у пациентов с ХГБН (средний возраст 35,6 лет) Sanjay Prakash с соавторами не обнаружили связи уровня 25(ОН)D с выраженностью депрессии [247]. У пациентов с хронической болью (средний возраст 47,9 лет) Roland von Känel с соавторами получили тот же результат [240]. У пациентов с мигренью (средний возраст 41,4 года) Laura Rapisarda с соавторами не обнаружили связи уровня VD с выраженностью тревоги и депрессии [193].

В ряду оцениваемых нарушений сна некоторые из них у исследуемых женщин с ХГБН имели связь с уровнем VD. При дефиците витамина по сравнению с его нормой сон у пациенток был короче и менее эффективным (то есть значения компонентов ПИ К3 и К4 были выше). Выраженность этих нарушений обратно коррелировала с уровнем 25(ОН)D. *Нарушение качества сна* (К5) оказалось расстройством с возможной связью с уровнем кальцидиолола: у женщин с разным статусом витамина балл К5 не отличался; однако значение К5 прямо коррелировало с уровнем 25(ОН)D, где связь была слабой. Индекс качества сна и выраженность расстройств по параметрам *Субъективное качество сна* (К1), *Латентность сна* (К2) и *Нарушение дневного функционирования* (К7) не имели связи с уровнем витамина.

Мы обнаружили только 2 сравнительные работы, в которых исследователи применяли опросник ПИ: клиническое наблюдение Andrea L. Darling с соавторами (выполненное у женщин) и популяционное исследование Young S. Jung с соавторами (в котором 80% выборки составляли мужчины) [100,235]. Кроме того, при рассмотрении результатов всего пула работ, оценивавших связь уровня VD с параметрами сна, для некоторых характеристик прослеживалась значимость гендерного фактора. Это касалось качества сна (можно отнести к общему баллу ПИ и компоненту К1), времени засыпания (К2), эффективности сна (К4) и

пробуждениям после наступления (могут быть составляющей K5) [23]. Возможная разница во влиянии VD у мужчин и женщин на эти переменные дополнительно сокращала число сравнительных работ. Тем не менее, в сопоставимых исследованиях результаты были аналогичными полученным у наших пациенток. В дополнение к этому, результаты у исследуемых нами женщин согласовывались с данными работ, где использовались другие метода оценки сна.

Для длительности сна Andrea L. Darling с соавторами обнаружили обратную связь уровня 25(OH)D со значением компонента K3 [100]. Young S. Jung с соавторами выявили у испытуемых с низким содержанием 25(OH)D против высокого большее значение K3 [235]. Эти результаты повторяли полученные у наших пациенток. Кроме того, укорочение сна у исследуемых с низким уровнем VD против высокого было показано в 5-и эпидемиологических работах, в которых использовались другие опросники или объективные методы исследования сна [70,74,76,200,239].

Для эффективности сна Andrea L. Darling с соавторами отметили наличие у женщин обратной корреляции уровня 25(OH)D со значением компонента K4 [100]. Это совпадало с результатами нашего исследования. При этом в работе Andrea L. Darling с соавторами у пациенток с разным уровнем витамина не наблюдалось достоверной разницы значений K4. В этом заключалось отличие результатов у наших пациенток с ХГБН от данных полученных Andrea L. Darling с соавторами. При этом исследование Andrea L. Darling с соавторами было выполнено у женщин без какой-либо конкретной патологии, в то время как настоящее исследование – у женщин с ХГБН. Известно, что у лиц с ХГБН по сравнению со здоровыми эффективность сна снижена более существенно [189,210]. Это могло быть причиной частичного расхождения результатов работы Andrea L. Darling с соавторами и нашего исследования.

Для *Нарушений качества сна* (K5) Andrea L. Darling с соавторами не обнаружили какого-либо влияния уровня 25(OH)D [100]. Тем не менее, данные двух популяционных работ согласуются с обнаруженной у наших пациенток прямой корреляцией уровня VD с баллом K5. В частности в популяционном исследовании, выполненном Ivy Shiue, было отмечено, что содержание 25(OH)D, соответствующее норме VD, против гиповитаминоза в 1,6 раза повышает риск увеличения количества жалоб на нарушения сна [204]. В другой эпидемиологической работе (49% женщин) Ezgi Dogan-Sander с соавторами было показано, что у женщин при высоком уровне 25(OH)D отмечается увеличение WASO (wake after sleep onset, пробуждение после наступления сна) [74]. Следовательно, высокое содержание VD у женщин может сопровождаться увеличением трудностей с продолжением сна. При этом необходимо отметить, что компонент K5 оценивает целый перечень причин прерывания сна: трудности дыхания, плохие сновидения, чувство жара или холода и другие. То есть итоговый балл K5 является



общим результатом различных нарушений. Разновидность этих расстройств и возможные причины их роста при высоком уровне 25(OH)D против низкого остаются неясными [23].

Для общего балла ПИ и его компонентов *Субъективное качество сна* (K1), *Латентность сна* (K2) и *Нарушение дневного функционирования* (K7) Andrea L. Darling с соавторами не выявили влияния уровня витамина [100]. Результаты у исследуемых нами пациенток были такими же. Кроме того, 2 популяционных исследования отметили отсутствие влияния уровня 25(OH)D на дневную сонливость при ее оценке по Эпвортской шкале [56,74]. Это также может частично подтверждать независимость *Нарушений дневного функционирования* (K7) от уровня витамина.

Наличие хронической распространенной боли у исследуемых женщин с ХГБН было ассоциировано с низким уровнем VD. В частности, при дефиците против недостаточности или нормы боль встречалась чаще; дефицит против уровня 25(OH)D  $\geq 20,0$  нг/мл повышал относительный риск наличия распространенной боли в 2,5 раза. Это также отображалось ассоциацией наличия боли с гиповитаминозом D: риск ее обнаружения при уровне 25(OH)D  $< 30,0$  нг/мл против  $\geq 30,0$  нг/мл был в 2,5 раза выше. При этом в кросс-секционном анализе количество зон распространенной боли у исследуемых женщин с ХГБН не зависело от уровня кальцидиолола.

Работы, выполненные в данном направлении, показали практически те же результаты.

Sanjay Prakash с соавторами было обнаружено, что у пациентов с ХГБН при дефиците VD по сравнению с уровнем 25(OH)D  $\geq 20,0$  нг/мл частота встречаемости мышечно-скелетной боли была в 1,5-2,0 раза выше [247].

Ming-Yen Hsiao с соавторами в метаанализе было показано, что при дефиците VD против уровня 25(OH)D  $\geq 20,0$  нг/мл относительные шансы обнаружения ХШРБ в 1,63 раза выше [147]. Примерно те же результаты, но для гиповитаминоза против нормы VD, были продемонстрированы в крупном популяционном исследовании, выполненном Kate Atherton с соавторами (отношение шансов 1,57) [241], и в метаанализе Zhenqiang Wu с соавторами (отношение шансов 1,51) [219]. Причем в этих работах, как и в нашей, выборки пациентов включали исследуемых с дефицитом VD.

Roland von Känel с соавторами обнаружили отсутствие связи уровня 25(OH)D с баллом БИ у пациентов с хронической болью. При этом практически половину выборки составляли пациенты с ХШРБ (47% из 174 исследуемых) [240].

По остальным клиническим параметрам сопоставление результатов кросс-секционного анализа у исследуемых нами пациенток с данными других работ было невозможно ввиду отсутствия сравнительных данных в доступных источниках.

Таким образом, результаты кросс-секционного этапа настоящего исследования

подтвердили у пациентов с ХГБН характерные для популяции в целом: 1) связь дефицита VD со снижением длительности сна; 2) связь дефицита VD с наличием хронической распространенной боли; 3) отсутствие связи уровня витамина с выраженностью тревоги и депрессии. Кроме того, наше исследование впервые показало наличие у пациентов с ХГБН связи дефицита VD со сниженной эффективностью сна.

Работ, с которыми можно было сопоставить результаты лечения витамином наших пациенток, мало. Причем эти работы допускали сравнение только по избирательным характеристикам: ЧГБ, ИГБ, индекс НГТ, выраженность тревоги и депрессии, и параметры распространенной боли.

На фоне монотерапии колекальциферолом у исследуемых женщин с ХГБН снизились ЧГБ (с 26,0 дн/мес до 19,0 дн/мес) и влияние цефалгии на качество жизни пациенток, а ИГБ не изменилась. Кроме того, среди женщин, получавших витамин, уменьшилась встречаемость распространенной боли (и количество ее зон).

При других первичных цефалгиях снижение ЧГБ на фоне лечения колекальциферолом было отмечено в четырех работах [58,78,114,207]. Так, у пациентов с мигренью Tayebeh Mottaghi с соавторами продемонстрировали уменьшение ЧГБ с 8,4 дн/мес до 5,9 дн/мес после 2,5 месяцев терапии витамином, а Parisa Gazerani с соавторами – с 6,14 дн/мес до 3,28 дн/мес после 6 месяцев лечения [58,114]. Catherine Buettner с соавторами показали, что у пациентов с мигренью, получавших витамин (и симвастатин 40 мг/день), снижение ЧГБ было более выраженным по сравнению с теми, кто получал плацебо [207]. При кластерной цефалгии Peter Batcheller обнаружил, что после месяца лечения пациентов колекальциферолом снижение ЧГБ наблюдалось у 80% исследуемых [78]. Кроме того, Tayebeh Mottaghi с соавторами и Parisa Gazerani с соавторами оценили влияние терапии витамином на ИГБ [58,114]. Данные исследователи отметили отсутствие изменений балла ВАШ после приема пациентами колекальциферола. Результаты перечисленных работ соответствовали полученным нами данным в отношении частоты и интенсивности цефалгии.

У пациентов с хронической цефалгией неуточненного типа, одновременно имеющих ХШРБ, также был показан терапевтический эффект VD (в сочетании с кальцием 1000 мг/день) [118]. В частности, Ramazan Yilmaz с соавторами продемонстрировали, что у таких исследуемых после 3-х месяцев лечения колекальциферолом выражено уменьшилась ЧГБ (на  $\geq 50\%$  у 69% пациентов) и улучшилось качество жизни (по краткой шкале SF-36). Кроме того, у этих пациентов снизилась встречаемость фибромиалгии (с 52% до 34%). Результаты работы Ramazan Yilmaz с соавторами согласовывались с нашими находками по динамике ЧГБ, индекса НГТ и встречаемости распространенной боли.

Кроме того, есть данные, показывающие, что у пациентов с ХШРБ на фоне лечения

витамином наблюдается снижение количества зон телесных ощущений. В частности, Noha T. Abokrysha было продемонстрировано, что у исследуемых с фибромиалгией через 2 месяца лечения витамином БИ снизился с 13,8 баллов до 1,8 балла [62]. Дополнительно последние обзорные работы по лечению колекальциферолом фибромиалгии сообщили о снижении у таких пациентов различных проявлений боли, в том числе ее частоты встречаемости и/или количества зон [146,173]. Эти данные были созвучны с результатами у наших пациенток в отношении встречаемости распространенной боли и количества ее зон.

У исследуемых нами пациенток с ХГБН на фоне монотерапии колекальциферолом выраженность тревоги не изменилась, но уменьшилась тяжесть депрессии. Последний метаанализ, оценивший результаты лечения витамином эмоциональных нарушений, сообщил об отсутствии терапевтического эффекта VD при тревожных расстройствах и субклинической депрессии [90]. Это согласовывалось с находками настоящего исследования в отношении тревоги, однако противоречило полученным результатам по депрессии. При этом у наших пациенток до начала лечения выраженность депрессии не зависела от уровня 25(OH)D, но была связана сразу с несколькими витамин-ассоциированными параметрами, в том числе ЧГБ и встречаемость распространенной боли. У исследуемых женщин с ХГБН нарушения по витамин-ассоциированным характеристикам уменьшились на фоне лечения, что могло опосредовать снижение выраженности депрессии. Данная точка зрения согласовывалась с результатами 2-х работ по лечению витамином пациентов с ХШРБ. В частности, Atalay Dogru с соавторами выявили у таких исследуемых одновременное уменьшение значений параметров распространенной боли и выраженности депрессии [117]. В работе Ramazan Yilmaz с соавторами, упомянутой ранее, при лечении пациентов с ХШРБ и хронической цефалгией исследователи отметили, что наряду со снижением ЧГБ и встречаемости распространенной боли наблюдалось синхронное уменьшение тяжести депрессии [118].

Таким образом, полученные нами результаты монотерапии колекальциферолом подтвердили у женщин с ХГБН: 1) снижение на фоне лечения витамином ЧГБ и индекса НИТ, а также нечувствительность к данной терапии ИГБ, наблюдаемые у пациентов с другими цефалгиями; 2) снижение на фоне лечения витамином встречаемости распространенной боли (и количества ее зон), а также нечувствительность к данной терапии выраженности тревоги, характерные для популяции в целом. Кроме того, настоящее исследование впервые показало у пациентов с ГБН: снижение на фоне лечения витамином ДГБ, частоты приема анальгетиков, балла БПМ, нарушений длительности и эффективности сна, выраженности депрессии.

Результаты настоящего исследования позволили определить параметры ХГБН наиболее чувствительные к терапии колекальциферолом.

В общей выборке пациенток уровень 25(OH)D обратно коррелировал со значениями 5-и

параметров ХГБН: ЧГБ, ДГБ, индекс НГТ, частота приема анальгетиков для купирования ГБ и балл БПМ. Все эти корреляции были очень близки по силе ( $r_s$  от -0,46 до -0,51) и равны по достоверности (все  $p < 0,001$ ). На фоне монотерапии колекальциферолом значение каждой из перечисленных характеристик ХГБН уменьшилось.

На фоне лечения витамином ЧГБ и ДГБ снижались одновременно: уменьшились как через месяц терапии, так и дополнительно еще через три месяца. Однако снижение медианы ЧГБ по сравнению с ДГБ оказалось в 1,7 раза значительнее. Следовательно, можно считать, что лечение витамином влияло на ЧГБ более выражено, чем на ДГБ.

Индекс НГТ и частота приема анальгетиков в общей выборке имели связи с ЧГБ сильнее, чем с другими оцениваемыми параметрами. Вероятно, что при лечении витамином снижение индекса НГТ и частоты приема анальгетиков более всего модулировалось уменьшением частоты цефалгии.

Таким образом, уменьшение на фоне лечения витамином ДГБ, индекса НГТ и частоты приема анальгетиков оправдано связывать со снижением ЧГБ. Другими словами, уменьшение ЧГБ можно считать ведущим в снижении значений перечисленных параметров.

Балл БПМ на фоне монотерапии колекальциферолом снизился только в первый месяц лечения. При этом ЧГБ уменьшилась как через месяц терапии, так и дополнительно еще через три месяца. Это могло быть проявлением того, что балл БПМ по сравнению ЧГБ имел меньшую чувствительность к лечению колекальциферолом. Кроме того, мы не обнаружили влияния терапии витамином на наличие ДПМ. Известно, что при ГБН болезненность в перикраниальных мышцах является проявлением их дисфункции. Иначе говоря, в настоящем исследовании балл БПМ и наличие ДПМ имели значительную общность. Отсутствие на фоне лечения витамином изменений по параметру ДПМ согласовывалось с тем, что чувствительность параметра БПМ к лечению витамином была невысокой.

Таким образом, среди всех оцениваемых характеристик ХГБН наиболее чувствительной к лечению колекальциферолом можно было считать ЧГБ.

Лечение колекальциферолом сопровождалось изменением выраженности нарушений по трем составляющим индекса качества сна: компонентам *Длительность сна* (К3), *Эффективность сна* (К4) и *Нарушение качества сна* (К5). При этом по К3 и К4 наблюдалось улучшение, а по К5 – ухудшение. Ввиду этого представляло интерес сопоставление значимости этих изменений для тяжести ХГБН.

В общей выборке пациенток встречаемость умеренных и выраженных расстройств сна (значения  $K \geq 2$  балла) по компоненту К4 была высокой: 61%. Кроме того, снижение эффективности сна прямо коррелировало с характеристиками боли (ЧГБ, ИГБ, БПМ, наличие распространенной боли, БИ) и депрессией. Это демонстрировало, что нарушение сна по

компоненту К4 имело существенное значение для проявлений ХГБН и ее коморбидных нарушений [22].

Встречаемость нарушений по компоненту К3 была относительно невелика: 27%. Тем не менее, укорочение сна, также, как и снижение его эффективности, коррелировало с ЧГБ, ДГБ и выраженностью депрессии [22].

Встречаемость нарушений по компоненту К5 в общей выборке составляла 50% и занимала промежуточное значение между К4 и К3. При этом *Нарушение качества сна* не было связано с оцениваемыми характеристиками ХГБН и ее коморбидными нарушениями. Это указывало на то, что несмотря на достаточно высокую встречаемость, нарушения сна по компоненту К5 не имели большого значения для тяжести изучаемого заболевания [22].

Таким образом, у пациенток с ХГБН изменения на фоне лечения витамином значений К3 и К4 представлялись более значимыми по сравнению с К5. Несмотря на то, что компенсация гиповитаминоза могла сопровождаться ростом *Нарушений качества сна*, это не имело существенного влияния на тяжесть заболевания.

На фоне монотерапии колекальциферолом у женщин с ХГБН наблюдалось снижение выраженности депрессии. Однако тяжесть депрессии не зависела от уровня 25(ОН)D в общей выборке. В связи с этим представляло интерес определить возможные модуляторы снижения депрессии на фоне лечения витамином.

Тяжесть депрессии в общей выборке была связана сразу с несколькими переменными, зависимыми от уровня 25(ОН)D и снизившимися на фоне монотерапии колекальциферолом. Из основных характеристик ХГБН ими были ЧГБ ( $r_s=0,38$ ) и ДГБ ( $r_s=0,42$ ); из параметров коморбидных нарушений – наличие хронической распространенной боли ( $r_s=0,45$ ), снижение длительности и эффективности сна ( $r_s=0,32$  и  $r_s=0,36$  соответственно). Причем сила этих связей была очень близкой. Следовательно, уменьшение выраженности депрессии на фоне лечения витамином могло быть опосредовано снижением каждого из перечисленных параметров, среди которых не представлялось возможным выделить основной модулятор.

Так как настоящее исследование впервые подробно рассматривало влияние уровня 25(ОН)D на характеристики ХГБН, принципиальным вопросом могла быть типичность выборки для изучаемой нозологии. Это предполагало наличие в исследуемой когорте пациенток характерных для заболевания нарушений, а также присутствие облигатных связей между расстройствами.

У исследуемых женщин с ХГБН уровень и/или встречаемость оцениваемых нарушений был достаточно высоким. При этом выраженность и/или представленность расстройств в целом соответствовала изучаемой патологии.

Так, для российской популяции была показана средняя частота хронической цефалгии

23,1 дн/мес [233]. В общей выборке исследуемых нами пациенток с ХГБН медиана ЧГБ была близкой, но несколько выше: составляла 26,0 дн/мес.

Распространенность тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с хронической ГБ колеблется в интервале 64-90% с более высокими показателями у женщин по сравнению с мужчинами [73,96,165,190]. Среди исследуемых пациенток с ХГБН тревога присутствовала у 91%, депрессия – 86%.

Встречаемость нарушений сна при цефалгиях очень вариабельна: составляет 13-87% в зависимости от разновидности расстройств сна и типов ГБ, причем хроническим формам цефалгии соответствуют наиболее выраженные и частые нарушения сна [91,208]. Низкое качество сна (значение ПИ >5 баллов) отмечалось у 94% исследуемых пациенток, в том числе умеренные и выраженные нарушения ( $K \geq 2$  балла) у 27-70% женщин в зависимости от домена качества сна.

Встречаемость ХШРБ в общей популяции составляет 10%, хронических региональных болевых синдромов – 20-25% [163,232]. Сравнительные данные по встречаемости хронической распространенной или региональной боли при хронических цефалгиях отсутствуют. При этом известно, что у людей с первичными цефалгиями неспецифическая мышечно-скелетная боль встречается чаще, чем в популяции в целом [166,186]. Среди исследуемых женщин с ХГБН хроническая распространенная боль наблюдалась у 36%, региональная боль – у 32%.

Клинические параметры в общей выборке женщин с ХГБН имели множество корреляций. При этом между оцениваемыми нарушениями присутствовали все наиболее известные связи.

Так, во-первых, признано, что хроническая боль, включая цефалгию, связана с депрессией и ухудшением качества сна, а плохое качество сна ассоциировано с высоким уровнем депрессии [104,105,168,220]. В общей выборке исследуемых женщин ЧГБ имела прямую связь с выраженностью депрессии и снижением качества сна, а тяжесть депрессии и индекс качества сна коррелировали между собой.

Во-вторых, известно, что нарушения сна сопряжены со снижением порогов болевой чувствительности [24]. Возникающая при этом реакция гипералгезии обуславливает рост параметров интенсивности боли, в том числе усиление ГБ и мышечной болезненности [22]. Кроме того, нарушения сна считаются доказанным фактором риска развития ХШРБ [184,209]. У исследуемых женщин снижение качества сна имело связь со всеми параметрами боли, в том числе с ИГБ, баллом БПМ и встречаемостью распространенной боли.

В-третьих, для ХШРБ одним из основных коморбидных нарушений считается депрессия; при этом объем жалоб пациентов на распространенную боль прямо связан с тяжестью эмоционального расстройства [60,84]. У исследуемых женщин с ХГБН присутствовала связь распространенной боли (и балла БИ) с выраженностью депрессии.

В-четвертых, по результатам крупномасштабного популяционного наблюдения (n=41766), у пациентов с хронической цефалгией существует двунаправленная связь ГБ и ХШРБ, где наличие одного нарушения повышает риск другого [221]. У исследуемых нами пациенток наблюдалась схожая двусторонняя ассоциация ежедневной ГБ с наличием распространенной боли.

Таким образом, в выборке женщин с ХГБН наблюдались характерные для пациентов с хронической или первичной цефалгией выраженность и/или представленность нарушений. Связи между оцениваемыми расстройствами были типичными для состояний хронической боли. Это повышало значимость результатов настоящего исследования.

По сравнению со стандартным лечением у женщин с ХГБН и гиповитаминозом D результаты монотерапии витамином оказались хуже по значительному перечню параметров: через месяц лечения – по ЧГБ, ИГБ, частоте приема анальгетиков, выраженности тревоги, общему баллу ПИ и его компонентам *Субъективное качество сна* (К1), *Латентность сна* (К2), *Эффективность сна* (К4) и *Нарушение качества сна* (К5), а через четыре месяца – и по индексу НГТ.

Монотерапия колекальциферолом имела преимущество перед монотерапией amitриптилином только по БПМ и встречаемости распространенной боли (и количеству зон), снижение которых на фоне лечения витамином наблюдалось раньше. Так, у женщин, получавших витамин, значения этих характеристик уменьшилась уже через месяц лечения, а у женщин получавших amitриптилин – только через четыре. На втором визите балл БПМ, встречаемость распространенной боли (и количество ее зон) в группе монотерапии витамином были ниже, чем в группе стандартного лечения ХГБН. (К завершению исследования монотерапия витамином не имела преимуществ перед монотерапией amitриптилином.)

По остальным оцениваемым характеристикам [ДГБ, объем принимаемых анальгетиков, встречаемость ДПМ, выраженность депрессии, нарушения по компонентам *Длительность сна* (К3) и *Нарушение дневного функционирования* (К7), а также параметры региональной боли] результаты монотерапии витамином и amitриптилином оказались сопоставимыми.

Итоги в группе комбинированного лечения у женщин с ХГБН и гиповитаминозом подтвердили ряд результатов, полученных в других группах дифференцированной терапии:

1) оптимальность используемого курса колекальциферола у пациенток с ХГБН. Так, у женщин, получавших комбинированную терапию, на фоне приема терапевтической дозы препарата содержание 25(OH)D повысилось до нормы витамина, а при использовании профилактической дозы этот уровень сохранялся.

2) независимость от уровня витамина ИГБ, выраженности тревоги, индекса качества сна и нарушений по его компонентам *Субъективное качества сна* (К1) и *Латентность сна* (К2). Так,

в группе комбинированного лечения и в группе монотерапии amitriptилином по каждому из данных параметров выраженность нарушений снижалась и не отличалась между этими группами ни через месяц лечения, ни через четыре. При этом в группе комбинированной терапии уровень VD был нормализован на фоне лечения, а в группе монотерапии amitriptилином – сохранялся гиповитаминоз.

3) снижение встречаемости распространенной боли (и количества ее зон) и балла БПМ в ранние сроки лечения витамином. В частности, в группах монотерапии витамином и комбинированной терапии через месяц лечения встречаемость распространенной боли уменьшилась и не отличалась. То же касалось балла БПМ. (На фоне монотерапии amitriptилином в этот период лечения значения данных параметров не менялись.)

Комбинированное лечение ХГБН у женщин с гиповитаминозом оказалось наилучшим вариантом дифференцированной терапии.

По сравнению с каждым из вариантов монотерапии комбинированное лечение через месяц имело преимущество по снижению ЧГБ и частоты приема анальгетиков, а через четыре месяца – еще и по уменьшению индекса НИТ и выраженности депрессии [21].

По остальным характеристикам, по которым результаты дифференцированной терапии имели отличие, итоги комбинированного лечения соответствовали тому варианту монотерапии, результаты которого были лучше. Так, результаты комбинированного лечения повторяли результаты монотерапии amitriptилином по ДГБ, ИГБ, выраженности тревоги, общему баллу ПИ и его компонентам *Субъективное качество сна (К1)*, *Латентность сна (К2)*, *Эффективность сна (К4)* и *Нарушение качества сна (К5)*. Причем по каждому из них результаты группе монотерапии amitriptилином были лучше, чем в группе монотерапии витамином. По встречаемости распространенной боли (и количеству ее зон) и баллу БПМ результаты комбинированного лечения через месяц повторяли результаты монотерапии витамином. (По этим характеристикам через месяц результаты монотерапии витамином против монотерапии amitriptилином были лучше. Через четыре месяца по этим параметрам результаты дифференцированной терапии не отличались.)

Таким образом, ни один из желательных эффектов колекальциферола и amitriptилина при использовании комбинации препаратов не был ослаблен. При этом комбинированная терапия по сравнению со стандартной имела преимущества: 1) через месяц – более выраженное снижение ЧГБ и частоты приема анальгетиков, через четыре месяца – те же и дополнительно более выраженное снижение влияния ГБ на качество жизни пациенток и выраженности депрессии; 2) более раннее снижение встречаемости распространенной боли (и количества ее зон) и выраженности БПМ.

Среди работ, с которыми можно было сравнивать результаты комбинированного лечения



женщин с ХГБН, было обнаружено только 2 наблюдения. Эти исследования позволяли провести сопоставление лишь по единичным параметрам. Кроме того, эти работы отличались от настоящего исследования по возрасту пациентов или используемому антидепрессанту. В частности, одно из этих наблюдений было выполнено у детей с мигренью, у которых использовался амитриптилин отдельно и в сочетании с VD [89]. Другое было проведено у взрослых с фибромиалгией, у которых применялся тразодон в виде монотерапии и в комбинации с VD [116]. Тем не менее, результаты этих работ согласовывались с данными полученными нами. Так, Atilla Cayir с соавторами обнаружили, что у пациентов с мигренью при комбинированной терапии против монотерапии антидепрессантом снижение частоты цефалгии было более выраженным [89]. Alireza Mirzaei с соавторами выявили, что у пациентов с фибромиалгией при комбинированном лечении против монотерапии антидепрессантом уменьшение балла БИ и выраженности депрессии оказалось более существенным [116]. Таким образом, результаты этих работ соответствовали нашим данным по преимуществу комбинированного лечения над терапией антидепрессантом в отношении снижения ЧГБ, выраженности депрессии и балла БИ у пациенток с распространенной болью. При этом наше исследование впервые сообщило результаты лечения ГБН антидепрессантами в сочетании с колекальциферолом.

В настоящем исследовании определилась эффективность терапии.

У женщин с ХГБН монотерапия колекальциферолом, включающая нормализацию уровня VD (1 месяц) и поддержание нормы (в течение 3-х месяцев), имела невысокую эффективность. За четыре месяца ЧГБ у этих пациенток снизилась на 5,5 дн/мес (с 26,0[23,0;30,0] дн/мес до 19,0[16,0;23,0] дн/мес), или на 20%. При этом у женщин с разным начальным статусом гиповитаминоза эффективность терапии существенно отличалась. У пациенток, имевших до начала лечения дефицит VD, эффективность монотерапии колекальциферолом была выше, чем у пациенток с недостаточностью [21]. В частности, при исходном дефиците за четыре месяца ЧГБ снизилась на 10,0 дн/мес (с 28,0[28,0;30,0] дн/мес до 18,0[12,0;22,0] дн/мес), при недостаточности – на 4,0 дн/мес (с 24,0[23,0;28,0] дн/мес до 20,0[17,0;24,0] дн/мес). В относительных значениях эффективность терапии при дефиците против недостаточности оказалась втрое выше: 36% против 13% соответственно,  $p=0,006$ . Это согласовывалось с результатами кросс-секционного анализа: для тяжести ХГБН имел значение дефицит VD, и пациентки именно с этим статусом гиповитаминоза оказались более чувствительными к лечению колекальциферолом. Кроме того, важно отметить, что у женщин с дефицитом ЧГБ уменьшалась как при нормализации уровня 25(OH)D, так и при поддержании нормы витамина: эффективность лечения после терапевтического курса колекальциферола составляла 21%, а по завершении профилактического увеличилась до 36%,  $p=0,008$ .

Тем не менее, даже у пациенток с начальным дефицитом монотерапия колекальциферолом оказалась не соответствовала достаточной: была <50%. Кроме того, у этих женщин эффективность монотерапии витамином уступала стандартному лечению ХГБН: за четыре месяца снижение ЧГБ на 36% против 55% соответственно,  $p=0,012$ . Ввиду перечисленного используемый вариант терапии колекальциферолом не может быть рекомендован как самостоятельный метод лечения женщин с ХГБН и гиповитаминозом [21].

Эффективность комбинированной терапии по сравнению со стандартным лечением у женщин с ХГБН и гиповитаминозом оказалась выше. Так, снижение ЧГБ за четыре месяца при комбинированной терапии составило 68%, при стандартной – 54%,  $p=0,011$ .

Преимущество комбинированной терапии над стандартной обеспечивал результат у пациенток с исходным дефицитом VD. В частности, у женщин с дефицитом через четыре месяца эффективность комбинированной терапии против стандартной была выше: 74% против 55% соответственно,  $p<0,001$ . У женщин с недостаточностью VD через четыре месяца эффективность комбинированной и стандартной терапии не отличалась: в обоих случаях составляла 54%,  $p=0,152$  [21].

Кроме того, при комбинированной терапии встречаемость нежелательных реакций не отличалась от таковой при монотерапии амитриптилином. Это согласовывалось с высокой безопасностью терапии витамином: монотерапия колекальциферолом не сопровождалась побочными эффектами.

Таким образом, у женщин с ХГБН и дефицитом VD добавление колекальциферола к амитриптилину может быть рекомендовано как безопасное средство повышения эффективности стандартной терапии. Для достижения наилучшего эффекта лечения применение колекальциферола должно включать использование терапевтического и дальнейшего профилактического курсов препарата.

В настоящем исследовании устанавливались предикторы эффективности терапии.

Предикторами эффективности монотерапии колекальциферолом у пациенток с ХГБН оказались наличие распространенной боли и возраст начала заболевания до 33 лет. Предикторами эффективности комбинированного были те же характеристики. Причем эффективность монотерапии не была связана ни с наличием распространенной боли, ни с возрастом начала заболевания. Это подтверждало их значимость для эффективности комбинированного лечения терапии ХГБН.

Для практики ценно, что при лечении ХГБН методами с использованием витамина предикторы эффективности терапии совпадали с факторами, по которым у женщин можно было прогнозировать наличие дефицита VD. Как обсуждалось выше, измерение уровня 25(OH)D можно считать обязательным именно у пациенток с хронической распространенной

болью или ранним началом заболевания. При определении у них дефицита VD добавление таким женщинам колекальциферола к стандартной терапии ХГБН может быть наиболее оправданным.

То, что одним из предикторов эффективности монотерапии колекальциферолом было наличие хронической распространенной боли, позволило предположить возможный механизм влияния уровня VD при ХГБН. Так, при ХГБН ведущим патофизиологическим процессом является центральная сенситизация [17,80,206]. Одним из основных механизмов развития хронической распространенной боли считается тот же процесс [170,211]. Связь дефицита VD одновременно с повышенными ЧГБ и встречаемостью распространенной боли могла указывать на большую степень центральной сенситизации у пациентов с ХГБН при низком уровне 25(ОН)D против высокого. Уменьшение и ЧГБ, и встречаемости распространенной боли на фоне лечения колекальциферолом могло быть следствием снижения выраженности центральной сенситизации. Таким образом, можно предполагать, что у пациентов с ХГБН уровень VD оказывает влияние на степень центральной сенситизации.

Результаты лечения, полученные в группе нормы витамина, дополнительно подтвердили некоторые из вышеописанных результатов дифференцированной терапии.

В частности, по каждому из параметров, независимых от уровня 25(ОН)D (кроме характеристик региональной боли), динамика на фоне одинакового лечения в группах нормы витамина и монотерапии amitriptином полностью совпадала. Так, в этих группах ИГБ, объем принимаемых анальгетиков для купирования ГБ, выраженность тревоги, общий балл ПИ и нарушения по его компонентам *Субъективное качество сна* (K1) и *Латентность сна* (K2) снижались от визита к визиту. Встречаемость ДПМ и *Нарушение дневного функционирования* (K7) в обеих группах уменьшились отсрочено: не изменились на втором визите против первого, но уменьшились на третьем против второго (и первого). Полное совпадение динамики по перечисленным параметрам у женщин с нормой VD и с сохранявшимся гиповитаминозом в очередной раз говорило об отсутствии влияния уровня 25(ОН)D на данные характеристики.

Кроме того, эффективность терапии amitriptином при сохранявшейся норме витамина (группа нормы витамина) и при компенсированном гиповитаминозе (группа комбинированного лечения) была сравнимой. При этом эффективность терапии amitriptином у пациенток с сохранявшейся нормой витамина оказалась выше, чем у женщин с сохранявшимся гиповитаминозом (группа монотерапии amitriptином): за четыре месяца снижение ЧГБ на 60% против 54%,  $p=0,011$ . Это еще раз подчеркивало значимость уровня VD для частоты цефалгии при ХГБН.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили:

1. определить распространенность гиповитаминоза D среди российских пациенток с ХГБН;

2. оценить наличие связи между сывороточным содержанием 25(OH)D и тяжестью клинических проявлений при ХГБН у женщин;
3. определить характеристики ХГБН и ее коморбидных нарушений, ассоциированные с низким уровнем 25(OH)D;
4. оценить связь уровня VD с возрастом начала ХГБН;
5. выявить у женщин с ХГБН перечень нарушений, поддающихся коррекции за счет компенсации гиповитаминоза D;
6. оценить эффективность лечения ХГБН методом компенсации гиповитаминоза D при его использовании в виде монотерапии и в сочетании со стандартной терапией заболевания;
7. определить предикторы эффективности терапии с использованием VD;
8. разработать практические рекомендации по использованию витамина D в лечении пациенток с ХГБН.

## 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(ОН)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(ОН)D, дифференцирующим тяжесть данных проявлений, является дефицит витамина.
3. У женщин с ХГБН дефицит VD по сравнению с более высоким уровнем 25(ОН)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(ОН)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(ОН)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 amitriptyline с нормализацией концентрации 25(ОН)D и ее поддержанием, является более эффективной по сравнению с монотерапией amitriptyline: снижение ЧГБ от исходной на 74% против 55% соответственно ( $p<0,001$ ). При гиповитаминозе добавление колекальциферола к amitriptyline 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(ОН)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 amitриптилина и ибупрофена.
4. Применение колекальциферола у женщин с дефицитом VD должно быть направлено на нормализацию сывороточного содержания 25(ОН)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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, или кальцидиол

CYP – цитохром P450-зависимая монооксигеназа

DALYs – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности

DSM – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам

НИТ – индекс влияния головной боли

IL – интерлейкин

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

VD – витамин D

VDR – рецепторы витамина D

WASO – пробуждение после наступления сна

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

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ПИ – Питтсбургский индекс качества сна

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ХШРБ – хроническая широко распространенная боль

ЦНС – центральная нервная система

ЧГБ – частота головной боли

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Березин, Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека / Ф.Б. Березин. – Л.: Наука. 1988. – 270 с.
2. Бобров, А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия / А.Е. Бобров // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 4. – С. 328-332.
3. Вейн, А.М. Гендерная проблема в неврологии / А.М. Вейн, А.Б. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – Т. 103. – № 10. – С. 4-14.
4. Воробьева, О.В. Тревожные расстройства в неврологической практике / О.В. Воробьева // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № 24. – С. 1820-1823.
5. Выгонская, М.В. Мышечно-скелетная боль / М.В. Выгонская, Е.Г. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №1. – С. 94-98.
6. Горюнова, А.В. Патогенетические механизмы головной боли напряжения. Терапевтическая стратегия и профилактика. / А.В. Горюнова // Лечащий врач. – 2012. – №1. – С. 6-12.
7. Громова, О.А. Витамин D – смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин; под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2018. – 576 с.
8. Данилов, А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. – М. : АММ ПРЕСС, 2016. – 636 с.
9. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев, Г.М. Дюкова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Мед. инф. агентство, 2007. – 208 с.
10. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации / РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2020. – 75 с.
11. Древаль, А.В. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D: руководство для врачей / А.В. Древаль. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2019. – 160 с.
12. Избранные лекции по неврологии II / Под ред. В.Л. Голубева. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 480 с.
13. Калуев, А.В. Механизмы нейропротекторного действия витамина D3 / А.В. Калуев, К.О. Еремин, П. Туохима / Биохимия. – 2004. – Т. 69. – № 7. – С. 907-911.
14. Каракулова, Ю.В. Серотониновая система периферической крови больных головной болью напряжения: Клинико-биохимическое исследование: специальность 14.00.13 «Нервные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора



- медицинских наук / Каракулова Юлия Владимировна; Пермская государственная медицинская академия. – Пермь, 2006. – 49 с.
15. Каронова, Т.Л. Тревожно-депрессивные расстройства у лиц с разным уровнем обеспеченности витамином D / Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, О.Д. Беляева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т. 115. – № 10-2. – С. 55-58.
  16. Карпова, М.И. Роль иммунной системы в прогрессировании головной боли напряжения и мигрени: специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Карпова Мария Ильинична; Челябинская государственная медицинская академия. – Челябинск, 2011. – 45 с.
  17. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения / Л. Р. Ахмадеева, Ю. Э. Азимова, Ю. В. Каракулова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т.24. – № 7. – С. 411-419.
  18. Ковальзон, В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование-сон» / В.М. Ковальзон. – 3-е изд. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2017. – 239 с.
  19. Колоскова, А. Гиповитаминоз D и хроническая боль / А. Колоскова, О. Воробьева // Врач. – 2018. – № 9. – С. 31-36.
  20. Колоскова, А.А. Влияние гиповитаминоза D на дисфункцию перикраниальных мышц у пациенток с хронической головной болью напряжения / А.А. Колоскова, О.В. Воробьева // Медицинский Алфавит. Неврология и психиатрия. – 2019. – Т. 4. – № 39. – С. 24-27.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. Кукушкин, М.Л. Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна / М.Л. Кукушкин, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117. – №4. – С. 19-27
  25. Лурия, А.Р. Функциональная организация мозга / А.Р. Лурия. – М. : Педагогика, 1985. – 411 с.

26. Мальцев, С.В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. Т. 9. – № 85. – С. 12-8.
27. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.В. Гилельс [и др.] // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2016. – № 4. – С. 9-18.
28. Мухин, Е.И. Структурные, функциональные и нейрохимические основы сложных форм поведения / Е.И. Мухин. – М. : Медицина, 1990. – 346 с.
29. Нехорошкова, А.Н. Проблема тревожности как сложного психофизиологического явления / А.Н. Нехорошкова, А.В. Грибанов, Ю.С. Джос // Экология человека. – 2014. – №6. – С. 47-54.
30. Осипова, В.В. Головная боль напряжения: диагностика и терапия / В.В. Осипова // Вестник семейной медицины. – 2010. – №2. – С. 26-30.
31. Осипова, В.В. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство / В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. – М. : Мед. инф. агентство, 2014. – 336 с.
32. Петрушкина, А.А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации / А.А. Петрушкина, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 15-20.
33. Пигарова Е.А. Неклассические эффекты витамина D / Е.А. Пигарова, А.А. Петрушкина // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20. – №3. – С. 90-101.
34. Попова, Н.К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга / Н.К. Попова, Т.В. Ильчибаева, В.С. Науменко // Биохимия. – 2017. – Т. 82. – №3. – С. 449-459.
35. Семин, С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91. – №2. – С. 122-131.
36. Сергеев, А. В. Головная боль напряжения: современное состояние проблемы / А.В. Сергеев // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22. – № 22. – С. 1573-1582.
37. Симонов, П.В. Эмоциональный мозг. Физиология, нейроанатомия, психология эмоций / П.В. Симонов. – М. : Наука, 1981. – 215 с.
38. Табеева, Г.Р. Головная боль напряжения: от клинического многообразия к приоритетам терапии / Г.Р. Табеева // Врач. – 2014. – № 9. – С. 17-24.
39. Табеева, Г.Р. Мигрень / Г.Р. Табеева, Н.Н. Яхно. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
40. Туровская, Е.Ф. Неврогенные механизмы в патогенезе хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом: специальность 14.01.11 «Нервные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Туровская Екатерина

- Федоровна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2015. – 126 с.
41. Тянь, К.В. Значение нейротрофического фактора головного мозга в патогенезе хронической головной боли напряжения: специальность 14.01.11 «Нервные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тянь Ксения Валериевна; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2019. – 108 с.
  42. Украинцева, Ю.В. Индивидуальные поведенческие и вегетативные проявления эмоционального стресса у человека / Ю.В. Украинцева, Д.Н. Берлов, М.Н. Русалова // Журнал высшей нервной деятельности. – 2006. – Т. 56. – № 2. – С. 183-192.
  43. Филатова, Е.С. Центральная регуляция боли у пациентов с заболеванием суставов и подходы к терапии / Е.С. Филатова, Ш.Ф. Эрдес, Е.Г. Филатова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 12. – С. 159-164.
  44. Шварц, Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Г.Я. Шварц // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – № 7. – С. 477-486.
  45. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D / I. Kaneko, M.S. Sabir, C.M. Dussik [et al.] // FASEB journal. – 2015. – Vol. 29. – Iss. 9. – P. 4023-4035.
  46. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation / H.A. Shirazi, J. Rasouli, B. Ciric [et al.] // Experimental and molecular pathology. – 2015. – Vol. 98. – Iss. 2. – P. 240-245.
  47. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons / J. Brown, J.I. Bianco, J.J. McGrath [et al.] // Neuroscience letters. – 2003. – Vol. 343. – Iss. 2. – P. 139-143.
  48. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis / E. Garcion, S. Nataf, A. Berod [et al.] // Brain research. Molecular brain research. – 1997. – Vol. 45. – Iss. 2. – P. 255-267.
  49. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4 / M.T. Cantorna, W.D. Woodward, C.E. Hayes, H.F. DeLuca // Journal of immunology (Baltimore, Md.). – 1998. – Vol. 160. – Iss. 11. – P. 5314-5319.
  50. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates gamma 1 transpeptidase activity in rat brain / E. Garcion, X.D. Thanh, F. Bled [et al.] // Neuroscience letters. – 1996. – Vol. 216. – Iss. 3. – P. 183-186.

51. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes / I. Neveu, P. Naveilhan, C. Baudet [et al.] // *Neuroreport*. – 1994. – Vol. 6. – Iss. 1. – P. 124-126.
52. 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor / P. Naveilhan, I. Neveu, D. Wion [et al.] // *Neuroreport*. – 1996. – Vol. 7. – Iss. 13. – P. 2171-2175.
53. 1 $\alpha$ , 25 dihydroxyvitamin D3-dependent up-regulation of calcium-binding proteins in motoneuron cells / M.E. Alexianu, E. Robbins, S. Carswell [et al.] // *Journal of neuroscience research*. – 1988. – Vol. 51. – Iss. 1. – P. 58-66.
54. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates mitochondrial oxygen consumption and dynamics in human skeletal muscle cells / Z.C. Ryan, T.A. Craig, C.D. Folmes [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2016. – Vol. 291. – Iss. 3. – P. 1514-1528.
55. 25-Hydroxy vitamin D detection using different analytic methods in patients with migraine / L. Gallelli, A. Michniewicz, E. Cione [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 8. – Iss. 6. – P. 895.
56. 25-Hydroxyvitamin D concentration and sleep duration and continuity: multi-ethnic study of atherosclerosis / S.M. Bertisch, S. Sillau, I.H. de Boer [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38. – Iss. 8. – P. 1305-1311.
57. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain / O. Gendelman, D. Itzhaki, S. Makarov [et al.] // *Lupus*. – 2015. – Vol. 24. – Iss. 4-5. – P. 483-489.
58. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine / P. Gazerani, R. Fuglsang, J.G. Pedersen [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2019. – Vol. 35. – Iss. 4. – P. 715-723.
59. A systematic review of risk factors associated with transitioning from regional musculoskeletal pain to chronic widespread pain / B. Larsson, J. Björk, B. Börsbo [et al.] // *European journal of pain (London, England)*. – 2012. – Vol. 16. – Iss. 8. – P. 1084-1093.
60. Aaron, L.A. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions / L.A. Aaron, D. Buchwald // *Best practice & research. Clinical rheumatology*. – 2003. – Vol. 17. – Iss. 4. – P. 563-574.
61. Abnormal neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice lacking 1,25-dihydroxy vitamin D3 (1,25-(OH)<sub>2</sub> D3) / Y. Zhu, R. Zhou, R. Yang [et al.] // *Hippocampus*. – 2012. – Vol. 22. – Iss. 3. – P. 421-433.
62. Abokrysha, N.T. Vitamin D deficiency in women with fibromyalgia in Saudi Arabia / N.T. Abokrysha // *Pain medicine*. – 2012. – Vol. 13. – Iss. 3. – P. 452-458.

63. Acute kidney injury due to overcorrection of hypovitaminosis D: a tertiary center experience in the Kashmir Valley of India / A.M. Chowdry, H. Azad, M.S. Najjar [et al.] // Saudi journal of kidney diseases and transplantation. – 2017. – Vol. 28. – Iss. 6. – P. 1321-1329.
64. Alenina, N. The role of serotonin in adult hippocampal neurogenesis / N. Alenina, F. Klempin // Behavioural brain research. – 2015. – Vol. 277. – P. 49-57.
65. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties / A.T. Beck, N. Epstein, G. Brown [et al.] // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 1988. – Vol. 56. – Iss. 6. – P. 893-897.
66. An inventory for measuring depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // Archives of general psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – P. 561-571.
67. Anxiety and depression in tension-type headache: a population-based study / T.-J. Song, S.-J. Cho, W.-J. Kim [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – P. e0165316.
68. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D: the Tromsø Study: Tromsø 6 / M. Kjaergaard, A.E. Eggen, E.B. Mathiesen [et al.] // Headache. – 2012. – Vol. 52. – Iss. 10. – P. 1499-1505.
69. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study / M.T. Hoang, L.F. Defina, B.L. Willis [et al.] // Mayo Clinic proceedings. – 2011. – Vol. 86. – Iss. 11. – P. 1050-1055.
70. Association between self-reported sleep duration and serum vitamin D level in elderly Korean adults / J.H. Kim, J.H. Chang, D.Y. Kim [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2014. – Vol. 62. – Iss. 12. – P. 2327-2332.
71. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season / A. Nanri, T. Mizoue, Y. Matsushita [et al.] // European journal of clinical nutrition. – 2009. – Vol. 63. – Iss. 12. – P. 1444-1447.
72. Association of oxidative stress to the genesis of anxiety: implications for possible therapeutic interventions / W. Hassan, C.E.B. Silva, I.U. Mohammadzai [et al.] // Current neuropharmacology. – 2014. – Vol. 12. – Iss. 2. – P. 120-139.
73. Association of psychiatric comorbidity and efficacy of treatment in chronic daily headache in Indian population / A.K. Singh, R. Shukla, J.K. Trivedi [et al.] // Journal of neurosciences in rural practice. – 2013. – Vol. 4. – Iss. 2. – P. 132-139.
74. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with sleep phenotypes in a German community sample / E. Dogan-Sander, A. Willenberg, İ. Batmaz [et al.] // PloS One. – 2019. – Vol. 14. – Iss. 7. – P. e0219318.

75. Association of serum vitamin D with symptoms of depression and anxiety in early pregnancy / J.Y. Huang, D. Arnold, C.-F. Qiu [et al.] // *Journal of women's health*. – 2014. – Vol. 23. – Iss. 7. – P. 588-595.
76. Associations between serum vitamin D level and mean hours of sleep: 2011 Korea National Health and Nutrition Examination / H.J. Lee, H.D. Lee, H.S. Hwang [et al.] // *Survey Korean Journal of Family Practice*. – 2014. – Vol. 4. – P. 293-298.
77. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study / S.S. Ødegård, M. Engstrøm, T. Sand [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 1994. – Vol. 11. – Iss. 3. – P. 197-206.
78. Batcheller, P. Survey of Cluster Headache (CH) sufferers using vitamin D3 as a CH preventative (P1.256) / P. Batcheller // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82 (Suppl. 10). – P. 1.256.
79. BDNF as a pain modulator / A. Merighi, C. Salio, A. Ghirri [et al.] // *Progress in neurobiology*. – 2008. – Vol. 85. – Iss. 3. – P. 297-317.
80. Bendtsen, L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache / L. Bendtsen // *Current pain and headache reports*. – 2003. – Vol. 7. – Iss. 6. – P. 460-465.
81. Berridge, M.J. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms / M.J. Berridge // *Pharmacological reviews*. – 2017. – Vol. 69. – Iss. 2. – P. 80-92.
82. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition / B. Bandelow, D. Baldwin, M. Abelli [et al.] // *The world journal of biological psychiatry*. – 2017. – Vol. 18. – Iss. 3. – P. 162-214.
83. Bouayed, J. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways / J. Bouayed, H. Rammal, R. Soulimani // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2009. – Vol. 2. – Iss. 2. – P. 63-67.
84. Bradley, L.A. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia / L.A. Bradley // *Current pain and headache reports*. – 2005. – Vol. 9. – Iss. 2. – P. 79-86.
85. Cairns, B.E. The influence of gender and sex steroids on craniofacial nociception / B.E. Cairns // *Headache*. – 2007. – Vol. 47, № 2. – P. 319-324.
86. Carlberg, C. The concept of the personal vitamin D response index / C. Carlberg, A. Haq // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2018. – Vol. 175. – P. 12-17.
87. Casseb, G.A.S. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety / G.A.S. Casseb, M.P. Kaster, A.L.S. Rodrigues // *CNS Drugs*. – 2019. – Vol. 33. – Iss. 7. – P. 619-637.
88. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both b2- and b3-adrenergic receptors / A.G. Nackley, K.T. Tan, K. Fecho [et al.] // *Pain*. – 2007. – Vol. 128. – Iss. 3. – P. 199-208.

89. Cayir, A. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients / A. Cayir, M.I. Turan, H. Tan // *Brazilian journal of medical and biological research*. – 2014. – Vol. 47. – Iss. 4. – P. 349-354.
90. Cheng, Y.-C. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: a systematic review and meta-analysis / Y.-C. Cheng, Y.-C. Huang, W.-L. Huang // *Depression and anxiety*. – 2020. – Vol. 37. – Iss. 6. – P. 549-564.
91. Cho, S.-J. Sleep and tension-type headache / S.J. Cho, T.-J. Song, M.K. Chu // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2019. – Vol. 19. – Iss. 7. – P. 44.
92. Cholecalciferol (vitamin D3) reduces rat neuropathic pain by modulating opioid signaling / P. Poisbeau, M. Aouad, G. Gazzo [et al.] // *Molecular neurobiology*. – 2019. – Vol. 56. – Iss. 10. – P. 7208-7221.
93. Ciszek, B.P. Persistent catechol-O-methyltransferase-dependent pain is initiated by peripheral  $\beta$ -adrenergic receptors / B.P. Ciszek, S.C. O'Buckley, A.G. Nackley // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124. – Iss. 5. – P. 1122-1135.
94. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / F. Cosman, S.J. de Beur, M. S. LeBoff [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2014. – Vol. 25. – Iss. 10. – P. 2359-2381.
95. Comorbidities, intensity, frequency and duration of pain, daily functioning and health care seeking in local, regional, and widespread pain - a descriptive population-based survey (SwePain) / A. Grimby-Ekman, B. Gerdle, J. Björk [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2015. – Vol. 16. – P. 165.
96. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes / K.D. Juang, S.J. Wang, J.L. Fuh [et al.] // *Headache*. – 2000. – Vol. 40. – Iss. 10. – P. 818-823.
97. Correlates of symptoms of depression and anxiety in chronic hemodialysis patients / M. Bossola, C. Ciciarelli, E. Di Stasio [et al.] // *General hospital psychiatry*. – 2010. – Vol. 32. – Iss. 2. – P. 125-131.
98. Cortical plasticity between the pain and pain-free phases in patients with episodic tension-type headache / B. Chen, Y. He, L. Xia [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2016. – Vol. 17. – Iss. 1. – P. 105.
99. Crystal, S.C. Epidemiology of tension-type headache / S.C. Crystal, M.S. Robbins // *Current pain and headache reports*. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 449-454.
100. Darling, A.L. Preliminary evidence of an association between vitamin D status and self-assessed sleep duration but not overall sleep quality: results from the D-FINES study of South Asian and Caucasian pre- and post-menopausal women living in Southern England / A.L. Darling, D.J. Skene, S.A. Lanham-New // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2011. – Vol. 70. – Iss. OCE3. – P. 88.

101. de Tommaso, M. Tension type headache / M. de Tommaso, C. Fernández-de-Las-Penas // *Current rheumatology reviews*. – 2016. – Vol. 12. – Iss. 2. – P. 127-139.
102. de Viragh, P.A. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis / P.A. de Viragh, K.G. Haglid, M.R. Celio // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – Vol. 86. – Iss. 10. – P. 3887-3890.
103. Dean, J. The neurobiology of depression: An integrated view / J. Dean, M. Keshavan // *Asian journal of psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – P. 101-111.
104. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study / J.-A. Zwart, G. Dyb, K. Hagen [et al.] // *European journal of neurology*. – 2003. – Vol. 10. – Iss. 2. – P. 147-152.
105. Depressive symptoms, anatomical region, and clinical outcomes for patients seeking outpatient physical therapy for musculoskeletal pain / S.Z. George, R.A. Coronado, J.M. Beneciuk [et al.] // *Physical therapy*. – 2011. – Vol. 91. – Iss. 3. – P. 358-372.
106. Differential expression of M-CSF, LIF, and TNF-alpha genes in normal and malignant rat glial cells: regulation by lipopolysaccharide and vitamin D / I. Furman, C. Baudet, P. Brachet // *Journal of neuroscience research*. – 1996. – Vol. 46. – Iss. 3. – P. 360-366.
107. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain / D.W. Eyles, S. Smith, R. Kinobe [et al.] // *Journal of chemical neuroanatomy*. – 2005. – Vol. 29. – Iss. 1. – P. 21-30.
108. Does vitamin D supplementation alleviate chronic nonspecific musculoskeletal pain? A systematic review and meta-analysis / M. Gaikwad, S. Vanlint, M. Mittinity [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2017. – Vol. 36. – Iss. 5. – P. 1201-1208.
109. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine / K. Shinpo, S. Kikuchi, H. Sasaki [et al.] // *Journal of neuroscience research*. – 2000. – Vol. 62. – Iss. 3. – P. 374-382.
110. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial / M. Ashina, L.H. Lassen, L. Bendtsen [et al.] // *Brain*. – 1999. – Vol. 353. – Iss. 9149. – P. 287-289.
111. Effect of vitamin D deficiency on the frequency of headaches in migraine / T.J. Song, M.K. Chu, J.H. Sohn [et al.] // *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. – 2018. – Vol. 14. – Iss. 3. – P. 366-373.



112. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway / K.V. Knutsen, A.A. Madar, M. Brekke [et al.] // *Pain*. – 2014. – Vol. 155. – Iss. 12. – P. 2591-2598.
113. Effect of vitamin D supplementation on pain: a systematic review and meta-analysis / Z. Wu, Z. Malihi, A.W. Stewart [et al.] // *Pain Physician*. – 2016. – Vol. 19. – Iss. 7. – P. 415-427.
114. Effect of vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients / T. Mottaghi, G. Askari, F. Khorvash [et al.] // *Journal of research in medical sciences*. – 2015. – Vol. 20. – Iss. 5. – P. 477-482.
115. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity / C.M. Girgis, R.J. Clifton-Bligh, N. Turner [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2014. – Vol. 80. – Iss. 2. – P. 169-181.
116. Effects of vitamin D optimization on quality of life of patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial / A. Mirzaei, M. Zabihyeganeh, S.A. Jahed [et al.] // *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. – 2018. – Vol. 32. – P. 29.
117. Effects of vitamin D therapy on quality of life in patients with fibromyalgia / A. Dogru, A. Balkarli, V. Cobankara [et al.] // *The Eurasian journal of medicine*. – 2017. – Vol. 49. – Iss. 2. – P. 113-117.
118. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency / R. Yilmaz, A. Salli, H.T. Cingoz [et al.] // *International journal of rheumatic diseases*. – 2016. – Vol. 19. – Iss. 12. – P. 1255-1262.
119. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review / G. Li, L. Mbuagbaw, Z. Samaan [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2014. – Vol. 99. – Iss. 3. – P. 757-767.
120. Epidemiology of tension-type headache / B.S. Schwartz, W.F. Stewart, D. Simon [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – Iss. 5. – P. 381-383.
121. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – Iss. 7. – P. 1911-1930.
122. Evidence that vitamin D<sub>3</sub> increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D<sub>2</sub> / H.M. Trang, D.E. Cole, L.A. Rubin [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 1998. – Vol. 68. – Iss. 4. – P. 854-858.
123. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> / E. Garcion, L. Sindji, C. Montero-Menei [et al.] // *Glia*. – 1998. – Vol. 22. – Iss. 3. – P. 282-294.

124. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase / D. Zehnder, R. Bland, M.C. Williams [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2001. – Vol. 86. – Iss. 2. – P. 888-894.
125. Felger, J.C. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications / J.C. Felger, F.E. Lotrich // *Neuroscience*. – 2013. – Vol. 246. – P. 199-229.
126. Gezen-Ak, D. The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons / D. Gezen-Ak, E. Dursun, S. Yilmazer // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – Iss. 3. – P. e17553.
127. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression / A.J. Baxter, K.M. Scott, T. Vos [et al.] // *Psychological medicine*. – 2013. – Vol. 43. – Iss. 5. – P. 897-910.
128. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature / A.J. Ferrari, A.J. Somerville, A.J. Baxter [et al.] // *Psychological medicine*. – 2013. – Vol. 43. – Iss. 3. – P. 471-481.
129. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators // *Lancet* (London, England). – 2015. – Vol. 386. – Iss. 9995. – P. 743-800.
130. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet* (London, England). – 2016. – Vol. 388. – Iss. 10053. – P. 743– 800. – P. 1545-1602.
131. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache / T. Schmidt-Wilcke, E. Leinisch, A. Straube [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65. – Iss. 9. – P. 1483-1486.
132. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition / L. Bendtsen, M.E. Bigal, R. Cerbo [et al.] // *Cephalalgia*. – 2010. – Vol. 30. – Iss. 1. – P. 1-16.
133. Halker, R.B. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem / R.B. Halker, E.V. Hastriter, D.W. Dodick // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76. – Iss. 7 (Suppl. 2). – P. S37-S43.
134. Harinarayan, C.V. Vitamin D status in India – its implications and remedial measures / C.V. Harinarayan, S.R. Joshi // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2009. – Vol. 57. – P. 40-48.
135. Hartung, J.E.  $\beta$ 2- and  $\beta$ 3-adrenergic receptors drive COMT-dependent pain by increasing production of nitric oxide and cytokines / J.E. Hartung, B.P. Cizek, A.G. Nackley // *Pain*. – 2014. – Vol. 155. – Iss. 7. – P. 1346-1355.

136. Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. – 2017. – Vol. 18. – Iss. 2. – P. 153-165.
137. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 357. – Iss. 3. – P. 266-281.
138. Hussein, M. The potential role of serum vitamin D level in migraine headache: a case-control study / M. Hussein, W. Fathy, R.M. Abd Elkareem // *Journal of pain research*. – 2019. – Vol. 12. – P. 2529-2536.
139. Hypocalcemia and vitamin D deficiency amongst migraine patients: a nationwide retrospective study / U. Patel, N. Kodumuri, P. Malik [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2019. – Vol. 55. – Iss. 8. – P. 407.
140. Imeri, L. How (and why) the immune system makes us sleep / L. Imeri, M.R. Opp // *Nature reviews. Neuroscience*. – 2009. – Vol. 10. – Iss. 3. – P. 199-210.
141. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a meta-analysis study / R.B. Rocha, E.R. Dondossola, A.J. Grande [et al.] // *Journal of psychiatric research*. – 2016. – Vol. 83. – P. 47-53.
142. Insufficient sleep in tension-type headache: a population study. *Journal of Clinical Neurology* / J. Oh, S. Cho, W. Kim [et al.] // *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. – 2018. – Vol. 14. – Iss. 4. – P. 566-573.
143. International Headache Society headache diagnostic patterns in pain facility patients / D.A. Fishbain, R. Cutler, B. Cole [et al.] // *The Clinical journal of pain*. – 2001. – Vol. 17. – Iss. 1. – P. 78-93.
144. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? / S. Prakash, M. Kumar, P. Belani [et al.] // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2013. – Vol. 16. – Iss. 4. – P. 650-658.
145. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults / B Dawson-Hughes, A Mithal, JP Bonjour [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2010. – Vol. 21. – Iss. 7. – P. 1151–1154.
146. Is hypovitaminosis D associated with fibromyalgia? A systematic review / Y.A. Martins, C.A.E.F. Cardinali, M.I. Ravanelli [et al.] // *Nutrition reviews*. – 2020. – Vol. 78. – Iss. 2. – P. 115-133.
147. Is serum hypovitaminosis D associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A meta-analysis of observational studies / M.-Y. Hsiao, C.-Y. Hung, K.-V. Chang [et al.] // *Pain physician*. – 2015. – Vol. 18. – Iss. 5. – P. E877-887.

148. Is Vitamin D supplementation effective for low back pain? A systematic review and meta-analysis / J.R. Zadro, D. Shirley, M. Ferreira [et al.] // *Pain physician*. – 2018. – Vol. 21. – Iss. 2. – P. 121-145.
149. Jensen, R. Epidemiology and comorbidity of headache / R. Jensen, L.J. Stovner // *The Lancet. Neurology*. – 2008. – Vol. 7. – Iss. 4. – P. 354-361.
150. Ju, S.-Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis / S.Y. Ju, Y.J. Lee, S.N. Jeong // *The journal of nutrition, health & aging*. – 2013. – Vol. 17. – Iss. 5. – P. 447-455.
151. Julius, D. Molecular mechanisms of nociception / D. Julius, A.I. Basbaum // *Nature*. – 2001. – Vol. 413. – Iss. 6852. – P. 203-210.
152. Kjærgaard, M. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population / M. Kjærgaard, R. Joakimsen, R. Jorde // *Psychiatry research*. – 2011. – Vol. 190. – Iss. 2-3. – P. 221-225.
153. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes / T.T. Wang, L.E. Tavera-Mendoza, D. Laperriere [et al.] // *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. – 2005. – Vol. 19. – Iss. 11. – P. 2685-2695.
154. Lerner, P.P. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: current state / P.P. Lerner, L. Sharony, C. Miodownik // *Clinical nutrition ESPEN*. – 2018. – Vol. 23. – P. 89-102.
155. Letterio, J.J. Regulation of immune responses by TGF-beta / J.J. Letterio, A.B. Roberts // *Annual review of immunology*. – 1998. – Vol. 16. – P. 137-161.
156. Lips, P. Worldwide status of vitamin D nutrition / P. Lips // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2010. – Vol. 121. – Iss. 1-2. – P. 297-300.
157. Localized or widespread musculoskeletal pain: does it matter? / Y. Kamaleri, B. Natvig, C.M. Ihlebaek [et al.] // *Pain*. – 2008. – Vol. 138. – Iss. 1. – P. 41-46.
158. Lockwood, S. What goes up must come down: insights from studies on descending controls acting on spinal pain processing / S. Lockwood, A.H. Dickenson // *Journal of neural transmission (Vienna, Austria)*. – 2020. – Vol. 127. – Iss. 4. – P. 541-549.
159. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with higher risk of frequent headache in middle-aged and older men / J.K. Virtanen, R. Giniatullin, P. Mäntyselkä [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 39697.
160. Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males / L.J. Black, P. Jacoby, K.L. Allen [et al.] // *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. – 2014. – Vol. 48. – Iss. 2. – P. 464-471.

161. Mapping the association between vitamin D and low back pain: a systematic review and meta-analysis of observational Studies / J. Zadro, D. Shirley, M. Ferreira [et al.] // *Pain physician*. – 2017. – Vol. 20. – Iss. 7. – P. 611-640.
162. May, A. A review of diagnostic and functional imaging in headache / A. May // *The journal of headache and pain*. – 2006. – Vol. 7. – Iss. 4. – P. 1743-1784.
163. McBeth, J. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain / J. McBeth, K. Jones // *Best practice & research. Clinical rheumatology*. – 2007. – Vol. 21. – Iss. 3. – P. 403-425.
164. MicroRNA expression profiles differentiate chronic pain condition subtypes / B.P. Cizek, A.A. Khan, H. Dang [et al.] // *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. – 2015. – Vol. 166. – Iss. 6. – P. 706-711.e11.
165. Mitsikostas, D.D. Comorbidity of headache and depressive disorders / D.D. Mitsikostas, A.M. Thomas // *Cephalalgia*. – 1999. – Vol. 19. – Iss. 4. – P. 211-217.
166. Molarius, A. Recurrent headache and migraine as a public health problem – a population-based study in Sweden / A. Molarius, A. Tegelberg // *Headache*. – 2006. – Vol. 46. – Iss. 1. – P. 73-81.
167. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium / O.H. Sørensen, B. Lund, B. Saltin [et al.] // *Clinical science (London, England)*. – 1979. – Vol. 56. – Iss. 2. – P. 157-161.
168. Naughton, F. Does sleep quality predict pain-related disability in chronic pain patients? The mediating roles of depression and pain severity / F. Naughton, P. Ashworth, S.M. Skevington // *Pain*. – 2007. – Vol. 127. – Iss. 3. – P. 243-252.
169. Neurochemical effects of chronic administration of calcitriol in rats / P. Jiang, L.-H. Zhang, H.-L. Cai [et al.] // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6. – Iss. 12. – P. 6048-6059.
170. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain / R.R. Ji, A. Nackley, Y. Huh [et al.] // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129. – Iss. 2. – P. 343-366.
171. New clues about vitamin D functions in the nervous system / E. Garcion, N. Wion-Barbot, C.N. Montero-Menei [et al.] // *Trends in endocrinology and metabolism*. – 2002. – Vol. 13. – Iss. 3. – P. 100-105.
172. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults / G. Zhao, E.S. Ford, C. Li [et al.] // *The British journal of nutrition*. – 2010. – Vol. 104. – Iss. 11. – P. 1696-1702.
173. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome / G. Pagliai, I. Giangrandi, M. Dinu [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – Iss. 9. – P. 2525.
174. Nutritional status assessment of Minodar residence in Qazvin city, Iran: vitamin D deficiency in sunshine country, a public health issue / A. Ziaee, A. Javadi, M. Javadi [et al.] // *Global journal of health science*. – 2012. – Vol. 5. – Iss. 1. – P. 174-179.

175. Obstructive sleep apnea and objective short sleep duration are independently associated with the risk of serum vitamin D deficiency / R.D. Piovezan, C. Hirotsu, M.C. Feres [et al.] // *PloS One*. – 2017. – Vol. 12. – Iss. 7. – P. e0180901.
176. Olesen, J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache / J. Olesen // *Pharmacology & therapeutics*. – 2008. – Vol. 120. – Iss. 2. – P. 157-171.
177. Overlapping chronic pain conditions: implications for diagnosis and classification / W. Maixner, R.B. Fillingim, D.A. Williams [et al.] // *The journal of pain*. – 2016. – Vol. 17 (Suppl. 9). – P. T93-T107.
178. P060. Vitamin D deficiency in episodic migraine, chronic migraine and medication-overuse headache patients / R. Iannacchero, A. Costa, A. Squillace [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2015. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. A184.
179. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder / E. Normand, S. Potvin, I. Gaumond [et al.] // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – Iss. 2. – P. 219-224.
180. Parker, G.B. Vitamin D and depression / G.B. Parker, H. Brotchie, R.K. Graham // *Journal of affective disorders*. – 2017. – Vol. 208. – P. 56-61.
181. Pertile, R.A. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems / R.A. Pertile, X. Cui, D.W. Eyles // *Neuroscience*. – 2016. – Vol. 333. – P. 193-203.
182. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache / M. Ashina, L. Bendtsen, R. Jensen [et al.] // *Brain*. – 1999. – Vol. 122. – Iss. Pt9. – P. 1629-1635.
183. Potvin, S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls / S. Potvin, S. Marchand // *Pain*. – 2016. – Vol. 157. – Iss. 8. – P. 1704-1710.
184. Prevalence and long-term predictors of persistent chronic widespread pain in the general population in an 11-year prospective study: the HUNT study / I. Mundal, R.W. Gråwe, J.H. Bjørngaard [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2014. – Vol. 15. – P. 213.
185. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level / D. Pu, J. Luo, Y. Wang [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2018. – Vol. 37. – Iss. 1. – P. 179-184.
186. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study / S. Ashina, L. Bendtsen, A.C. Lyngberg [et al.] // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – Iss. 3. – P. 211-219.
187. Prevalence of tension-type headache in adult general population: the PACE study and review of the literature / T. Ferrante, G.C. Manzoni, M. Russo [et al.] // *Neurological sciences*. – 2013. – Vol. 34 (Suppl. 1). – P. S137-138.

188. Prevalence, management and burden of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres / K. Zebenholzer, C. Andree, A. Lechner [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2015. – Vol. 16. – P. 531.
189. Primary headaches and sleep disturbances: a cause or a consequence? / D. Andrijauskis, J. Ciauskaite, A. Vaitkus [et al.] // *Journal of oral & facial pain and headache*. – 2020. – Vol. 34. – Iss. 1. – P. 61-66.
190. Psychiatric comorbidity in chronic daily headache / A.P. Verri, A. Proletti Cecchini, C. Galli [et al.] // *Cephalalgia*. – 1998. – Vol. 18 (Suppl. 21). – P. 45-49.
191. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients / S.E. Gwilym, J.R. Keltner, C.E. Warnaby [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2009. – Vol. 61. – Iss. 9. – P. 1226-1234.
192. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the New Hoorn study / E. van 't Riet, M. Alsema, J.M. Rijkelijhuizen [et al.] // *Diabetes care*. – 2010. – Vol. 33. – Iss. 1. – P. 61-66.
193. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study / L. Rapisarda, M.R. Mazza, F. Tosto [et al.] // *Neurological sciences*. – 2018. – Vol. 39, (Suppl. 1). – P. 167-168.
194. Risk assessment for vitamin D / J.N. Hathcock, A. Shao, R. Vieth [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2007. – Vol. 85. – Iss. 1. – P. 6-18.
195. Role of the spinal TrkB-NMDA receptor link in the BDNF-induced long-lasting mechanical hyperalgesia in rat: a behavioural study / J.L. Marcos, D. Galleguillos, T. Pelissier [et al.] // *European journal of pain (London, England)*. – 2017. – Vol. 21. – Iss. 10. – P. 1688-1696.
196. Schildkraut, J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence / J.J. Schildkraut // *International journal of psychiatry*. – 1967. – Vol. 4. – Iss. 3. – P. 203-217.
197. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening / M. Pruessner, D.H. Hellhammer, J.C. Pruessner [et al.] // *Psychosomatic medicine*. – 2003. – Vol. 65. – Iss. 1. – P. 92-99.
198. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men / Y. Milaneschi, M. Shardell, A.M. Corsi [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2010. – Vol. 95. – Iss. 7. – P. 3225-3233.
199. Serum levels of vitamin D, vitamin D-binding protein and vitamin D receptor in migraine patients from central Anatolia region / A. Celikbilek, A.Y. Gocmen, G. Zararsiz [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2014. – Vol. 68. – Iss. 10. – P. 1272-1277.

200. Serum nutritional biomarkers and their associations with sleep among US adults in recent national surveys / M.A. Beydoun, A.A. Gamaldo, J.A. Canas [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – Iss. 8. – P. e103490.
201. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / V. Ganji, C. Milone, M.M. Cody [et al.] // *International archives of medicine*. – 2010. – Vol. 8. – P. 29.
202. Serum vitamin D status in a group of migraine patients compared with healthy controls: a case-control study / M. Togha, S. Razeghi Jahromi, Z. Ghorbani [et al.] // *Headache*. – 2018. – Vol. 58. – Iss. 10. – P. 1530-1540.
203. Shipton, E.A. Vitamin D and pain: vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities / E.A. Shipton, E.E. Shipton // *Pain research and treatment*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 904967.
204. Shiue, I. Low vitamin D levels in adults with longer time to fall asleep: US NHANES, 2005-2006 / I. Shiue // *International journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 168. – Iss. 5. – P. 5074-5075.
205. Silberstein, S.D. Chronic daily headache / S.D. Silberstein // *The Journal of the American Osteopathic Association*. – 2005. Vol. 105. – Iss. 4. – P. 23-29.
206. Silver, N. Headache (chronic tension-type) / N. Silver // *BMJ clinical evidence*. – 2007. – Vol. 2007. – P. 1205.
207. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: a randomized, controlled trial / C. Buettner, R.R. Nir, S.M. Bertisch [et al.] // *Annals of neurology*. – 2015. – Vol. 78. – Iss. 6. – P. 970-981.
208. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine / C. Fernández-de-Las-Peñas, J.J. Fernández-Muñoz, M. Palacios-Ceña [et al.] // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2017. – Vol. 11. – P. 1756285617745444.
209. Sleep problems and fatigue as predictors for the onset of chronic widespread pain over a 5- and 18-year perspective / K. Aili, M. Andersson, A. Bremander [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2018. – Vol. 19. – Iss. 1. – P. 390.
210. Sleep quality, arousal and pain thresholds in tension-type headache: a blinded controlled polysomnographic study / M. Engstrøm, K. Hagen, M. Bjørk [et al.] // *Cephalalgia*. – 2013. – Vol. 34. – Iss. 6. – P. 455-463.
211. Sluka, K.A. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain / K.A. Sluka, D.J. Clauw // *Neuroscience*. – 2016. – Vol. 338. – P. 114-129.
212. Standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data from four Nordic population samples using the Vitamin D Standardization Program protocols: shedding new light on vitamin D status in Nordic



- individuals / K.D. Cashman, K.G. Dowling, Z. Škrabáková [et al.] // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2015. – Vol. 75. – Iss. 7. – P. 549-561.
213. Tague, S.E. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones / S.E. Tague, P.G. Smith // *Journal of chemical neuroanatomy*. – 2011. – Vol. 41. – Iss. 1. – P. 1-12.
214. Tammimäki, A. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis / A. Tammimäki, P.T. Männistö // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2012. – Vol. 22. – Iss. 9. – P. 673-691.
215. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know / A.C. Ross, J.E. Manson, S.A. Abrams [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – Iss. 1. – P. 53-58.
216. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee / F. Wolfe, H.A. Smythe, M.B. Yunus [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 1990. – Vol. 33. – Iss. 2. – P. 160-172.
217. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity / F. Wolfe, D.J. Clauw, M.-A. Fitzcharles [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2010. – Vol. 62. – Iss. 5. – P. 600-610.
218. The association between low vitamin D and depressive disorders / Y. Milaneschi, W. Hoogendijk, P. Lips [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2014. – Vol. 19. – Iss. 4. – P. 444-451.
219. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis / Z. Wu, Z. Malihi, A.W. Stewart [et al.] // *Public health nutrition*. – 2018. – Vol. 21. – Iss. 11. – P. 2022-2037.
220. The association of headache frequency with pain interference and the burden of disease is mediated by depression and sleep quality, but not anxiety, in chronic tension type headache / M. Palacios-Ceña, J.J. Fernández-Muñoz, M. Castaldo [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2017. – Vol. 18. – Iss. 1. – P. 19.
221. The bidirectional relationship between headache and chronic musculoskeletal complaints: an 11-year follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) / K. Hagen, M. Linde, T.J. Steiner [et al.] // *European journal of neurology*. – 2012. – Vol. 19. – Iss. 11. – P. 1447-1454.
222. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project / M. Linde, A. Gustavsson, L.J. Stovner [et al.] // *European journal of neurology*. – 2012. – Vol. 19. – Iss. 5. – P. 703-711.
223. The effect of vitamin D replacement on spinal inhibitory pathways in women with chronic widespread pain / O. Kenis-Coskun, E. Giray, O.H. Gunduz [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2020. – Vol. 196. – P. 105488.

224. The effect of vitamin D supplementation on pain, quality of life, and nerve conduction studies in women with chronic widespread pain / G. Akyuz, C. Sanal-Toprak, I. Yagci [et al.] // *International journal of rehabilitation research*. – 2017. – Vol. 40. – Iss. 1. – P. 76-83.
225. The effects of single high-dose or daily low-dosage oral colecalciferol treatment on vitamin D levels and muscle strength in postmenopausal women / M. Apaydin, A.G. Can, M. Kizilgul [et al.] // *BMC endocrine disorders*. – 2018. – Vol. 18. – Iss. 1. – P. 48.
226. The epidemiology of headache disorders: a face-to-face interview of participants in HUNT4 / K. Hagen, A.N. Asberg, B.L. Uhling [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2018. – Vol. 19. – Iss. 1. – P. 25.
227. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / Lj. Stovner, K. Hagen, R. Jensen [et al.] // *Cephalalgia*. – 2007. – Vol. 27. – Iss. 3. – P. 193-210.
228. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) / Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) // *Cephalalgia*. – 2013. – Vol. 33. – Iss. 9. – P. 629-808.
229. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology / E.I. Martin, K.J. Ressler, E. Binder [et al.] // *Clinics in laboratory medicine*. – 2009. – Vol. 32. – Iss. 3. – P. 549-575.
230. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement / C.J. Rosen, J.S. Adams, D.D. Bikle [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2012. – Vol. 33. – Iss. 3. – P. 456-492.
231. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research / D.J. Buysse, C.F. Reynolds, 3rd, T.H. Monk [et al.] // *Psychiatry research*. – 1989. – Vol. 28. – Iss. 2. – P. 193-213.
232. The prevalence of chronic widespread pain in the general population / P. Croft, A.S. Rigby, R. Boswell [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 1993. – Vol. 20. – Iss. 4. – P. 710-713.
233. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32. – Iss. 5. – P. 373-381.
234. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine / T. Mottaghi, F. Khorvash, G. Askari [et al.] // *Journal of research in medical sciences*. – 2013. – Vol. 18 (Suppl. 1). – P. S66-70.
235. The relationship between serum vitamin D levels and sleep quality in fixed day indoor field workers in the electronics manufacturing industry in Korea / Y.S. Jung, C.H. Chae, Y.O. Kim [et al.] // *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. – 2017. – Vol. 29. – P. 25.
236. Tran, D.P. Headache and insomnia: their relation reviewed / D.P. Tran, E.L. Spierings // *Cranio*. – 2013. – Vol. 31. – Iss. 3. – P. 165-170.

237. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity / F. Nachit-Ouinekh, J.-F. Dartigues, P. Henry [et al.] // *European journal of neurology*. – 2005. – Vol. 12. – Iss. 3. – P. 189-193.
238. Vellekkatt, F. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials / F. Vellekkatt, V. Menon // *Journal of postgraduate medicine*. – 2019. – Vol. 65. – Iss. 2. – P. 74-80.
239. Vitamin D and actigraphic sleep outcomes in older community-dwelling men: The MrOS Sleep Study / J. Massa, K.L. Stone, E.K. Wei [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38. – Iss. 2. – P. 251-257.
240. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain / R. von Känel, V. Müller-Hartmannsgruber, G. Kokinogenis [et al.] // *Pain medicine (Malden, Mass.)*. – 2014. – Vol. 15. – Iss. 9. – P. 1609-1618.
241. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey / K. Atherton, D.J. Berry, T. Parsons [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Vol. 68. – Iss. 6. – P. 817-822.
242. Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions / V. Menon, S.K. Kar, N. Suthar [et al.] // *Indian journal of psychological medicine*. – 2020. – Vol. 42. – Iss. 1. – P. 11-21.
243. Vitamin D and its potential interplay with pain signaling pathways / A.M. Habib, K. Nagi, N.B. Thillaiappan [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 820.
244. Vitamin D and the brain: genomic and non-genomic actions / X. Cui, H. Gooch, A. Petty [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2017. – Vol. 453. – P. 131-143.
245. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis / R.E. Anglin, Z. Samaan, S.D. Walter [et al.] // *The British journal of psychiatry*. – 2013. – Vol. 202. – P. 100-107.
246. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K.D. Cashman, K.G. Dowling, Z. Škrabáková [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2016. – Vol. 103. – Iss. 4. – P. 1033-1044.
247. Vitamin D deficiency in patients with chronic tension-type headache: a case-control study / S. Prakash, C. Rathore, P. Makwana [et al.] // *Headache*. – 2017. – Vol. 57. – Iss. 7. – P. 1096-1108.
248. Vitamin D deficiency in patients with cluster headache: a preliminary study / J.-H. Sohn, M.-K. Chu, K.-Y. Park [et al.] // *The journal of headache and pain*. – 2018. – Vol. 19. – Iss. 1. – P. 54.
249. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation / S.E. Tague, G.L. Clarke, M.K. Winter [et al.] // *The Journal of neuroscience*. – 2011. – Vol. 31. – Iss. 39. – P. 13728-13738.

250. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults / S. Straube, S. Derry, C. Straube [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2015. – Vol. 2015. – Iss. 5. – P. CD007771.
251. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons / L.D. Brewer, V. Thibault, K.C. Chen [et al.] // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2001. – Vol. 21. – Iss. 1. – P. 98-108.
252. Vitamin D in anxiety and affective disorders / M. Bičíková, M. Dušková, J. Vítků [et al.] // *Physiological research*. – 2015. – Vol. 6 (Suppl. 2). – P. S101-S103.
253. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature / Z. Ghorbani, M. Togha, P. Rafiee [et al.] // *Neurological sciences*. – 2019. – Vol. 40. – Iss. 12. – P. 2459-2477.
254. Vitamin D increases cellular turnover and functionally restores the skeletal muscle after crush injury in rats / I. Stratos, Z. Li, P. Herlyn [et al.] // *American journal of pathology*. – 2013. – Vol. 182. – Iss. 3. – P. 895-904.
255. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism in major depression / M.Ş. Can, H. Baykan, Ö. Baykan [et al.] // *Psychiatria Danubina*. – 2017. – Vol. 29. – Iss. 2. – P. 179-185.
256. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts / X. Liu, A. Nelson, X. Wang [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2014. – Vol. 50. – Iss. 1. – P. 40-50.
257. Vitamin D regulates tyrosine hydroxylase expression: N-cadherin a possible mediator / X. Cui, R. Pertile, P. Liu [et al.] // *Neuroscience*. – 2015. – Vol. 304. – P. 99-100.
258. Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression / O. Jovanova, N. Aarts, R. Noordam [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 135. – Iss. 3. – P. 185-194.
259. Vitamin D status in migraine patients: a case-control study / A. Zandifar, S.S. Masjedi, M. Banihashemi [et al.] // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 514782.
260. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway / K.V. Knutsen, M. Brekke, S. Gjelstad [et al.] // *Scandinavian journal of primary health care*. – 2010. – Vol. 28. – Iss. 3. – P. 166-171.
261. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials / U. Gowda, M.P. Mutowo, B.J. Smith [et al.] // *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. – 2015. – Vol. 31. – Iss. 3. – P. 421-429.

262. Vitamin D3 alters microglia immune activation by an IL-10 dependent SOCS3 mechanism / M. Boontanrart, S.D. Hall, J.A. Spanier [et al.] // *Journal of neuroimmunology*. – 2016. – Vol. 292. – P. 126-136.
263. Vitamin D3: a role in dopamine circuit regulation, diet-induced obesity, and drug consumption / J.R. Trinko, B.B. Land, W.B. Szeleki [et al.] // *eNeuro*. – 2016. – Vol. 3. – Iss. 2. – P. ENEURO.0122-15.2016.
264. Watt, D.F. Depression: an evolutionarily conserved mechanism to terminate separation distress? A review of aminergic, peptidergic, and neural network perspectives / D.F. Watt, J. Panksepp // *Neuropsychanalysis*. – 2009. – Vol. 11. – Iss. 1. – P. 7-51.
265. Williams, D.A. Phenotypic features of central sensitization / D.A. Williams // *Journal of applied biobehavioral research*. – 2018. – Vol. 23. – Iss. 2. – P. e12135.
266. Wise, R.A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on / R.A. Wise // *Neurotoxicity research*. – 2008. – Vol. 14. – Iss. 2-3. – P. 169-83.
267. Yeung, W.-F. Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women / W.-F. Yeung, K.-F. Chung, C.-Y. Wong // *The journal of headache and pain*. – 2010. – Vol. 11. – Iss. 3. – P. 187-195.
268. Yong, W.C. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis / W.C. Yong, A. Sanguankeo, S. Upala // *Clinical rheumatology*. – 2017. – Vol. 36. – Iss. 12. – P. 2825-2833.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Структурированная клиническая анкета оценки тонуса перикраниальных мышц и распространённости болевых ощущений

Фамилия Имя Отчество пациента \_\_\_\_\_

Возраст пациента (полных лет) \_\_\_\_\_

Дата заполнения: \_\_\_\_\_

#### Оценка напряжения и болезненности перикраниальных мышц

Наличие дисфункции перикраниальных мышц: \_\_\_\_\_ (ЕСТЬ/НЕТ)

Перикраниальные мышцы	Болезненность по вербальной оценочной шкале (баллы)			
	нет (0)	слабая (1)	средняя (2)	выраженная (3)
Лобные				
Височные				
Жевательные				
Грудинно-ключично-сосцевидные				
Трапецевидные				
<b>Общий балл болезненности:</b>				

#### Оценка распространённости болевых ощущений (баллы)

Наличие болевых ощущений в каждой зоне								
Правая сторона	да (1)	нет (0)	Торс	да (1)	нет (0)	Левая сторона	да (1)	нет (0)
Челюсть			Шея			Челюсть		
Ключично-лопаточная зона			Верхняя часть спины			Ключично-лопаточная зона		
Плечо			Грудная клетка			Плечо		
Предплечье			Живот			Предплечье		
Вертлужно-ягодичная зона			Нижняя часть спины			Вертлужно-ягодичная зона		
Бедро			<b>Общий счет болевого индекса:</b>			Бедро		
Голень						Голень		