

Возможности терапии колекальциферолом головной боли напряжения, сочетающейся с гиповитаминозом D

А.А. Колоскова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2179-8843>, a.a.koloskova@yandex.ru

О.В. Воробьева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>, ovvorobeve@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Городская клиническая больница №24; 603053, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Васильева, д. 52

Резюме

Введение. Современные исследования указывают на терапевтический эффект витамина D (VD) при состояниях хронической боли, но данных об использовании VD в терапии хронической головной боли напряжения (ХГБН) нет.

Цель исследования – сравнить эффективность таких вариантов профилактического лечения ХГБН, как использование колекальциферола, стандартной терапии заболевания и комбинации этих медикаментозных методов.

Материалы и методы. В исследовании было пролечено 125 женщин с ХГБН и гиповитаминозом D. Оценивались частота, длительность и интенсивность головной боли (ЧГБ, ДГБ и ИГБ соответственно), индекс HIT, частота приема анальгетиков, наличие дисфункции перикраниальных мышц. Уровень VD измерялся по содержанию 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Пациентки получали дифференцированную терапию в течение 16 недель: группа 1 – колекальциферол, группа 2 – амитриптилин, группа 3 – комбинацию этих препаратов.

Результаты. В группе 1 снизились ЧГБ, ДГБ, индекс HIT, частота приема анальгетиков (все $p \leq 0,001$). В группах 2 и 3 уменьшились значения всех параметров ХГБН (все $p < 0,05$). ЧГБ, индекс HIT и частота приема анальгетиков в группе 3 снизились более выражено, чем в группе 2 (все $p < 0,017$). У женщин с начальным дефицитом VD снижение ЧГБ от исходной в группе 1 составило 36%, в группе 2 – 55%, в группе 3 – 74%. Эффективность терапии у пациенток с начальным дефицитом в группе 3 была выше, чем в группе 2: 74% против 55%, $p < 0,001$.

Выводы. Компенсация гиповитаминоза D у женщин с ХГБН сопровождается снижением ЧГБ, влияния ГБ на качество жизни пациенток и частоты приема анальгетиков. При ХГБН и дефиците VD нормализация уровня 25(OH)D способствует повышению эффективности стандартной терапии.

Ключевые слова: гиповитаминоз D, колекальциферол, боль, хроническая головная боль напряжения, 25(OH)D

Для цитирования: Колоскова А.А., Воробьева О.В. Возможности терапии колекальциферолом головной боли напряжения, сочетающейся с гиповитаминозом D. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):46–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-46-54>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of colecalciferol therapy for tension type headache combined with hypovitaminosis D

Alla A. Koloskova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2179-8843>, a.a.koloskova@yandex.ru

Olga V. Vorobeva², <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>, ovvorobeve@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² City Clinical Hospital No. 24; 52, Geroy Vasilev St., Nizhny Novgorod, 603053, Russia

Abstract

Introduction. Modern studies indicate the therapeutic effect of vitamin D (VD) in chronic pain conditions, but there is no data on the use of VD in chronic tension type headache (CTTH) treatment.

Objective: comparative evaluation of the effectiveness of various options for preventive treatment of CTTH: the use of colecalciferol, standard therapy of the disease and a combination of these methods.

Materials and methods. 125 women with CTTH and hypovitaminosis D were treated in the study. The frequency, duration and intensity of headache (HF, HD and HI, respectively), HIT index, frequency of analgesics taking, pericranial muscle dysfunction were evaluated. The VD level was measured by the concentration of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]. The patients received differentiated therapy for 16 weeks: group 1 – colecalciferol, group 2 – amitriptyline, group 3 – a combination of these medicines.

Results. In group 1, HF, HD, HIT-index and the frequency of analgesics taking decreased, all $p \leq 0.001$. In groups 2 and 3, the values of all CTTH-parameters decreased, all $p < 0.05$. HF, HIT-index and the frequency of analgesics taking in group 3 decreased more than in group 2, all $p < 0.017$. In women who had VD deficiency before treatment, the decrease in HF from the initial one was 36% in group 1, 55% in group 2, and 74% in group 3. In patients who had VD deficiency before treatment, the effectiveness of therapy in group 3 was higher than in group 2: 74% vs. 55%, respectively, $p < 0.001$.

Conclusions. Treatment of hypovitaminosis D in women with CTTH is accompanied by a decrease in HF, the effect of headache on the quality of life of patients and the frequency of taking analgesics. In CTTH and VD deficiency normalization of 25(OH)D level contributes to higher efficiency of standard therapy.

Keywords: hypovitaminosis D, colecalciferol, pain, chronic tension type headache, 25(OH)D

For citation: Koloskova A.A., Vorob'eva O.V. Possibilities of colecalciferol therapy for tension type headache combined with hypovitaminosis D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-46-54>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Головная боль (ГБ) признается вторым по распространенности хроническим болевым состоянием в мире [1]. ХГБН является наиболее дорогостоящей для общества формой цефалгии: именно на эту форму ГБ приходятся наибольшие не прямые затраты [2]. Одновременно это наиболее сложная в терапии форма ГБН [3–5]. Традиционное фармакологическое лечение пациентов с ХГБН включает симптоматическое и профилактическое медикаментозное лечение [4, 6]. Тем не менее данная терапия у четверти пациентов не дает ожидаемого результата [5]. Это обосновывает поиск новых методов повышения эффективности лечения ХГБН.

В современных научных публикациях активно обсуждается вопрос о возможности использования препаратов VD для лечения состояний боли. С учетом данных, полученных в последние десятилетия, нервная система рассматривается как один из наиболее потенциальных органов-мишеней для VD [7, 8]. Рецепторы VD были обнаружены в головном мозге, ганглиях дорсальных корешков спинного мозга и периферических нервных волокнах [9–11]. Было показано влияние VD на широкий перечень процессов в центральной нервной системе: ноцицепцию, нейропластичность, синтез нейромедиаторов, поддержание иммунного и оксидативного гомеостаза [8, 12–14]. Выполнено значительное количество работ, оценивающих возможность лечения препаратами VD различных состояний боли, в т. ч. головной [15–19]. При этом нет данных об использовании VD в терапии ХГБН.

Цель данного исследования – сравнить эффективность различных вариантов профилактического лечения ХГБН: использование колекальциферола, стандартной терапии заболевания и комбинации этих медикаментозных методов. Задачи исследования: 1) проанализировать динамику клинических проявлений ХГБН на фоне терапии колекальциферолом; 2) провести сравнительный анализ результатов терапии ХГБН с использованием колекальциферола, стандартной терапии заболевания и комбинации этих медикаментозных методов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Набор исследуемых осуществлялся на базе Городской клинической больницы №24 г. Нижнего Новгорода на амбулаторном приеме пациентов, обратившихся к неврологу по поводу ГБ. Все пациенты под-

писывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Первого московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), протокол №07-18 от 11.07.2018 г. Отбор испытуемых для дифференцированной терапии осуществлялся из пациентов, ранее включенных в более крупное обсервационное исследование.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) женщины; 2) возраст от 18 до 65 лет; 3) установленный диагноз ХГБН в соответствии критериями Международной классификации головной боли III-β, 2013 [20]. Критерии невключения в исследование: 1) другие виды цефалгии (в т. ч. абзусная ГБ), определяемые по критериям МКГБ-3β [20]; 2) беременность или лактация; 3) прием добавок витамина D в течение последних 4 недель; 4) текущее органическое неврологическое заболевание; 5) острое или хроническое соматическое заболевание в стадии обострения или декомпенсации; 6) первичное психическое заболевание. При наступлении перечисленных состояний пациентки исключались из исследования.

Методы обследования. Все пациентки, включенные в исследование, совершали обязательные визиты к врачу-исследователю: начальный визит (0-й) и два терапевтических визита (1-й и 2-й). 0-й и 1-й визиты выполнялись на первой неделе исследования, 2-й – на 17-й неделе исследования. На 0-м визите проводилось клиническое обследование пациенток, собирались демографические данные и принималось решение о включении пациенток в исследование. Клиническое обследование включало общепринятые процедуры: сбор жалоб и анамнеза, исследование неврологического и соматического статуса. Лечебные визиты (то есть 1-й и 2-й) включали оценку параметров ГБ, влияния цефалгии на качество жизни пациенток, частоты приема анальгетиков и наличия ДГПМ. К каждому из этих визитов был приурочено измерение содержания VD в крови пациенток.

Для оценки цефалгии и ее динамики использовался дневник-календарь ГБ¹, который пациентки заполняли с первого дня включения в исследование и до его окончания. Основными параметрами цефалгии считались: ЧГБ, дней в месяц; ДГБ, часов в день; ИГБ, измеряемая по 11-балльной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ).

¹ Дневник головной боли. Российское общество по изучению головной боли.

Режим доступа: <http://headache-society.ru/images/%C4%CD%C5%C2%CD%C8%CA%20%C3%CE%CB%CE%C2%CD%CE%C9%20%C1%CE%CB%CE.pdf>.

Помимо мониторинга цефалгии, дневник-календарь применялся как средство учета частоты приема анальгетиков, используемых пациентками для купирования приступов ГБ (прием анальгетиков, дней в месяц). Влияние ГБ на качество жизни исследуемых с ХГБН измерялось с помощью индекса HIT (The Headache Impact Test – 6) [21].

ДПМ оценивали пальпацией следующих пар мышц: лобной, височной, жевательной, грудино-ключично-сосцевидной, трапециевидной. При наличии болезненности хотя бы в одной из перечисленных пар мышц считалось, что ДПМ присутствует. Содержание VD определяли путем лабораторного измерения уровня 25(OH)D сыворотки венозной крови, взятой утром натощак. При выполнении измерения на фоне приема колекальциферола забор образцов производился на 4-й день от последнего приема препарата. Для определения концентрации 25(OH)D применялся метод хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах системы ARCHITECT 25-OH Vitamin D (Abbott Laboratories, США). Результаты интерпретировались согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых» [22]. Уровень VD считался нормальным при концентрации 25(OH)D в интервале 30,0–150,0 нг/мл (перерасчет концентрации 25(OH)D: нг/мл \times 2,496 \Rightarrow нмоль/л). Содержание 25(OH)D $<$ 30 нг/мл расценивалось как гиповитаминоз: уровень 20,0–29,9 нг/мл оценивался как недостаточность VD, уровень $<$ 20,0 нг/мл – как дефицит VD.

Первоначально в исследование было включено 161 женщина с ХГБН. На 1-м визите по итогам измерения уровня 25(OH)D было отобрано 125 пациенток с гиповитаминозом, т. е. с дефицитом и недостаточностью VD.

Дизайн исследования. Пациентки с гиповитаминозом распределялись методом простой рандомизации на 3 группы дифференцированного лечения ХГБН: группы 1, 2 и 3. У женщин группы 1 осуществлялась коррекция гиповитаминоза; у пациенток группы 2 использовалась стандартная профилактическая терапия ХГБН; в группе 3 применялись одновременно оба метода медикаментозного лечения. Длительность терапии во всех группах составляла 16 нед. После лечения проводилось сравнение итогов дифференцированной терапии по каждому из оцениваемых клинических параметров.

Методы лечения. При лечении пациенток использовались 3 лекарственных препарата: ибупрофен для купирования приступов ГБ, колекальциферол для коррекции гиповитаминоза, amitriptilin в качестве препарата стандартной профилактической терапии ХГБН. Все препараты применялись у пациенток соответствующих групп с 1-го дня терапии и до окончания исследования.

Ибупрофен использовался у всех пациенток. Для прерывания приступа цефалгии рекомендовался прием 400 мг препарата. Женщины, использовавшие до включения в исследование другие анальгетики, переводились на ибупрофен с 1-го дня терапии.

Колекальциферол (водный пероральный раствор в каплях, 1 капля 500 МЕ витамина) назначался женщинам советующих групп первоначально в виде терапевти-

ческого курса, далее в виде профилактического. Терапевтический курс составлял 4 недели приема препарата по 50 капель (25000 МЕ) 2 раза в неделю с приблизительно равными интервалами (итого 200000 МЕ в месяц). Профилактический курс составлял 12 нед. приема препарата по 3 капли (1500 МЕ) в день. Amitriptilin назначался в дозе 50 мг/день, начальная доза препарата составляла 10 мг/день, шаг титрации – 10 мг/нед.

Эффективность лечения оценивалась по снижению ЧГБ от исходного значения параметра в процентах и в днях за месяц. Основным критерием достаточной эффективности терапии ХГБН являлось уменьшение ЧГБ на $\geq 50\%$. Дополнительными показателями эффективности терапии считались уменьшение частоты приема анальгетиков, влияния ГБ на качество жизни пациенток и снижение выраженности или представленности оцениваемых нарушений.

Группы дифференцированной терапии. Исследуемые пациентки распределились по группам дифференцированной терапии в следующих количествах: группа 1 (монотерапия колекальциферолом) – 42 чел., группа 2 (монотерапия amitriptilin) – 43 чел., группа 3 (комбинированная терапия) – 40 чел. Через 4 мес. лечения общее количество пациенток в этих группах составляло 89 человек: в группе 1 – 30 чел., в группе 2 – 26 чел., в группе 3 – 33 чел. 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). Всего досрочно завершили исследование 29% (36/125) пациенток (рис. 1).

Статистика. Для обработки полученных данных применялся пакет профессиональных статистических программ StatSoft Statistica 10.0.1011.0. Большинство полученных распределений не соответствовало критериям нормальности ($p < 0,05$). Для описания количественных данных использовались медиана (Me), 25-й процентиль (Q1) и 75-й процентиль (Q3), представленные в виде Me [Q1; Q3]. Описание качественных данных включало

● **Рисунок 1.** Количество пациенток в группах дифференцированной терапии

● **Figure 1.** Number of female patients in the differential treatment groups

	Группа 1 КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ монотерапия	Группа 2 АМИТРИПТИЛИН Монотерапия	Группа 3 КОМБИНИРОВАННАЯ терапия
До лечения всего n = 125	n = 42	n = 43	n = 40
После лечения всего n = 89	n = 30	n = 26	n = 33
Досрочное завершение исследования	29%	40%	18%

абсолютную и относительную частоту встречаемости признака. Различия между несвязанными группами устанавливались на основе расчета U-критерия Манна-Уитни или же χ^2 Пирсона (с использованием поправки Йетса или точного критерия Фишера) соответственно требуемому случаю. При сопоставлении значений признака в 3 независимых группах применялась поправка Бонферрони с критическим уровнем значимости $p < 0,017$. Динамика значений параметров оценивалась по статистикам для связанных групп: для совокупностей количественных данных – по W-критерию Вилкоксона, для качественных – по χ^2 МакНемара. При этом во всех случаях значение $p < 0,05$ было установлено как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст женщин с ХГБН и гиповитаминозом D составил в значениях медианы 39,0 лет (от 28,0 лет до 54,0 лет), длительность заболевания – 7,0 лет. Социально-демографические характеристики пациенток представлены в *табл. 1*. У исследуемых женщин с ХГБН цефалгия в целом имела высокую частоту (26,0 дн/мес), но при этом ГБ была довольно слабая (4,0 балла по ВАШ) и не имела тяжелого влияния на качество жизни пациенток (индекс НИТ 57,0 баллов). ДПМ наблюдалась у 3/4 женщин (72%, 90/125).

В каждой из групп дифференцированной терапии до начала лечения уровень 25(ОН)D соответствовал недостаточности VD (нижней границе): в группе 1 – 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. До начала лечения группы 1, 2 и 3 были сравнимыми как по уровню 25(ОН)D, так и по каждому из оцениваемых параметров ХГБН и возрасту пациенток, все $p_{1-2} > 0,017$, все $p_{2-3} > 0,017$, все $p_{1-3} > 0,017$ (*табл. 2*).

Результаты дифференцированной терапии. В группе монотерапии колекальциферолом (группа 1) на фоне лечения содержание 25(ОН)D повысилось до нормы VD: с 21,1 [13,7; 25,1] нг/мл до 32,5 [28,5; 36,3] нг/мл, $p < 0,001$. При этом у пациенток снизились значения ЧГБ, ДГБ,

● **Таблица 1.** Социально-демографические характеристики женщин с ХГБН и гиповитаминозом D (n = 125)

● **Table 1.** Socio-demographic characteristics of women with chronic daily tension headache (CDTH) and hypovitaminosis D (n = 125)

Параметр	Значение
Возраст (лет), Ме [Q1; Q3]	39,0 [35,0; 45,0]
Образование, n (%)	
высшее профессиональное	8 (6)
среднее профессиональное	73 (58)
основное общее	44 (35)
Занятость, n (%)	
работающие	62 (50)
неработающие	63 (50)
Семейное положение, n (%)	
замужем	86 (69)
не замужем	39 (31)

индекс НИТ и частота приема анальгетиков, все $p \leq 0,001$. ИГБ и встречаемость ДПМ в группе 1 не изменились, оба $p > 0,05$ (*табл. 3*).

В группе монотерапии амитриптилином (группа 2) уровень 25(ОН)D не изменился в ходе исследования: до лечения составлял 22,4 [14,0; 26,3] нг/мл, после – 23,0 [18,9; 27,3] нг/мл, $p = 0,13$. Таким образом, в группе 2 сохранялся гиповитаминоз. Монотерапия амитриптилином у этих женщин сопровождалась снижением значений всех параметров ХГБН, все $p < 0,05$ (*табл. 4*).

В группе комбинированной терапии (группа 3), как и в группе монотерапии колекальциферолом, уровень 25(ОН)D повысился до нормы VD: с 22,5 [19,4; 24,7] нг/мл до 32,3 [29,0; 37,0] нг/мл, $p < 0,001$. На фоне комбинированной терапии, как и на фоне монотерапии амитриптилином, снизились значения всех параметров ХГБН, все $p < 0,05$ (*табл. 5*).

● **Таблица 2.** Сравнение групп дифференцированной терапии

● **Table 2.** Comparison of the differential treatment groups

Параметр	Группа 1 n = 42	Группа 2 n = 43	Группа 3 n = 40	p 1-2-3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	21,1 [13,7; 25,1]	22,4 [14,0; 26,3]	22,5 [19,4; 24,7]	0,672
Возраст (лет), Ме [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), Ме [Q1; Q3]	26,0 [23,0; 30,0]	26,0 [24,0; 28,0]	27,0 [24,0; 30,0]	0,849
ДГБ (ч/день), Ме [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), Ме [Q1; Q3]	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	0,567
НИТ (балл), Ме [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), Ме [Q1; Q3]	12,0 [10,0; 14,0]	12,0 [11,0; 14,0]	12,5 [9,5; 14,0]	0,981
Наличие ДПМ (чел), n (%)	29 (69)	29 (67)	32 (80)	0,388

N – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения

● **Таблица 3.** Параметры ХГБН в группе монотерапии колекальциферолом

● **Table 3.** CDTN parameters in the colecalciferol monotherapy group

Параметр	До лечения n = 42	После лечения n = 30	p 1–3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	21,1 [13,7; 25,1]	32,5 [28,5; 36,3]	<0,001*
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	26,0 [23,0; 30,0]	19,0 [16,0; 23,0]	<0,001*
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	12,0 [10,0; 15,0]	10,8 [9,5; 12,4]	<0,001*
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,0 [4,0; 5,0]	4,2 [3,6; 4,6]	0,337
НIT (балл), Ме [Q1; Q3]	56,0 [52,0; 61,0]	54,0 [51,0; 59,0]	0,001*
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	12,0 [10,0; 14,0]	10,0 [8,0; 11,0]	0,001*
Наличие ДПМ (чел), n (%)	24 (80)	20 (67)	0,134

n – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения; * – достоверное изменение

● **Таблица 4.** Параметры ХГБН в группе монотерапии amitriptилином

● **Table 4.** CDTN parameters in the amitriptyline monotherapy group

Параметр	До лечения n = 43	После лечения n = 26	p 1–3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	22,4 [14,0; 26,3]	23,0 [18,9; 27,3]	0,131
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	26,0 [24,0; 28,0]	12,0 [10,0; 14,0]	<0,001*
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	14,0 [10,0; 16,0]	9,5 [7,9; 10,8]	<0,001*
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,0 [3,0; 5,0]	3,1 [2,8; 3,7]	<0,001*
НIT (балл), Ме [Q1; Q3]	56,0 [53,0; 58,0]	50,0 [48,0; 55,0]	<0,001*
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	12,0 [11,0; 14,0]	7,0 [5,0; 8,0]	<0,001*
Наличие ДПМ (чел), n (%)	29 (67)	10 (38)	0,013*

n – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения; * – достоверное изменение

● **Таблица 5.** Параметры ХГБН в группе комбинированной терапии

● **Table 5.** CDTN parameters in the combination therapy group

Параметр	До лечения n = 40	После лечения n = 33	p 1–3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	22,5 [19,4; 24,7]	32,3 [29,0; 37,0]	<0,001*
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	27,0 [24,0; 30,0]	9,0 [7,0; 13,0]	<0,001*
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	12,5 [9,0; 15,0]	8,9 [5,9; 9,8]	<0,001*
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,0 [4,0; 5,0]	3,1 [2,6; 3,6]	<0,001*
НIT (балл), Ме [Q1; Q3]	57,0 [53,0; 59,5]	47,0 [45,0; 51,0]	<0,001*
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	12,5 [9,5; 14,0]	5,0 [3,0; 7,0]	<0,001*
Наличие ДПМ (чел), n (%)	32 (80)	13 (39)	0,001*

n – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения; * – достоверное изменение

Сравнение результатов дифференцированной терапии. Итоги дифференцированной терапии имели достоверное отличие по всем оцениваемым клиническим характеристикам, кроме встречаемости ДПМ. После лечения уровень 25(ОН)D в группах 1 и 3 был сравнимым и выше, чем в группе 2, $p_{1-3} > 0,017$, $p_{1-2} < 0,017$, $p_{2-3} < 0,017$ (табл. 6).

Результаты лечения в группе 1, по сравнению с группой 2, оказались хуже по ЧГБ, ИГБ, индексу НIT и частоте приема анальгетиков, все $p_{1-2} < 0,017$. По ДГБ результа-

ты терапии в группах 1 и 2 не имели достоверных отличий, $p_{1-2} > 0,017$ (табл. 6).

Результаты терапии в группе 1, по сравнению с группой 3, уступали по всем параметрам ХГБН, по которым итоги дифференцированной терапии имели отличие, все $p_{1-3} < 0,017$ (табл. 6).

Итоги лечения в группе 3 оказались лучше, чем в группе 2 по снижению ЧГБ, индекса НIT и частоты приема анальгетиков, все $p_{2-3} < 0,017$. По ДГБ и ИГБ итоги лечения в группе 3 повторяли таковые в группе 2, оба $p_{2-3} > 0,017$ (табл. 6).

● **Таблица 6.** Сравнение результатов дифференцированной терапии
 ● **Table 6.** Comparison of the differential treatment outcomes

Параметр	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 26	Группа 3 n = 33	p1-2	p1-3	p2-3
25(ОН)D (нг/мл), Ме [Q1; Q3]	32,5 [28,5; 36,3]	23,0 [18,9; 27,3]	32,3 [29,0; 37,0]	<0,001*	0,822	<0,001*
ЧГБ (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	19,0 [16,0; 23,0]	12,0 [10,0; 14,0]	9,0 [7,0; 13,0]	<0,001*	<0,001*	0,005*
ДГБ (ч/день), Ме [Q1; Q3]	10,8 [9,5; 12,4]	9,5 [7,9; 10,8]	8,9 [5,9; 9,8]	0,026	<0,001*	0,061
ИГБ (балл ВАШ), Ме [Q1; Q3]	4,2 [3,6; 4,6]	3,1 [2,8; 3,7]	3,1 [2,6; 3,6]	<0,001*	<0,001*	0,779
НІТ (балл), Ме [Q1; Q3]	54,0 [51,0; 59,0]	50,0 [48,0; 55,0]	47,0 [45,0; 51,0]	0,011*	<0,001*	0,002*
Прием анальгетиков (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	10,0 [8,0; 11,0]	7,0 [5,0; 8,0]	5,0 [3,0; 7,0]	<0,001*	<0,001*	0,014*
Наличие ДПМ (чел), n (%)	20 (67)	10 (38)	13 (39)	0,035	0,030	0,942

n – количество пациенток в группе; n – абсолютная встречаемость оцениваемого нарушения; * – достоверное отличие.

● **Таблица 7.** Снижение частоты цефалгии на фоне дифференцированной терапии
 ● **Table 7.** Reduction in the frequency of cephalgia while using differential treatment

Параметр	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 26	Группа 3 n = 33
Снижение ЧГБ от исходной (дн/мес), Ме [Q1; Q3]	5,5 [2,0; 10,0]	15,0 [11,0; 17,0]	17,0 [13,0; 21,0]
пациентки с дефицитом VD	10,0 [6,5; 18,0]	16,5 [13,0; 17,0]	20,0 [19,0; 22,0]
пациентки с недостаточностью VD	4,0 [2,0; 6,0]	14,0 [9,5; 16,0]	15,0 [12,0; 19,0]
Снижение ЧГБ от исходной (доля), Ме [Q1; Q3]	0,20 [0,11; 0,36]	0,54 [0,43; 0,61]	0,68 [0,50; 0,74]
пациентки с дефицитом VD	0,36 [0,22; 0,60]	0,55 [0,53; 0,61]	0,74 [0,71; 0,77]
пациентки с недостаточностью VD	0,13 [0,08; 0,25]	0,54 [0,41; 0,64]	0,54 [0,50; 0,73]

Эффективность дифференцированной терапии. В группе 1 эффективность терапии была небольшой: снижение ЧГБ в абсолютных значениях на 5,5 [2,0; 10,0] дн/мес или 20% в доле от исходной (табл. 7). У пациенток с дефицитом VD, по сравнению с женщинами с недостаточностью, эффективность монотерапии колекальциферолом оказалась выше. Так, у женщин с начальным дефицитом VD снижение ЧГБ от исходной составило 10,0 [6,5; 18,0] дн/мес, у пациенток с недостаточностью – 4,0 [2,0; 6,0] дн/мес, $p = 0,002$. Те же значения снижения ЧГБ в долях от исходной составляли 36% против 13% соответственно, $p = 0,006$.

В группе 2 эффективность лечения была достаточной: снижение ЧГБ на 15,0 [11,0; 17,0] дн/мес или 54% (табл. 7). У женщин с начальным дефицитом и недостаточностью VD отличий в снижении ЧГБ не было. В частности, у пациенток с дефицитом VD ЧГБ снизилась на 16,5 [13,0; 17,0] дн/мес, у женщин с недостаточностью – на 14,0 [9,5; 16,0] дн/мес, $p = 0,268$; те же значения снижения ЧГБ в долях от исходной были равны 55% против 54% соответственно, $p = 0,938$.

В группе 3 эффективность терапии оказалась высокой: снижение ЧГБ от исходной на 17,0 [13,0; 21,0] дн/мес или 68% (табл. 7). У пациенток с дефицитом VD эффективность комбинированной терапии была больше, чем у женщин с недостаточностью: снижение ЧГБ на 20,0 [19,0; 22,0] дн/мес у первых против 15,0 [12,0; 19,0] дн/мес у вторых, $p = 0,014$ или на 74% против 54% соответственно, $p = 0,008$.

У женщин с дефицитом VD эффективность терапии в группе 3 оказалась наибольшей, в группе 2 – средней,

в группе 3 – наименьшей: 74%, 55% и 36% соответственно, $p1-2 < 0,001$, $p2-3 = 0,011$, $p1-3 < 0,001$. У пациенток с недостаточностью VD эффективность терапии в группах 2 и 3 не отличалась и была выше, чем в группе 1: 54%, 54% и 13% соответственно, $p2-3 = 0,152$, $p1-2 < 0,001$, $p1-3 < 0,001$ (рис. 2).

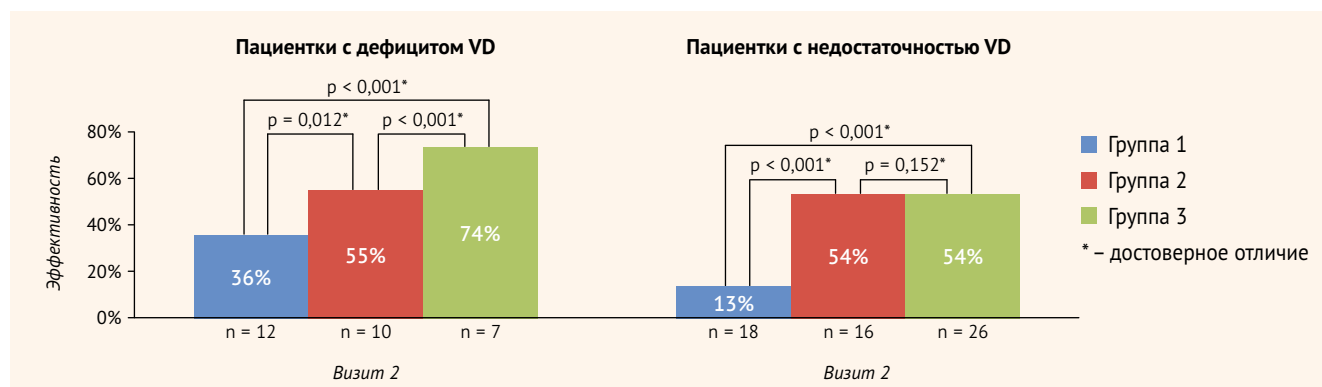
ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотеза о наличии у женщин с ХГБН терапевтического эффекта компенсации гиповитаминоза подтвердилась. На фоне монотерапии витамином у исследуемых нами пациенток снизились ЧГБ, ДГБ, влияние цефалгии на качество жизни пациенток и частота приема анальгетиков.

Исследований по лечению колекальциферолом пациенток с ГБН ранее не проводилось. Ввиду этого, с одной стороны, наши данные представляют особую ценность. С другой стороны, это ограничивало возможность сопоставления полученных результатов с данными других работ. Тем не менее, наши находки по снижению на фоне лечения витамином ЧГБ и индекса НІТ и отсутствию изменений ИГБ соответствовали данным исследований, в которых колекальциферол применялся при других формах цефалгии.

При первичных цефалгиях снижение ЧГБ на фоне лечения колекальциферолом было отмечено в 4 работах. Так, у пациентов с мигренью Т. Mottaghi et al. продемонстрировали уменьшение ЧГБ с 8,4 дн/мес до 5,9 дн/мес после 2,5 мес. терапии витамином, а Р. Gazerani et al. –

● **Рисунок 2.** Сравнение эффективности дифференцированной терапии
● **Figure 2.** Comparison of the effectiveness of the differential treatment



с 6,14 дн/мес до 3,28 дн/мес после 6 мес. лечения [23, 24]. C. Buettner et al. показали, что у пациентов с мигренью, получавших витамин (и симвастатин в дозе 40 мг/день), снижение ЧГБ было более выраженным по сравнению с теми, кто получал плацебо [25]. При кластерной цефалгии P. Batcheller обнаружил, что после лечения пациентов колекальциферолом в снижение ЧГБ наблюдалось у 80% исследуемых [26]. Кроме того, T. Mottaghi et al. и P. Gazerani et al. отметили отсутствие изменений ИГБ после приема пациентами колекальциферола [23, 24]. Результаты перечисленных работ соответствовали полученным нами данным касательно частоты и интенсивности цефалгии.

При хронической неуточненной цефалгии также был показан положительный опыт использования VD (в сочетании с кальцием 1000 мг/день) [27]. Так, R. Yilmaz et al. продемонстрировали, что после лечения колекальциферолом у пациентов уменьшилась ЧГБ и повысилось качество жизни. Результаты работы R. Yilmaz et al. согласовывались с нашими находками в отношении ЧГБ и индекса НИТ.

Одной из находок нашего исследования оказалась разность снижения ЧГБ в ответ на монотерапию колекальциферолом у женщин с начальным дефицитом и недостаточностью VD. Так, у пациенток с ХГБН и дефицитом VD против недостаточности при нормализации уровня 25(ОН)D ЧГБ снизилась более выражено: на 10,0 дн/мес и 4,0 дн/мес соответственно, $p = 0,002$.

Эффективность терапии ХГБН витамином при дефиците VD против недостаточности оказалась почти втрое выше: 36% против 13%, $p = 0,006$. При этом важно, что даже у пациенток с дефицитом эффективность монотерапии колекальциферолом оказалась невысокой и не соответствовала достаточной (была <50%). Ввиду этого используемый вариант терапии витамином не может быть рекомендован как самостоятельный метод лечения женщин с ХГБН.

Другие важные находки нашего исследования касались результатов комбинированной терапии ХГБН. Так, комбинированная терапия по сравнению со стандартной имела преимущество по снижению значения ЧГБ, индекса НИТ и частоты приема анальгетиков, т. е. у женщин с гиповитаминозом D использование amitriptilina оказалось более результативным при нормализации уровня 25(ОН)D, чем при сохранении у пациенток низкого уровня 25(ОН)D.

При этом именно по данным параметрам нами было получено улучшение на фоне монотерапии колекальциферолом. Кроме того, при использовании комбинации amitriptilina на ИГБ, на которую лечение витамином не оказало влияния. В частности, интенсивность цефалгии в группах комбинированной терапии и монотерапии amitriptilinem уменьшилась сопоставимо.

Эффективность комбинированной терапии у пациенток с начальным дефицитом VD против недостаточности оказалась выше. Так, у первых ЧГБ уменьшилась на 20,0 дн/мес против 15,0 дн/мес у вторых, $p = 0,014$, или на 74% против 54% соответственно, $p = 0,008$. Эти результаты согласовывались с данными, полученными при монотерапии колекальциферолом.

Практически значимо, что у женщин, имевших до начала лечения дефицит VD, комбинированная терапия по эффективности превосходила стандартную: 74% против 55% соответственно, $p < 0,001$. Таким образом, у женщин с ХГБН и дефицитом VD нормализация уровня 25(ОН)D за счет использования колекальциферола может быть рекомендована как метод повышения эффективности стандартной терапии заболевания.


Среди других работ, с которыми было возможно провести сравнение этих данных, нами было обнаружено только одно наблюдение. A. Sayir et al. было выполнено исследование среди детей с мигренью, у которых сравнивались результаты лечения при использовании только amitriptilina и при его сочетании с VD [28]. Эти исследователи обнаружили, что при комбинированной терапии частота цефалгии снижалась более выражено, чем при монотерапии антидепрессантом, т. е. несмотря на разницу в возрасте пациентов и нозологии, результаты работы A. Sayir et al. соответствовали нашим данным по преимуществу комбинированного лечения над терапией amitriptilinem в отношении снижения ЧГБ.

Кроме того, можно отметить, что наши выводы о возможности использования колекальциферола при терапии ХГБН оказались созвучными с общими рекомендациями, сформированными экспертами в отношении лечения витамином состояний боли. В частности, авторы актуального Кокрановского систематического обзора, посвященного данной теме, считают, что возможность использовать

препараты VD для монотерапии состояний, сопровождающихся болью, следует рассматривать консервативно. Однако эти эксперты не отрицают целесообразности добавления колекальциферола к базовой терапии этих состояний в качестве адъювантного средства [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компенсация гиповитаминоза у женщин с ХГБН обладает терапевтическим эффектом: сопровождается снижением ЧГБ, влияния ГБ на качество жизни пациенток и частоты приема анальгетиков. Данный метод лечения

имеет большую эффективность при дефиците VD против недостаточности. Тем не менее ни у тех, ни у других эффективность терапии не является достаточной для использования компенсации гиповитаминоза в качестве самостоятельного метода лечения ХГБН. При этом у женщин с дефицитом VD нормализация уровня 25(OH)D за счет использования колекальциферола может быть рекомендована как адъювантный метод повышения эффективности стандартной терапии заболевания. 

Поступила / Received 12.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2021

Принята в печать / Accepted 06.12.2021

Список литературы

- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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. *Lancet*. 2016;388(10053): 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. 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. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
- Табеева Г.Р. Головная боль напряжения: от клинического многообразия к приоритетам терапии. *Врач*. 2014;(9):17–24. Режим доступа: <http://neuro.rusvrach.ru/ru/vrach-2014-09-04>.
- Bendtsen L., Evers S., Linde M., Mitsikostas D., Sandrini G., Schoenen J., EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>.
- Bendtsen L., Bigal M.E., Cerbo R., Diener H.C., Holroyd K., Lampl C. et al. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia*. 2009;30(1):1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x>.
- Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В., Лебедева Е.Р., Наприенко М.В., Осипова В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *PMЖ*. 2016;(7):411–419. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyugolovnoy_boli_napryagheniya/.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 576 с.
- Cui X., Gooch H., Petty A., McGrath J., Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:131–143. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.035>.
- Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>.
- Tague S.E., Smith P.G. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones. *J Chem Neuroanat*. 2011;41(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.10.001>.
- Cornet A., Baudet C., Neveu I., Baron-Van Evercooren A., Brachet P., Naveilhan P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res*. 1998;53(6):742–746. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9753201/>.
- Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100–105. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00547-1).
- Shipton E.A., Shipton E.E. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015;2015:904967. <https://doi.org/10.1155/2015/904967>.
- Poisbeau P., Aouad M., Gazzo G., Lacaud A., Kemmel V., Landel V. et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol*. 2019;56(10):7208–7221. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1582-6>.
- Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(7):415–427. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27676659>.
- Yong W.C., Sanguankee A., Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(12):2825–2833. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3754-y>.
- Zadro J.R., Shirley D., Ferreira M., Carvalho Silva A.P., Lamb S.E., Cooper C., Ferreira P.H. Is Vitamin D Supplementation Effective for Low Back Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2018;21(2):121–145. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565945>.
- Ghorbani Z., Togha M., Rafiee P., Ahmadi Z.S., Rasekh Magham R., Haghighi S. et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurol Sci*. 2019;40(12):2459–2477. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04021-z>.
- Nowaczewska M., Wiciński M., Osirski S., Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache-from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020;12(1):243. <https://doi.org/10.3390/nu121020243>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>.
- Nachit-Ouinekh F., Dartigues J.F., Henry P., Becq J.P., Chastan G., Lemaire N., El Hasnaoui A. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur J Neurol*. 2005;12(3):189–193. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00934.x>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Дефицит витамина D у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2016. 39 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslykh.pdf.
- Mottaghi T., Askari G., Khorvash F., Maracy M.R. Effect of Vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. *J Res Med Sci*. 2015;20(5):477–482. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.163971>.
- Gazerani P., Fuglsang R., Pedersen J.G., Sørensen J., Kjeldsen J.L., Yassin H., Nedergaard B.S. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):715–723. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519503>.
- Buettner C., Nir R.R., Bertisch S.M., Bernstein C., Schain A., Mittleman M.A., Burstein R. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015;78(6):970–981. <https://doi.org/10.1002/ana.24534>.
- Batcheller P.A. Survey of Cluster Headache (CH) Sufferers Using Vitamin D3 as a CH Preventative (P1.256). *Neurology*. 2014;82(23):2148–2148. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000557>.
- Yilmaz R., Salli A., Cingoz H.T., Kucuksen S., Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(12):1255–1262. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12960>.
- Cayir A., Turan M.I., Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(4):349–354. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20143606>.
- Straube S., Derry S., Straube C., Moore R.A. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007771. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007771.pub3>.

References

- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. 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. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
- Tabeeva G.R. Tension headache: from clinical diversity to therapy priorities. *Vrach*. 2014;(9):17–24. (In Russ.) Available at: <http://neuro.rusvrach.ru/ru/vrach-2014-09-04>.
- Bendtsen L., Evers S., Linde M., Mitsikostas D., Sandrini G., Schoenen J., EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318–1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>.
- Bendtsen L., Bigal M.E., Cerbo R., Diener H.C., Holroyd K., Lampl C. et al. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia*. 2009;30(1):1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x>.
- Ahmadeeva L.R., Azimova Yu.E., Karakulova Yu.V., Lebedeva E.R., Naprienko M.V., Osipova V.V. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of tension headache. *RMJ*. 2016;(7):411–419. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyugolovnoy_boli_napryagheniya.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – paradigm shift*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 576 p. (In Russ.)
- Cui X., Gooch H., Petty A., McGrath J., Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:131–143. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.035>.
- Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>.
- Tague S.E., Smith P.G. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones. *J Chem Neuroanat*. 2011;41(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.10.001>.
- Cornet A., Baudet C., Neveu I., Baron-Van Evercooren A., Brachet P., Naveilhan P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res*. 1998;53(6):742–746. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9753201>.
- Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100–105. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00547-1).
- Shipton E.A., Shipton E.E. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015;2015:904967. <https://doi.org/10.1155/2015/904967>.
- Poisbeau P., Aouad M., Gazzo G., Lacaud A., Kemmel V., Landel V. et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol*. 2019;56(10):7208–7221. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1582-6>.
- Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(7):415–427. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27676659>.
- Yong W.C., Sanguankeeo A., Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(12):2825–2833. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3754-y>.
- Zadro J.R., Shirley D., Ferreira M., Carvalho Silva A.P., Lamb S.E., Cooper C., Ferreira P.H. Is Vitamin D Supplementation Effective for Low Back Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2018;21(2):121–145. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565945>.
- Ghorbani Z., Togha M., Rafiee P., Ahmadi Z.S., Rasekh Magham R., Haghighi S. et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neural Sci*. 2019;40(12):2459–2477. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04021-z>.
- Nowaczewska M., Wiciński M., Osiński S., Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache-from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020;12(1):243. <https://doi.org/10.3390/nu12010243>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>.
- Nacht-Quinekh F., Dartigues J.F., Henry P., Becq J.P., Chastan G., Lemaire N., El Hasnaoui A. Use of the headache impact test (HIT-6) in general practice: relationship with quality of life and severity. *Eur J Neurol*. 2005;12(3):189–193. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00934.x>.
- Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.). *Vitamin D deficiency in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 39 p. (In Russ.) Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.pdf.
- Mottaghi T., Askari G., Khorvash F., Maracy M.R. Effect of Vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. *J Res Med Sci*. 2015;20(5):477–482. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.163971>.
- Gazerani P., Fuglsang R., Pedersen J.G., Sørensen J., Kjeldsen J.L., Yassin H., Nedergaard B.S. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D₃ supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):715–723. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519503>.
- Buettner C., Nir R.R., Bertisch S.M., Bernstein C., Schain A., Mittelman M.A., Burstein R. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015;78(6):970–981. <https://doi.org/10.1002/ana.24534>.
- Batcheller P.A. Survey of Cluster Headache (CH) Sufferers Using Vitamin D3 as a CH Preventative (P1.256). *Neurology*. 2014;82(23):2148–2148. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000557>.
- Yilmaz R., Salli A., Cingoz H.T., Kucuksen S., Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(12):1255–1262. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12960>.
- Cayir A., Turan M.I., Tan H. Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(4):349–354. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20143606>.
- Straube S., Derry S., Straube C., Moore R.A. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007771. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007771.pub3>.

Информация об авторах:

Колоскова Алла Анатольевна, аспирант кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-невролог, поликлиническое отделение, Городская клиническая больница №24; 603053, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Васильева, д. 52; a.a.koloskova@yandex.ru

Воробьева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ovvorobeva@mail.ru

Information about the authors:

Alla A. Koloskova, Postgraduate Student of the Department of Neurologic Diseases of the Professional Education Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Neurologist, City Clinical Hospital No. 24; 52, Geroy Vasilev St., Nizhny Novgorod, 603053, Russia; a.a.koloskova@yandex.ru

Olga V. Vorobeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurologic Diseases of the Professional Education Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ovvorobeva@mail.ru