

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-07>

## Гиповитаминоз D и хроническая боль

**А. Колоскова,**

**О. Воробьева,** доктор медицинских наук, профессор  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
**E-mail:** a.a.koloskova@yandex.ru

*В настоящее время наблюдается существенная эволюция знаний в отношении физиологической роли витамина D. Предполагается вовлеченность рецепторов витамина D в механизмы формирования боли. Накоплено большое число исследований, выявляющих значимость гиповитаминоза D в первую очередь при хронических болевых синдромах и нозологиях, при которых в формировании боли мышечно-скелетные факторы являются доминирующими. Освещены современные взгляды на зависимость боли от содержания витамина в организме, представлен обзор работ, выполненных в данном направлении.*

**Ключевые слова:** неврология, витамин D, гиповитаминоз D, 25(OH)D, хроническая боль.

**Для цитирования:** Колоскова А., Воробьева О. Гиповитаминоз D и хроническая боль // Врач. – 2018; 29 (9): 31–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-07>

Гиповитаминоз D имеет чрезвычайно широкую распространенность, затрагивает преобладающую часть населения как развитых, так и развивающихся стран, и фактически представляет собой пандемию. Это связано с широким спектром факторов, вызывающих развитие гиповитаминоза D, каждый из которых – часто встречающееся явление или состояние. Среди них – недостаточность потребления витамина вследствие соблюдения диет или неполноценного питания; нарушение его всасывания (в том числе – при низком содержании в пище желчи или жиров, необходимых для усвоения витамина D); ожирение (ввиду депонирования витамина в подкожной жировой клетчатке и его недоступности для центрального кровотока); повышенное выведение витамина при приеме ряда лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, противогрибковых, противоэпилептических препаратов); повышение потребности в витамине при беременности и лактации; ограничение инсоляции и др. Отдельные большие категории населения составляют группы высокого риска в отношении развития дефицита витамина D – пожилые (старше 60 лет), население азиатской этнической принадлежности и др.; среди этих групп населения распространенность гиповитаминоза повсеместно достигает чрезвычайно высоких цифр. Например, среди женщин в менопаузе

она составляет 90% в Японии, 75% – в США, 74–83,2% – в России [1].

Общеизвестна роль витамина D в поддержании кальциевого гомеостаза и костном метаболизме, которая долго рассматривалась как основная функция витамина D в человеческом организме. Неадекватные уровни витамина D обычно связывали с развитием остеомалации и остеопороза у взрослых и рахита у детей. Однако за 2 последних десятилетия точка зрения на физиологическое значение витамина D претерпела существенные изменения. В значительной степени этому способствовал ряд открытий, вызвавших, в свою очередь, повышение научного интереса и экспоненциальный рост числа исследований, посвященных роли витамина D в развитии разных видов патологии. Так, только за 2007–2017 гг. было опубликовано 34 679 таких работ, что составило практически половину всех исследований, посвященных витамину D (всего 68 473 работы), выполненных с момента его открытия в 1922 г. [2]. В настоящее время уточнены метаболические пути и новые рецепторно-опосредованные механизмы действия витамина D, благодаря чему наблюдается значительная эволюция знаний, позволяющая говорить о смене парадигмы взглядов на его физиологическую роль в организме [3]. Согласно современным представлениям, витамин D рассматривается как предшественник D-гормона – стероидного гормона с эндокринным, паракринным и аутокринным эффектами, реализующимися как на клеточном, так и на генном уровне [4, 5], в результате которых функция витамина D, помимо контроля кальций-фосфорного обмена, распространяется и на участие в таких физиологических процессах, как модуляция клеточного роста, нервно-мышечная проводимость, иммунитет и воспаление.

### ВИТАМИН D И РЕАЛИЗАЦИЯ ЕГО ЭФФЕКТОВ

К группе витамина D относятся 6 стероидов (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> и D<sub>6</sub>), среди которых ключевую роль в человеческом организме играют витамин D<sub>2</sub> – эргокальциферол – и витамин D<sub>3</sub> – колекальциферол. Эргокальциферол имеет растительное происхождение, поступает в организм с пищей (преимущественно с рыбой и молоком) и всасывается в тонком кишечнике. Колекальциферол образуется в эпидермисе кожи из содержащегося в ней 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолета. Форма D<sub>3</sub> обладает большей значимостью для человеческого организма, тем не менее принято говорить об общем метаболизме витамина D [1, 6].

Витамин D, как получаемый из пищевых продуктов, так и образующийся в ходе реакции фотолиза, является биологически инертным и становится активным после 2 реакций гидроксирования. Первая из них протекает в печени с образованием 25-гидроксивитамина D (25(OH)D, или кальцидиол), который являет-

ся транспортной формой витамина D. В дальнейшем преимущественно в почках 25(OH)D преобразуется с помощью 1- $\alpha$ -гидроксилазы в 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D, кальцитриол, или D-гормон), биологическая активность которого по данным разных источников в 10–100 раз превышает активность кальцидиола [6].

Реализация эффектов витамина D осуществляется посредством рецепторов витамина D<sub>3</sub> (VDR – vitamin D-receptor), присутствующих в ядрах и плазматических мембранах клеток большинства тканей организма. Генные механизмы запускаются путем связывания активных метаболитов витамина со специфическими белками VDR. Образующийся при этом комплекс имеет специфичный ДНК-связывающий домен и избирательно стимулирует транскрипцию ДНК, действуя в этом около 3% всего человеческого генома. В результате запуска соответствующей трансляции активируется синтез одних белков (кальцийсвязывающий белок, остеокальцин, остеоопонтин, кальбидин, орнитинкарбоксилаза, 24-гидроксилаза) или угнетается образование других (провоспалительные интерлейкины и др.) [4, 5], принимающих участие в формировании физиологического ответа. Клеточные механизмы витамина D проявляются паракринным и аутокринным действием 1,25(OH)<sub>2</sub>D, так как VDR способны синтезировать кальцитриол благодаря наличию в клетках собственной 1- $\alpha$ -гидроксилазы, за счет чего осуществляется дополнительная локальная коррекция метаболизма витамина D [6].

VDR обнаружены более чем в 38 органах и тканях организма, включая сердце, головной мозг, кости, скелетные мышцы, гладкие мышцы сосудов, кишечник, поджелудочную железу, почки, иммунные клетки и клетки костного мозга, кожу. Такая широкая представленность VDR обеспечивает плеiotропность эффектов витамина D [7], проявляющуюся широким спектром функциональных и морфологических нарушений при снижении концентрации кальцитриола, и, наоборот, способствуя их предотвращению или значительному уменьшению при повышении его концентрации [3, 6].

Несмотря на то, реализация эффектов витамина D связана в первую очередь с кальцитриолом, индикатором статуса витамина считается 25(OH)D, так как он является основной формой метаболитов в циркулирующей крови, имеет длительное время полужизни (порядка 2–3 нед), а также отражает содержание витамина D как поступившего извне, так и синтезированного в коже под воздействием УФ-облучения.

В настоящее время эксперты из разных стран не достигли консенсуса в отношении границ уровня гиповитаминоза D, что, в том числе, связано с разницей в географических условиях проживания и потребности в витамине D различных популяций, а также с широким терапевтическим диапазоном витамина D без по-

вышения риска токсичности. Тем не менее, согласно мнению большинства специалистов, включая ведущих российских экспертов, уровень витамина D считается адекватным при содержании 25(OH)D в сыворотке крови в интервале 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л); недостаточность витамина определяют при его концентрации 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л), а дефицит – при <20 нг/мл (50 нмоль/л). В лечении дефицита и недостаточности витамина D предпочтительна форма D<sub>3</sub> (колекальциферол), обеспечивающая больший эффект в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови [1].

### ВИТАМИН D И ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Центральная нервная система получает все большее признание в качестве органа-мишени для витамина D [3]. VDR и 1- $\alpha$ -гидроксилаза обнаружены в большом количестве в разных структурах головного мозга, в частности в префронтальной коре, базальных отделах переднего мозга, таламусе, гипоталамусе, миндалине, дорсальном стриатуме, в поясной коре, гиппокампе, латеральном коленчатом теле, черной субстанции, мозжечке [8]. Биосинтез активной формы витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) осуществляется как в нейронах, так и в активированной микроглии, причем в количествах, сравнимых с количеством таких нейроферментов, как тирозин-гидроксилаза, регулирующая образование дигидроксифенилаланина (ДОФА) из тирозина. В астроцитах витамин D в форме 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> активирует синтез нейротрофинов – фактора роста нервов, нейротрофина-3 и глиального нейротрофического фактора. Торможение синтеза индуцируемой синтазы окиси азота посредством 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> оказывает нейропротекторное действие, так как возникающие при ишемии высокие уровни оксида азота (NO) токсичны для нейронов и олигодендроцитов (миелинизирующих клеток) [3].

Значимость дефицита витамина D продемонстрирована при ряде неврологических расстройств, включая сосудистую деменцию, ишемический инсульт, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсию. Показано, что адекватная обеспеченность организма витамином D стимулирует процессы ремиелинизации и может существенно увеличить длительность и качество жизни пациентов [3].

### ВИТАМИН D И БОЛЬ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

Боль признается одной из центральных проблем неврологии, при этом наибольшее значение придается хронической боли. Ввиду высокой распространенности, причем в основном – среди трудоспособного населения, хронические болевые синдромы во всех странах занимают ведущее место в структуре глобального бремени болезней [9]. В зависимости от исследуемой

популяции распространенность хронической боли варьирует от 13,8 до 56,7%, и эти цифры имеют тенденцию к неуклонному росту, еще более актуализируя изучение данной проблемы. Роль витамина D при состояниях, сопровождающихся болью как доминирующим симптомом, в том числе при хронической боли, также активно изучается.

Наиболее известна в настоящее время связь между низким содержанием витамина D и мышечно-скелетной болью, в первую очередь – болью, возникающей при остеопорозе [10]. Основной механизм развития боли при этом связывают с влиянием костного фактора, а именно с увеличением массы остеоида и его наружно направленным давлением на надкостницу, которая иннервируется сенсорными нервными волокнами, воспринимающими болевую чувствительность [11, 12].

Однако существенная роль в формировании мышечно-скелетной боли принадлежит мышечному фактору, вследствие чего при дефиците витамина D она может наблюдаться и без признаков остеопороза. Доказано, что дефицит витамина D вызывает развитие миопатии с атрофией мышц преимущественно проксимальной группы. Атрофия отдельных мышечных групп способна провоцировать механический стресс в интактных группах мышц из-за их перегрузки, что может быть основой формирования в последних триггерных зон [13]. Кроме того, в 2011 г. VDR были обнаружены в ноцицептивных нейронах и был предположен еще один механизм развития мышечно-скелетной боли при дефиците витамина D [14]. В частности, при морфометрии иннервации скелетных мышц на модели крыс, получающих питание с недостаточным содержанием витамина, было обнаружено увеличение количества аксонов ноцицептивных волокон (чувствительная гипериннервация), которое предшествовало развитию костных и мышечных патологических изменений. Авторы пришли к выводу, что мышечная гиперчувствительность вследствие сенсорной гипериннервации может быть механизмом, опосредующим развитие мышечно-скелетной боли и ранним проявлением дефицита витамина D [15].

Существуют патогенетические механизмы, которые могут опосредовать связь гиповитаминоза D с болью не только мышечно-скелетного происхождения, что в первую очередь касается хронической боли. Так, витамин D вовлекается в регуляцию воспалительных цитокинов [11], ввиду чего также может быть причастен к хроническим болевым состояниям. Кроме того, широко известно, что в механизмах формирования и восприятия хронической боли на первый план выходит центральная сенситизация, когда активация нейронов смещается в область интегративных неспецифических систем мозга. При этом в большом перечне структур головного мозга

(в том числе в гипоталамусе, таламусе, префронтальной коре, миндале и базальных ядрах), занимающих центральное место в механизмах формирования и восприятия хронической боли, обнаружена широкая представленность VDR и 1- $\alpha$ -гидроксилазы, что позволяет предполагать участие витамина D в механизмах хронической боли.

### **ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ВИТАМИНОМ D И БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ**

Роль витамина D изучается практически при всех заболеваниях, в клинической картине которых боль является одной из основных жалоб пациентов. Однако прежде всего исследователей интересуют виды патологии, при которых предполагаются явные патогенетические механизмы связи между гиповитаминозом D и болью. В первую очередь – это состояния с хронической болью и нозологии, при которых в формировании боли значимыми являются мышечно-скелетные факторы. В данном направлении выполнено значительное количество работ, среди которых доминируют исследования при дорсопатиях, фибромиалгии, миалгии, в том числе возникающей на фоне приема статинов, артритах разной этиологии (ревматоидный, псориатический, коленный остеоартрит), головной боли напряжения. Показана высокая распространенность мышечно-скелетной боли при низком содержании витамина D – по данным разных источников, 26–100%. В популяционных исследованиях продемонстрированы значимое снижение уровня 25(OH)D при немигренозной головной боли ( $p < 0,05$ ) [16] и выраженная ассоциация между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и частой головной болью ( $p < 0,001$ ) [17]. Несмотря на то, что результаты отдельных работ противоречивы, в большинстве из них выявлена значимость витамина D при перечисленных состояниях.

Ряд метаанализов, выполненных в указанных направлениях, также продемонстрировал наличие связи между снижением уровня витамина D и болью. Так, метаанализ, проведенный в 2017 г. Z. Wu и соавт., показал значительное снижение уровня 25(OH)D у респондентов с болью по сравнению с контрольной группой без боли среди пациентов с мышечной болью (MD=-8,97 нмоль/л;  $p=0,003$ , где MD – разность средневзвешенных значений), артритом (MD=-12,34 нмоль/л;  $p < 0,001$ ) и хронической диффузной болью (MD=-7,77 нмоль/л;  $p < 0,001$ ) [18]. В этой же работе при анализе, объединяющем 49 исследований и результаты 28 169 пациентов с теми же проявлениями, определена выраженная ассоциация боли с гиповитаминозом D: при мышечной боли отношение шансов – ОШ=2,03 (95% доверительный интервал – ДИ: 1,24–3,33;  $p < 0,005$ ), при артрите ОШ=2,17 (95% ДИ: 1,56–3,00;  $p < 0,001$ ) и при хронической диффузной боли ОШ=1,51 (95% ДИ: 1,24–1,85;  $p < 0,001$ ).



Результаты анализа Z. Wu соответствовали данным другого метаанализа, проведенного в 2015 г. M. Hsiao и соавт. По итогам анализа 12 исследований, включавших в себя 1854 пациента с хронической диффузной болью (в том числе – с фибромиалгией) и 7850 человек без боли (группа сравнения), исследователи определили прямую зависимость между гиповитаминозом и риском развития хронической диффузной боли (ОШ=1,63; 95% ДИ: 1,20–2,23;  $p=0,117$ ): показано нарастание выраженности ассоциации хронической диффузной боли и гиповитаминоза D по мере усугубления последнего [19].

Аналогичные тенденции были выявлены в метаанализе J. Zadgo и соавт. (2017). Так, у пациентов с болью в нижней части спины (БНЧС) по сравнению с пациентами без боли, по результатам анализа 12 исследований, включивших в себя в общей сложности 3793 пациента, было определено более низкое значение 25(ОН)D (MD=3,86; 95% ДИ: 0,20–7,52;  $p=0,039$ ), а при объединении результатов 19 работ и 20 059 пациентов – ассоциация боли с дефицитом витамина D (ОШ=1,06; 95% ДИ: 1,20–2,12;  $p=0,001$ ) [20]. Кроме того, в этой работе была показана значимость гендерного и возрастного фактора для выраженности данной ассоциации – более высокие цифры ОШ были характерны для женщин и пациентов в возрасте <60 лет, достигая максимальных значений в подгруппе более молодых женщин. Однако, несмотря на статистически достоверные результаты, полученные на весомых и достаточно однородных выборках пациентов, указанный в отношении пола и возраста пациентов тренд может частично объясняться вмешательством в данный анализ ряда факторов, снижающих достоверность выводов: 1) все работы, в которые были включены более молодые женщины (младше 60 лет), выполнены на территории Среднего Востока/Средиземноморского региона, где исследуемые подвержены воздействию определенных климатических и культурологических факторов (объем солнечной экспозиции, распространенность среди женщин ношения чадры, сниженный уровень физической активности, ожирение); при этом работы, в которых изучали женщин старше 60 лет, выполнялись вне этих регионов; 2) в данном метаанализе женщины численно существенно преобладали над мужчинами, при этом среди женщин, как известно, выше распространенность как БНЧС, так и дефицита витамина D; 3) не представлено результатов, подтверждающих обнаруженный тренд в подгруппах мужских выборок разных возрастов, при наличии которых зависимость выраженности результатов от пола и возраста выглядела бы убедительнее. В итоге перечисленные причины потенциально способны завышать обнаруженную ассоциацию с болью как в группе молодых лиц, так и среди женщин. Тем не менее, что касается связи возраста и статуса витамина D, то широко известна

высокая распространенность его дефицита в целом среди пожилых лиц, которая может минимизировать разницу в содержании 25(ОН)D у пациентов с болью и без нее [20]. Говоря о гендерном факторе, следует отметить наличие и других, ранее проведенных исследований, в том числе популяционных и выполненных вне южных регионов, подтверждающих значимость пола для выраженности ассоциации боли со снижением уровня 25(ОН)D. Так, исследование, проведенное в 2009 г. в Великобритании среди молодого населения (<45 лет; 3207 женщин и 3129 мужчин) также продемонстрировало наличие значительной ассоциации между гиповитаминозом D и хронической диффузной болью у женщин (ОШ=1,8; 95% ДИ: 1,21–2,67;  $p=0,025$ ) и отсутствие данной связи у мужчин (ОШ=1,02; 95% ДИ: 0,72–1,49;  $p=0,71$ ) [21].

При наличии существенного объема данных, выявляющих ассоциацию между снижением уровня 25(ОН)D и болью, в отношении связи 25(ОН)D и интенсивности боли наблюдается несогласованность выводов, присутствующая не только в разных исследованиях, но зачастую и в одной работе. Так, в вышеупомянутом метаанализе J. Zadgo по результатам 3 исследований, включающих в общем 689 пациентов, была обнаружена значительная связь дефицита витамина D и выраженной боли по сравнению с умеренной болью при БНЧС (ОШ=1,98; 95% ДИ: 1,05–3,75;  $p=0,036$ ); при этом, однако, не было обнаружено ассоциации интенсивности боли при ее оценке по визуальной аналоговой шкале ни с дефицитом, ни с уровнем 25(ОН)D [20]. Авторы некоторых отдельных исследований также не обнаруживают ассоциации уровня 25(ОН)D и интенсивности боли [22, 23]. Другие не выявляют разницы уровня 25(ОН)D между пациентами с болью и без нее, но при этом определяют значительную корреляцию уровня витамина D с интенсивностью боли [24]. Принимая во внимание незначительное число работ, в которых изучалась связь уровня 25(ОН)D с интенсивностью боли, определить тенденцию имеющихся находок проблематично. Более того, имеющиеся исследования в данном направлении охватывают пациентов без их разграничения по полу и возрасту относительно принадлежности к группе высокого риска развития дефицита витамина D (<60 лет и >60 лет), что дополнительно затрудняет получение достоверных выводов.

#### ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ ВИТАМИНА D НА БОЛЬ

Параллельно работам, изучающим уровень витамина D при состояниях, сопровождающихся болью как доминирующим симптомом, ведутся исследования, оценивающие влияние коррекции уровня витамина D на боль. Несмотря на то, что количество данных работ пока относительно невелико, оно также позволило выполнить несколько обобщающих анализов. Однако, как их выводы, так и результаты отдельных работ, в настоящее время противоречивы.

Так, с одной стороны, снижение интенсивности и (или) частоты боли при назначении колекальциферола показано в метаанализе результатов 8 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) при хронической мышечно-скелетной боли, миалгии и артрите (1222 пациента, принимавших витамин, и 1235, принимавших плацебо; MD=-0,57; 95% ДИ: -1,00, -0,15; p=0,007) [25]. Аналогичные выводы получены и в отдельных исследованиях при хронической диффузной боли, включая фибромиалгию [26–28], и хронической головной боли напряжения [29].

С другой стороны, в противовес этим работам и многочисленным другим, в которых изучалась значимость уровня витамина D при боли, некоторые авторы не обнаруживают ощутимого влияния на боль витамина D при коррекции его содержания у пациентов с фибромиалгией [30], мышечно-скелетной болью [31] и головной болью [18, 32, 33]. Более того, данные Кокрановского систематического обзора об эффективности витамина D при хронической боли, опубликованного в 2015 г., свидетельствуют об отсутствии доказанного полезного эффекта применения витамина D при хронической неспецифической мышечно-скелетной боли, хронической диффузной боли и фибромиалгии, при ревматоидном артрите и коленном остеоартрите (анализ результатов 10 двойных слепых РПКИ, включавших в себя 811 пациентов) [34]. Дополнительно, по данным другого анализа, охватывающего 13 работ, в которых витамин D применялся при хронической боли (733 пациента, в том числе 229, участвовавших в двойных слепых РПКИ), был обнаружен выраженный контраст результатов, полученных в двойных слепых РПКИ, которые имеют минимальную ошибку случайной выборки, и результатов исследований с другими видами дизайна, известными более существенной погрешностью. Так, в первых только 10% пациентов демонстрировали полезный эффект применения витамина D, в то время как во вторых – 93% [35].

Зависимость результатов от дизайна исследований прослеживается не только при сравнении двойных слепых РПКИ с исследованиями иных дизайнов. Так, в вышеуказанном метаанализе Z. Wu [18] наибольшие значения показателей были характерны для подгруппы когортных исследований, наименьшие – для поперечных и промежуточные – для исследований случай–контроль, что коррелировало с числом пациентов в подгруппах.

Несмотря на наличие патогенетических основ, предполагающих очевидное участие витамина D в механизмах боли, пока нет точного понимания этих взаимоотношений. Авторы упомянутого Кокрановского обзора рекомендуют с осторожностью интерпретировать как результаты отдельных работ, так и выводы метаанализов. Большинство отдельно взятых исследований содержат данные обобщенные для

мужчин и женщин и (или) для групп объединяющих пациентов с большим разбросом в возрасте. Не все исследования стратифицированы по начальному статусу витамина D, а при назначении витамина D содержат анализ уровня 25(OH)D после курса лечения и отображают стандартизированные валидированные исходы лечения боли (например, число пациентов, достигших снижения боли на  $\geq 50\%$ ). Авторы используют разные дозы витамина и разные по длительности курсы его приема. При этом не исключена нелинейность зависимости результатов от применяемого лечения ввиду возможности развития эффекта витамина посредством транскрипции генов. Таким образом, работы, формирующие массив данных проведенных метаанализов характеризуются существенной гетерогенностью, что значительно осложняет систематизацию результатов и искажает выявляемые тенденции. Кроме того, включение в метаанализы исследований, выполненных на пациентах с различными нозологиями, может дополнительно снижать достоверность выводов [34, 35].

Для получения однозначных выводов о значимости витамина D при состояниях, сопровождающихся болью как доминирующим симптомом, необходимы результаты работ, проведенных на больших выборках пациентов и в которых уточнены перечисленные вопросы. В случаях применения витамина требуются также данные двойных слепых РПКИ. Работ подобного качества в настоящее время недостаточно [34, 35].

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ФГБУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» Министерства здравоохранения Российской Федерации / М., 2015; 5–75.
2. Lerner P., Sharony L., Miodownik C. Israel. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state // Clin. Nutr. ESPEN. – 2018; 23: 89–102. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.11.011.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой / М.: Торуспресс, 2015; 297–355.
4. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010; 26: 591–5. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d4b9f.
5. Sivri S. Vitamin D metabolism. Calcium and vitamin D metabolism / IFA, 2010; p. 256.
6. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций // Практическая медицина. – 2014; 9 (85): 12–8.
7. Norman A., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future // Exp. Biol. Med. – 2010; 235 (9): 1034–45. DOI: 10.1258/ebm.2010.010014.
8. Eyles D., Smith S., Kinobe R. et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain // J. Chem. Neuroanat. – 2005; 29 (1): 21–30.
9. 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; 22: 743–800. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)

10. Reginato A., Coquia J. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2003; 17: 1063–80.
11. Holick M. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 357: 266–81.
12. Plotnikoff G., Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain // *Mayo Clin. Proc.* – 2003; 78: 1463–70.
13. Pfeifer M., Begerow B., Minne H. Vitamin D and muscle function // *Osteoporos Int.* – 2002; 13: 187–94.
14. Tague S., Smith P. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: Modulation by ovarian hormones // *J. Chem. Neuroanat.* – 2011; 41: 1–12. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2010.10.001.
15. Tague S., Clarke G., Winter M. et al. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation // *J. Neurosci.* – 2011; 31: 13728–38. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3637-11.2011.
16. Kjaergaard M., Eggen A., Mathiesen E. et al. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D; the Tromsø Study: Tromsø 6 // *Headache.* – 2012; 52: 1499–505. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02250.x.
17. Virtanen J., Giniatullin R., Mäntyselkä P. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with higher risk of frequent headache in middleaged and older men // *Sci. Rep.* – 2017; 7: 39697. DOI: 10.1038/srep39697.
18. Wu Z., Malih Z., Stewart A. et al. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis // *Public Health Nutr.* – 2018; 21 (11): 2022–37. DOI: 10.1017/S1368980018000551.
19. Hsiao M., Hung C., Chang K. et al. Is serum hypovitaminosis D associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A Headache 11 meta-analysis of observational studies // *Pain Physician.* – 2015; 18: 877–87.
20. Zadro J., Shirley D., Ferreira M. et al. Mapping the Association between Vitamin D and Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Pain Physician.* – 2017; 20 (7): 611–40.
21. Atherton K., Berry D., Parsons T. et al. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009; 68 (6): 817–22. DOI: 10.1136/ard.2008.090456.
22. Johansen J., Manniche C., Kjaer P. Vitamin D levels appear to be normal in Danish patients attending secondary care for low back pain and a weak positive correlation between serum level Vitamin D and Modic changes was demonstrated: a cross-sectional cohort study of consecutive patients with non-specific low back pain // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013; 14: 78. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-78>
23. Ghai B., Bansal D., Kapil G. et al. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Indian Chronic Low Back Patients // *Pain Physician.* – 2015; 18 (5): 853–62.
24. Okumus M., Koybasi M., Tuncay F. et al. Fibromyalgia syndrome: is it related to vitamin D deficiency in premenopausal female patients? // *Pain Manag. Nurs.* – 2013; 14 (4): 156–63. DOI: 10.1016/j.pmn.2011.09.006.
25. Wu Z., Malih Z., Stewart A. et al. Effect of vitamin D supplementation on pain: a systematic review and metaanalysis // *Pain Physician.* – 2016; 19: 415–27.
26. Akyuz G., Sanal-Toprak C., Yagci I. et al. The effect of vitamin D supplementation on pain, quality of life, and nerve conduction studies in women with chronic widespread pain // *Int. J. Rehabil. Res.* – 2017; 40 (1): 76–83. DOI: 10.1097/MRR.0000000000002111.
27. Gendelman O., Itzhaki D., Makarov S. et al. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain // *Lupus.* – 2015; 24: 483–9. DOI: 10.1177/0961203314558676.
28. Yilmaz R., Salli A., Cingoz H. et al. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2016; 19: 1255–62. DOI: 10.1111/1756-185X.12960.
29. Prakash S., Makwana P., Rathore C. Vitamin D deficiency mimicking chronic tension-type headache in children // *BMJ Case Rep.* – 2016; 2: 2016. DOI: 10.1136/bcr-2015-213833.
30. Dogru A., Balkarli A., Cobankara V. et al. Effects of Vitamin D Therapy on Quality of Life in Patients with Fibromyalgia // *Eurasian J. Med.* – 2017; 49 (2): 113–7. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2017.16283.
31. Al-Jarallah K., Shehab D., Abraham M. et al. Musculoskeletal pain: should physicians test for vitamin D level? // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2013; 16: 193–7. DOI: 10.1111/1756-185X.12066.
32. Knutsen K., Madar A., Brekke M. et al. Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway // *Pain.* – 2014; 155: 2591–8.
33. Wepner F., Scheuer R., Schuetz-Wieser B. et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial // *Pain.* – 2014; 155 (2): 261–8.
34. Straube S., Derry S., Straube C. et al. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015; CD007771.
35. Straube S., Andrew Moore R., Derry S. et al. Vitamin D and chronic pain // *Pain.* – 2009; 141: 10–3.

## HYPOVITAMINOSIS D AND CHRONIC PAIN

**A. Koloskova, Professor O. Vorobyeva, MD**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*Currently, there is a substantial evolution of knowledge about the physiological role of vitamin D. Its receptors are assumed to be involved in the mechanisms of pain generation. There have been a large number of studies revealing the significance of hypovitaminosis D primarily in chronic pain syndromes and diseases, in which musculoskeletal factors are dominant in the formation of pain. The paper highlights the present-day views on the association of pain with vitamin D levels in the body and reviews the studies conducted in this area.*

**Key words:** *neurology, vitamin D, hypovitaminosis D, 25(OH)D, chronic pain.*

**For citation:** *Koloskova A., Vorobyeva O. Hypovitaminosis D and chronic pain // Vrach. – 2018; 29 (9): 31–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-07>*