

Соотношение гиповитаминоза D и клинических параметров сна при хронической головной боли напряжения

А.А. Колоскова, О.В. Воробьева

Нарушение сна – важная составляющая клинических проявлений хронической головной боли напряжения (ХГБН). Появляется всё больше доказательств того, что в регуляции сна может принимать участие витамин D. В статье представлены результаты исследования, целью которого было изучение влияния уровня витамина D на параметры сна при ХГБН. У 161 женщины с ХГБН оценивались следующие характеристики: общий показатель качества сна и его компоненты по Питтсбургскому индексу качества сна (PSQI), частота, длительность и интенсивность головной боли (ЧГБ, ДГБ, ИГБ), уровень витамина D по значению 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в крови. Было обнаружено, что показатель PSQI не зависел от уровня 25(OH)D. При дефиците витамина D в сравнении с нормальным уровнем витамина D отмечалось более выраженное снижение длительности и эффективности сна, а также большая частота укорочения сна и относительной недостаточности сна (ОНС). Уровень 25(OH)D обратно коррелировал с выраженностью нарушения длительности и эффективности сна. Выраженность этих параметров прямо коррелировала с ЧГБ, ДГБ и ИГБ. Был сделан вывод, что у женщин с ХГБН дефицит витамина D связан с укорочением сна и увеличением показателя ОНС, что способствует большей тяжести заболевания. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что гиповитаминоз D не является фактором риска развития ХГБН, но дефицит витамина D сопряжен с более тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)D, гиповитаминоз D, хроническая головная боль напряжения, нарушение сна.

Введение

Головная боль напряжения (ГБН) – одно из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2017 г., распространенность ГБН в мире составляет 32%, в России – 37%. Частота встречаемости хронических форм ГБН (ХГБН) относительно невелика и составляет в среднем 2,2–4,3% [1]. Тем не менее ввиду значительного влияния заболевания на трудоспособность пациентов именно на ХГБН приходится наибольшие не прямые финансовые затраты [2].

Важная составляющая проявлений ХГБН – нарушения сна, которые часто встречаются при этой патологии и способствуют увеличению выраженности цефалгии, отягощая течение заболевания [3, 4].

Появляется всё больше доказательств того, что в регуляции сна может принимать участие витамин D [5, 6]. Научный интерес к этой теме обуславливает высокая рас-

пространенность как нарушений сна, так и гиповитаминоза D [7–9]. Установлено, что рецепторы витамина D широко представлены в структурах головного мозга, отвечающих за модуляцию архитектуры сна [10]. Был обнаружен ряд механизмов возможного участия витамина D в биохимии сна. Возрастает пул работ, в которых отмечается связь низкого содержания витамина D с нарушениями сна. Однако данных в отношении влияния гиповитаминоза D на параметры сна при хронических болевых синдромах в целом и ХГБН в частности по-прежнему недостаточно.

Целью исследования было изучение влияния уровня витамина D на параметры сна при ХГБН у женщин.

Материал и методы

В исследование включались женщины в возрасте от 25 до 55 лет с диагнозом ХГБН, установленным по критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра, бета-версия (2013).

Набор пациенток осуществлялся в период с января 2019 г. по январь 2020 г. на базе ГБУЗ НО “Городская больница № 24” Автозаводского района Нижнего Новгорода из числа лиц, обратившихся на амбулаторный прием к неврологу по поводу головной боли. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова” (Сеченовский университет) МЗ РФ. Всеми пациентами было подписано информированное согласие. В исследование не включались пациентки со следующими со-

Алла Анатольевна Колоскова – аспирант кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет), врач-невролог ГБУЗ НО “Городская больница № 24”, Нижний Новгород.

Ольга Владимировна Воробьева – докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

Контактная информация: Колоскова Алла Анатольевна, a.a.koloskova@yandex.ru

стояниями: другие типы головной боли, сопровождающие ХГБН; беременность или лактация, климактерический период или менопауза; сопутствующие заболевания; прием в срок ≤ 4 нед до включения в исследование препаратов или биологических добавок со снотворным эффектом или содержащих витамин D.

В исследовании оценивались нарушения сна, характеристики цефалгии и уровень витамина D.

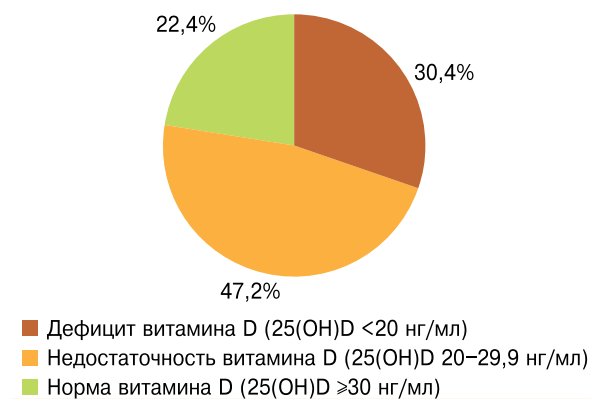
Нарушения сна оценивали с использованием опросника Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [11]. Общий балл по этому опроснику составляет от 0 до 21, причем более высокие значения отражают худшее качество сна; низкому качеству сна соответствует общий балл по PSQI > 5 . Оценивался общий балл по PSQI и компоненты PSQI: K1 – субъективное качество сна, K2 – латентность сна, K3 – длительность сна, K4 – субъективная оценка достаточности количества сна (эффективность сна), K5 – нарушение качества сна, K7 – нарушение дневного функционирования. Также оценивалась распространенность нарушений сна по каждому из компонентов PSQI, при этом учитывались умеренные и выраженные нарушения сна (значения эквивалентных компонентов ≥ 2 баллов). Мерой относительной недостаточности сна (ОНС) считался компонент K4.

Оцениваемые характеристики цефалгии включали частоту и длительность головной боли (ЧГБ, ДГБ), а также интенсивность головной боли (ИГБ) по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Уровень витамина D определяли путем измерения содержания 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке, полученной из венозной крови. Использовали метод хемилюминесцентного иммунологического анализа на микрочастицах системы ARCHITECT 25-OH Vitamin D (Abbott Laboratories, США) на базе лаборатории ООО «ТИАС ЛОТУС» (Нижний Новгород). Концентрации 25(OH)D интерпретировали согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, где норме витамина D соответствует значение 25(OH)D ≥ 30 нг/мл, недостаточности – 20–29,9 нг/мл, дефициту – < 20 нг/мл [12].

Материал, послуживший основой данной публикации, включает результаты обследования 161 пациентки с ХГБН.

Распространенность гиповитаминоза D (уровень 25(OH)D < 30 нг/мл) при ХГБН сравнивали с популяционными данными. Для уточнения влияния уровня витамина D на параметры сна все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от уровня 25(OH)D: 1-я группа – с дефицитом витамина D ($n = 49$), 2-я группа – с недостаточностью витамина D ($n = 76$) и 3-я группа – с нормальным уровнем витамина D ($n = 36$). Сравнивали выраженность и распространенность нарушений в группах. Также был выполнен корреляционный анализ связей уровня 25(OH)D с общим показателем PSQI и его компонентами. Дополнительно оценивали взаимосвязи между характеристиками цефал-



Распределение женщин с ХГБН ($n = 161$) по уровню витамина D.

гии и параметрами сна, ассоциированными с уровнем витамина D.

Результаты обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ StatSoft Statistica 10.0.1011.0. При использовании критерия Шапиро–Уилка было обнаружено, что большинство распределений не подчинялось закону нормального распределения ($p > 0,05$). В связи с этим применялись непараметрические методы статистики. Для описания распределений использовались медиана (верхний и нижний квартили) (Me (LQ; UQ)), для выявления межгрупповых различий – H-критерий Крускала–Уоллиса и U-критерий Манна–Уитни, при сравнении частоты встречаемости признака – критерий χ^2 , при оценке взаимосвязи признаков – коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общие клинико-демографические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Среди женщин с ХГБН гиповитаминоз D имел высокую распространенность, которая в целом соответствовала популяционным значениям. Так, гиповитаминоз D присутствовал у 77,6% (125/161) пациенток, в том числе дефицит витамина D – у 30,4% (49/161) женщин (рисунок). Общероссийская распространенность гиповитаминоза D составляет в среднем 80% при охвате параллелей от 47°N (N – северная широта) до 64°N [13]. Территория Нижнего Новгорода, где производился набор пациенток, расположена на уровне 56°N, что соответствует средним широтам и позволяет сопоставлять полученные нами результаты с усредненными общероссийскими показателями. Для европейских популяций, проживающих в сравнимых географических условиях, также были получены данные, близкие к нашим результатам: распространенность гиповитаминоза D составляет 67,7–77,9%, в том числе дефицита витамина D – 23,6–33,6% [14, 15].

Медиана уровня 25(OH)D для выборки в целом была равна 23,1 нг/мл, что соответствовало недостаточности витамина D. Уровень 25(OH)D у обследованных составил:

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики женщин с ХГБН (n = 161) (Me (LQ; UQ))

Показатель	Значение
Возраст, годы	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)
незамужем	51 (32)
Длительность заболевания, годы	5,0 (2,0; 11,0)
PSQI, баллы	10,0 (8,0; 12,0)
K1 (субъективное качество сна)	2,0 (1,0; 3,0)
K2 (латентность сна)	1,0 (1,0; 2,0)
K3 (длительность сна)	1,0 (1,0; 2,0)
K4 (эффективность сна)	2,0 (1,0; 2,0)
K5 (нарушение качества сна)	1,0 (1,0; 2,0)
K7 (нарушение дневного функционирования)	2,0 (1,0; 2,0)
ЧГБ, дней/мес	26,0 (23,0; 28,0)
ДГБ, ч/сут	12,0 (9,0; 15,0)
ИГБ, баллы по ВАШ	4,0 (3,0; 5,0)

в 1-й группе – 13,8 нг/мл, во 2-й группе – 24,7 нг/мл, в 3-й группе – 32,1 нг/мл.

У женщин с ХГБН отмечалось выраженное снижение качества сна: медиана общего балла по PSQI составляла 10,

распространенность низкого качества сна (показатель по PSQI более 5 баллов) – 94% (151/161).

По большинству доменов качества сна наблюдались нарушения более чем у половины пациенток: по параметру K7 (нарушение дневного функционирования) – у 70%, по параметру K1 (субъективное качество сна) – у 69%, по параметру K4 (эффективность сна) – у 61%, по параметру K5 (нарушение качества сна) – у 50%, по параметру K2 (латентность сна) – у 49%, по параметру K3 (длительность сна) – у 27% (табл. 2).

Показатель PSQI не был связан с уровнем 25(OH)D. Так, общий балл по PSQI не различался достоверно во всех группах ($p = 0,511$ по H-критерию) и не имел значимой корреляционной связи с уровнем 25(OH)D ($r = 0,08$; $p = 0,311$).

Однако была обнаружена связь уровня витамина D с параметрами K3 (длительность сна) и K4 (эффективность сна) (табл. 3). Уровень 25(OH)D имел обратную корреляцию с компонентами K3 ($r = -0,32$; $p < 0,001$) и K4 ($r = -0,34$; $p < 0,001$), т.е. у женщин с более низким уровнем витамина D наблюдались более короткий сон и более выраженная ОНС. По каждому из этих параметров (K3, K4) различия были достоверными при сравнении групп с дефицитом и с нормальным уровнем витамина D.

Так, укорочение сна в 1-й группе было более выраженным, чем в 3-й группе: 1,0 (1,0; 2,0) и 1,0 (0,0; 1,0) балл соответственно ($p = 0,006$ по U-критерию). Количество пациенток с укорочением сна в 1-й группе составило 37% против 14% в 3-й группе ($p = 0,019$) (см. табл. 2). Аналогичным образом, ОНС в 1-й группе была выше, чем в 3-й группе: 2,0 (1,0; 3,0) и 1,0 (0,5; 2,0) балл соответственно ($p = 0,003$ по U-критерию). Относительная недостаточность сна была обнаружена в 1-й группе у 73% пациенток против 47% в 3-й группе ($p = 0,014$) (см. табл. 2).

Таблица 2. Распространенность нарушений сна у женщин с ХГБН (n = 161) (n/N (%))

Параметр	Нарушение сна	Все обследованные	1-я группа (n = 49)	3-я группа (n = 36)	p_{1-3}^*
K1	Снижение субъективного качества сна	111/161 (69)	34/49 (69)	25/36 (69)	0,996
K2	Увеличение латентности сна	79/161 (49)	23/49 (47)	18/36 (50)	0,996
K3	Снижение длительности сна	44/161 (27)	18/49 (37)	5/36 (14)	0,019
K4	Снижение эффективности сна (ОНС)	98/161 (61)	36/49 (73)	17/36 (47)	0,014
K5	Нарушение качества сна	80/161 (50)	23/49 (47)	22/36 (61)	0,196
K7	Нарушение дневного функционирования	112/161 (70)	35/49 (71)	23/36 (64)	0,461

* По критерию χ^2 .

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена (r) для параметров качества сна у женщин с ХГБН (n = 161)

Показатель	PSQI	K1	K2	K3	K4	K5	K7
25(OH)D	Н.з.	Н.з.	Н.з.	-0,32***	-0,34***	0,23**	Н.з.
ЧГБ	0,39***	0,32***	Н.з.	0,32***	0,40***	Н.з.	0,36***
ДГБ	0,31***	Н.з.	Н.з.	0,29***	0,25***	Н.з.	Н.з.
ИГБ	0,36***	0,32***	Н.з.	0,16*	0,28***	Н.з.	0,23**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
Обозначения: н.з. – незначимо.

Таблица 4. Параметры сна у женщин с ХГБН в группах с дефицитом и с нормальным уровнем витамина D (в баллах; Ме (LQ; UQ))

Показатель	1-я группа (n = 49)	3-я группа (n = 36)	p ₁₋₃ *
PSQI	10,0 (8,0; 12,0)	9,5 (7,0; 11,0)	0,274
K1 (субъективное качество сна)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,849
K2 (латентность сна)	1,0 (1,0; 2,0)	1,5 (1,0; 2,0)	0,982
K3 (длительность сна)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,006
K4 (эффективность сна)	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,5; 2,0)	0,003
K5 (нарушение качества сна)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,067
K7 (нарушение дневного функционирования)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,787

* По U-критерию.

Также была обнаружена очень слабая прямая корреляционная связь уровня витамина D с параметром K5 (нарушение качества сна) ($r = 0,23$; $p = 0,006$), т.е. у женщин с более низким уровнем витамина D наблюдалось меньше трудностей с продолжением сна.

Параметры K1 (субъективное качество сна), K2 (латентность сна) и K7 (нарушение дневного функционирования) были независимыми от уровня 25(OH)D. Уровень 25(OH)D не имел значимых корреляционных связей с K1, K2 и K7 ($p > 0,05$ во всех случаях). В группах с дефицитом и с нормальным уровнем витамина D не различались ни выраженность нарушений по этим параметрам (табл. 4), ни их распространенность (см. табл. 2).

При дополнительном анализе нарушений сна по параметрам, ассоциированным с уровнем витамина D (K3, K4 и K5), было обнаружено, что укорочение сна и ОНС были связаны с тяжестью цефалгии, в то время как нарушение качества сна – нет. Так, выраженность нарушений по параметрам K3 (длительность сна) и K4 (эффективность сна) прямо коррелировала с ЧГБ, ДГБ и ИГБ ($p < 0,05$ во всех случаях) (см. табл. 2), а для параметра K5 (нарушение качества сна) корреляционных связей с характеристиками цефалгии не наблюдалось ($p > 0,05$ во всех случаях).

Влияния возраста на уровень витамина D в проведенном нами исследовании не прослеживалось.

Обсуждение

В научных публикациях последнего 10-летия ведется активная дискуссия относительно значимости гиповитаминоза D в нарушениях сна. В преломлении этой проблемы к ХГБН дополнительный интерес может представлять роль гиповитаминоза D в развитии заболевания.

В проведенном нами исследовании у женщин с ХГБН наблюдалась высокая распространенность гиповитаминоза D – недостаточность или дефицит витамина D имелись более чем у 3/4 пациенток. Фактически такая же частота встречаемости недостаточности и дефицита витамина D характерна для популяции в целом [13–15]. Тем не менее у пациенток с дефицитом витамина D отмечались более выраженные и частые нарушения сна по ряду параметров.

Мы обнаружили у пациенток с ХГБН связь уровня 25(OH)D с параметрами K3 (длительность сна) и K4 (эффек-

тивность сна), при этом у пациенток с дефицитом витамина D отмечались более выраженные и частые нарушения по указанным параметрам в сравнении с пациентками с нормальным уровнем витамина D. В то же время не было выявлено связи между уровнем 25(OH)D и показателем PSQI.

В настоящее время проведен ряд популяционных исследований, в которых изучалось влияние уровня витамина D на параметры сна [16–25]. Результаты этих работ противоречивы. Это может быть связано с различиями как в методологии исследований, так и в изучаемых популяциях. В работах использовались разные методы изучения сна и разные пороговые значения уровня 25(OH)D. Популяции проведенных исследований различаются по полу, возрасту, этнической принадлежности, а также по общему уровню витамина D. Несмотря на такое количество различий в работах, результаты большинства из них свидетельствуют о влиянии дефицита витамина D на сон.

В большинстве исследований было обнаружено уменьшение длительности сна при низких уровнях витамина D. Так, указанная ассоциация была выявлена в 7 работах, включающих в общей сложности 11 104 человек (у 6417 пациентов использовались субъективные методы исследования сна и у 4687 пациентов применялась актиграфия) [16, 18–25]. Тем не менее в одном исследовании ($n = 6139$) при использовании опросника не было обнаружено связи уровня 25(OH)D с продолжительностью сна [17]. Авторы еще двух работ также пришли к выводу об отсутствии такой связи, хотя обнаружили ее в отдельных группах обследованных [24, 25]. Так, S.M. Bertisch et al. выявили сокращение длительности сна при дефиците витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) в нескорректированной модели множественной регрессии ($p < 0,001$), при этом в скорректированной модели эта ассоциация подтверждалась только среди афроамериканцев с дефицитом витамина D против лиц с нормальным его уровнем (25(OH)D ≥ 30 нг/мл) ($p = 0,03$) [24]. R.D. Piovezan et al. отметили ассоциацию укорочения сна со снижением уровня витамина D у лиц 50 лет и старше (отношение шансов 1,84; 95% доверительный интервал 1,17–2,79; $p = 0,01$), но не у лиц более молодого возраста [25]. При этом в данной работе использовались высокие

пороговые значения содержания витамина D – сравнивали группы с уровнем 25(OH)D <30 и >30 нг/мл.

Во влиянии уровня витамина D на показатель PSQI и компонент K4 (эффективность сна) прослеживается значимость гендерного фактора. Так, в группах, состоящих преимущественно или полностью из мужчин, была выявлена ассоциация дефицита витамина D с низким качеством сна и не наблюдалось влияния уровня 25(OH)D на эффективность сна [19]. В исследованиях, проведенных среди женщин или в группах, равномерно представленных женщинами и мужчинами, наблюдалась противоположная картина: уровень 25(OH)D не имел связи с показателем PSQI, при этом выявлялась ассоциация низкого уровня витамина D с ОНС [21, 22]. Так, отсутствие влияния витамина D на общий балл по PSQI у женщин ($p > 0,05$) было отмечено A.L. Darling et al. [21]. E. Dogan-Sander et al. получили аналогичный результат ($p = 0,666$) в смешанной группе (49% мужчин, 51% женщин) [22]. При оценке влияния уровня витамина D на эффективность сна A.L. Darling et al. обнаружили достоверную обратную корреляционную связь уровня 25(OH)D с компонентом K4 в подгруппе женщин в пременопаузе ($r = -0,455$; $p = 0,04$) [21].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования, включавшего пациенток с ХГБН, в целом соответствовали данным других исследований, включавших лиц без какой-либо конкретной патологии. Единственным отличием было то, что мы выявили не только обратную корреляционную связь уровня 25(OH)D с компонентом K4 PSQI (т.е. прямую связь уровня витамина D с эффективностью сна), но и достоверную связь дефицита витамина D с возрастанием ОНС. Эта находка может быть следствием более выраженной ОНС у лиц с ХГБН в сравнении со здоровыми [26, 27].

Современные данные позволяют предполагать механизмы участия витамина D в регуляции сна.

Есть доказательства, что витамин D задействован в регуляции продукции мелатонина. Известно, что кальцитриол (активная форма витамина D) усиливает транскрипцию гена фермента триптофангидроксилазы головного мозга [28]. Этот фермент лимитирует скорость синтеза серотонина, являющегося предшественником мелатонина. Таким образом, дефицит витамина D может способствовать поддержанию низких концентраций мелатонина. Указанный механизм может принимать участие в обнаруженной нами связи дефицита витамина D с уменьшением длительности сна у женщин с ХГБН.

Связь уровня 25(OH)D с достаточностью сна при ХГБН могут обуславливать иммунные эффекты витамина D.

Так, у пациентов с ХГБН фиксируется повышение уровней провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [29]. Эти цитокины принимают активное участие в модуляции архитектуры сна [30]. Одним из биологических эффектов повы-

шения концентраций ИЛ-1 β и ФНО- α является увеличение продолжительности фазы медленного сна [31].

Кроме того, у пациентов с ХГБН при полисомнографии отмечается увеличение длительности медленноволнового сна (стадия N3) и уменьшение реакций ЭЭГ-активации (ЭЭГ – электроэнцефалография) [27]. Следует уточнить, что у здоровых лиц подобный паттерн сна обычно указывает на его лучшее качество [32]. У пациентов с ХГБН указанные изменения архитектуры сна ассоциированы с ухудшением его качества и рассматриваются как полисомнографические признаки ОНС [27]. При этом стадия N3 является составляющей фазы медленного сна, модулируемого концентрациями ИЛ-1 β и ФНО- α , что позволяет предполагать вовлеченность данных цитокинов в формирование феномена ОНС.

Витамин D обладает широким спектром иммунных эффектов и в головном мозге выступает в целом как иммуносупрессор. Кальцитриол активирует трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и ИЛ-4, обнаруженные в астроцитах и микроглии [33]. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ подавляет активность различных провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α , а также продукцию Т-хелперами ИЛ-1 β . Интерлейкин-4 ограничивает синтез макрофагами ИЛ-1 β и ФНО- α . Следовательно, высокое содержание витамина D у пациентов с ХГБН может способствовать подавлению эффектов ИЛ-1 β и ФНО- α . В то же время имеются указания, что антагонизация этих цитокиновых систем уменьшает продолжительность медленного сна [30, 31].

Влиянием витамина D при ХГБН как на концентрацию мелатонина, так и на цитокиновые сдвиги уровней ИЛ-1 β и ФНО- α может объясняться связь нарушений сна и дефицита витамина D у таких пациентов. Однако большинство данных относительно перечисленных механизмов было получено при проведении электрофизиологических, биохимических и молекулярно-генетических исследований на животных. Эти результаты требуют подтверждений в клинических исследованиях.

Кроме того, сон регулируется множеством перекрывающихся нейроанатомических контуров головного мозга и связанных с ними нейрохимических систем. В свою очередь, витамин D также имеет широкий перечень эффектов: воздействие на возбудимость нейронов за счет регуляции внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} ; модуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая регулирует выработку моноаминовых нейротрансмиттеров адреналина, норадреналина и дофамина в коре надпочечников; усиление синтеза нейротрофинов, определяющих выживание и функциональную активность нейронов [33–37]. Это предполагает возможность наличия других механизмов, опосредующих участие витамина D в регуляции сна.

Уточняя клиническую значимость наших находок, необходимо отметить, что мы наблюдали высокую распространенность нарушений сна при ХГБН. По каждому из доменов

качества сна нарушения имелись более чем у половины пациенток. Кроме того, снижение длительности и эффективности сна прямо коррелировало с характеристиками цефалгии, что указывает на связь этих параметров с тяжестью проявлений ХГБН. Дополнительно, как мы отмечали в другой работе, эффективность сна может рассматриваться как центральный параметр нарушений сна при ХГБН [38].

Полученные нами данные подтверждаются результатами других работ. Во многих исследованиях при ГБН выявляли высокую распространенность нарушений сна, составляющую от 13 до 87% в зависимости от типа нарушения сна и формы заболевания [3, 4]. Также авторы обнаруживали тесную взаимосвязь нарушений сна с цефалгией, при этом уменьшение длительности сна способствовало увеличению ИГБ и ЧГБ [3, 4]. По данным исследований, 26–72% пациентов с ГБН определяют недостаток сна как 2-й по частоте после стресса триггер приступа цефалгии [3]. Признаки ОНС более специфичны для ХГБН и, так же как укорочение сна, имеют прямую корреляционную связь с ЧГБ [27].

Столь тесная связь указанных нарушений сна и цефалгии объясняется общностью структур головного мозга, ответственных за регуляцию сна и поддержание головной боли (таламус, гипоталамус, ядра ствола мозга, голубое пятно и ядра шва) [39]. Предполагается, что неудовлетворенная потребность во сне, возникающая как при укорочении сна, так и при ОНС, способствует возрастанию центральной сенситизации [3, 4, 27]. Возможно, это обуславливает связь длительности и эффективности сна с тяжестью ХГБН и позволяет рассматривать эти параметры как патогенетически значимые при ХГБН.

В то же время мы выявили связь уровня 25(ОН)D с длительностью и эффективностью сна: дефицит витамина D был ассоциирован с более выраженными и частыми нарушениями по данным параметрам и сопряжен с более тяжелым течением заболевания. При этом наши находки указывали на то, что гиповитаминоз D не является фактором риска развития ХГБН. Таким образом, дефицит витамина D можно рассматривать как дополнительный фактор, отягощающий течение ХГБН за счет усугубления нарушений сна по параметрам, патогенетически значимым для этой нозологии.

Кроме того, мы обнаружили очень слабую прямую корреляционную связь уровня 25(ОН)D с параметром K5 (нарушение качества сна). Компонент K5 оценивает широкий перечень причин прерывания сна: ночные и ранние утренние пробуждения, трудности дыхания, плохие сновидения, ощущение жара или холода и др. Ввиду этого итоговый балл K5 может быть результатом суммации различных нарушений, и факторы, лежащие в основе указанной корреляции, не ясны.

Результаты нашей работы впервые освещают зависимость параметров сна от уровня витамина D при ХГБН. Сильными сторонами проведенного исследования являются значительное число пациентов и их набор из амбулатор-

ного потока рядового медицинского учреждения, что приближает характеристики обследованных к типичным проявлениям при изучаемой нозологии. Тем не менее нельзя исключить специфичность нашей выборки. Следует учитывать, что наша выборка состояла только из женщин, и результаты аналогичного исследования у мужчин с ХГБН могут существенно отличаться. Кроме того, мы использовали только один субъективный метод исследования сна. Таким образом, требуются дальнейшие исследования в других группах пациентов с ХГБН и подтверждение результатов с использованием большего количества методов оценки нарушений сна, в том числе объективных.

Выводы

Несмотря на отсутствие связи уровня 25(ОН)D с показателем PSQI у женщин с ХГБН, витамин D оказывает избирательное влияние на параметры сна у таких пациенток. Дефицит витамина D связан со снижением длительности сна и возрастанием ОНС. Так как при ХГБН длительность и эффективность сна являются патогенетически значимыми, дефицит витамина D способствует более тяжелому течению заболевания.

Список литературы

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007 Mar;27(3):193-210.
2. 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. *The Lancet* 2015 Jun;386(9995):743-800.
3. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Sleep and tension-type headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2019 May;19(7):44.
4. Fernández-de-las-Peñas C, Fernández-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, Parás-Bravo P, Cigarán-Méndez M, Navarro-Pardo E. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2017 Dec;11:175628561774544.
5. Gominak SC, Stumpf WE. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency. *Medical Hypotheses* 2012 Aug;79(2):132-5.
6. McCarty DE, Chesson AL Jr, Jain SK, Marino AA. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews* 2014 Aug;18(4):311-9.
7. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Colten HR, Altevogt BM, editors. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
8. World Health Organization regional office for Europe. WHO technical meeting on sleep and health. Bonn, Germany; 22–24 Jan 2004. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/114101/E84683.pdf Accessed 2020 Jun 04.
9. Cashman KB, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogrianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdóttir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition* 2016 Apr;103(4):1033-44.

10. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2005 Jan;29(1):21-30.
11. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989 May;28(2):193-213.
12. Российская ассоциация эндокринологов; ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015. 75 с. Доступно по: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf> Ссылка активна на 04.06.2020.
13. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии* 2018;21(3):15-20.
14. Cashman KD, Dowling KG, Škrábková Z, Kiely M, Lamberg-Al-lardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempas CT, Koskinen S, Lundqvist A, Sundvall J, Linneberg A, Thuesen B, Husemoen LL, Meyer HE, Holvik K, Grønberg IM, Tetens I, Andersen R. 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. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2015 Nov;75(7):549-61.
15. van 't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the New Hoorn study. *Diabetes Care* 2010 Jan;33(1):61-6.
16. Kim JH, Chang JH, Kim DY, Kang JW. Association between self-reported sleep duration and serum vitamin D level in elderly Korean adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014 Dec;62(12):2327-32.
17. Shiue I. Low vitamin D levels in adults with longer time to fall asleep: US NHANES, 2005–2006. *International Journal of Cardiology* 2013 Oct;168(5):5074-5.
18. Beydoun MA, Gamaldo AA, Canas JA, Beydoun HA, Shah MT, McNeely JM, Zonderman AB. Serum nutritional biomarkers and their associations with sleep among US adults in recent national surveys. *PLoS One* 2014 Aug;9(8):e103490.
19. Jung YS, Chae CH, Kim YO, Son JS, Kim CW, Park HO, Lee JH, Shin YH, Kwak HS. The relationship between serum vitamin D levels and sleep quality in fixed day indoor field workers in the electronics manufacturing industry in Korea. *Annals of Occupational and Environmental Medicine* 2017;29(1):25.
20. Lee HJ, Lee HD, Hwang HS, Park HK, Kim SE. Associations between serum vitamin D level and mean hours of sleep: 2011 Korea National Health and Nutrition Examination. *Korean Journal of Family Practice* 2014;4(4):293-8.
21. Darling AL, Skene DJ, Lanham-New SA. 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. *Proceedings of the Nutrition Society* 2011;70(OCE3):E88.
22. Dogan-Sander E, Willenberg A, Batmaz I, Enzenbach C, Wirkner K, Kohls E, Mergl R, Thiery J, Kratzsch J, Hegerl U, Sander C. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with sleep phenotypes in a German community sample. *PLoS One* 2019 Jul;14(7):e0219318.
23. Massa J, Stone KL, Wei EK, Harrison SL, Barrett-Connor E, Lane NE, Paudel M, Redline S, Ancoli-Israel S, Orwoll E, Schernhammer E. Vitamin D and actigraphic sleep outcomes in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep* 2015 Feb;38(2):251-7.
24. Bertisch SM, Sillau S, de Boer IH, Szklo M, Redline S. 25-hydroxyvitamin D concentration and sleep duration and continuity: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep* 2015 Aug;38(8):1305-11.
25. Piovezan RD, Hirotsu C, Feres MC, Cintra FD, Andersen ML, Tufik S, Poyares D. Obstructive sleep apnea and objective short sleep duration are independently associated with the risk of serum vitamin D deficiency. *PLoS One* 2017 Jul;12(7):e0180901.
26. Andrijauskis D, Ciauskaite J, Vaitkus A, Pajediene E. Primary headaches and sleep disturbances: a cause or a consequence? *Journal of Oral & Facial Pain and Headache* 2020 Winter;34(1):61-6.
27. Engström M, Hagen K, Björk M, Stovner LJ, Stjern M, Sand T. Sleep quality, arousal and pain thresholds in tension-type headache: a blinded controlled polysomnographic study. *Cephalalgia* 2013 May;34(6):455-63.
28. Kaneko I, Sabir MS, Dussik CM, Whitfield GK, Karrys A, Hsieh JC, Haussler MR, Meyer MB, Pike JW, Jurutka PW. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. *The FASEB Journal* 2015 Sep;29(9):4023-35.
29. Прищепа А.В., Данилов А.Б. Иммунология головной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017;117(5):94-102.
30. Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nature Reviews Neuroscience* 2009 Mar;10(3):199-210.
31. Obal F Jr, Krueger JM. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Frontiers in Bioscience* 2003 May;8(4):d520-50.
32. Kerklund G, Akerstedt T. Objective components of individual differences in subjective sleep quality. *Journal of Sleep Research* 1997 Dec;6(4):217-20.
33. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and pain: vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. *Pain Research and Treatment* 2015;2015:1-12.
34. Berridge MJ. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms. *Pharmacological Reviews* 2017 Apr;69(2):80-92.
35. Muscogiuri G, Altieri B, Penna-Martinez M, Badenhop K. Focus on vitamin D and the adrenal gland. *Hormone and Metabolic Research* 2015 Apr;47(04):239-46.
36. Wierzbicka JM, Żmijewski MA, Piotrowska A, Nedoszytko B, Lange M, Tuckey RC, Slominski AT. Bioactive forms of vitamin D selectively stimulate the skin analog of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human epidermal keratinocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2016 Dec;437:312-22.
37. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002 Apr;13(3):100-5.
38. Колоскова А.А., Воробьева О.В. Качество сна у женщин, страдающих хронической головной болью напряжения: обзорное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020 (в печати).
39. Lovati C, D'Amico D, Raimondi E, Mariani C, Bertora P. Sleep and headache: a bidirectional relationship. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2010 Jan;10(1):105-17.