



А. А. Колоскова



О. В. Воробьева

## Влияние гиповитаминоза D на дисфункцию перикраниальных мышц у пациенток с хронической головной болью напряжения

А. А. Колоскова, врач-невролог<sup>1,2</sup>  
О. В. Воробьева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 24 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода»

### Hypovitaminosis D effect on pericranial muscle dysfunction in women with chronic tension headache

A. A. Koloskova, O. V. Vorobieva

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow; City Hospital No. 24 of the Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod; Russia

#### Резюме

**Введение.** В настоящее время накоплено большое число исследований, выявляющих значимость гиповитаминоза D при хронических болевых синдромах и нозологиях, при которых в формировании боли мышечно-скелетные факторы являются доминирующими. При хронической головной боли напряжения (ХГБН) роль мышечного фактора является общепризнанной. Тем не менее существует недостаток данных относительно взаимодействия гиповитаминоза D, головной боли (ГБ) и дисфункции перикраниальных мышц (ДПМ) при ХГБН. Цель исследования. Изучение влияния уровня витамина D на ДПМ и параметры цефалгии при ХГБН. Материалы и методы. В исследование было включено 120 пациенток с ХГБН в возрасте от 25 до 55 лет. Оценивались следующие параметры: болезненность перикраниальных мышц (БПМ), частота головной боли (ЧГБ), длительность головной боли (ДГБ), интенсивность головной боли (ИГБ). Уровень витамина D измеряли по значению 25-гидрокси-витамина D [25(OH)D] в сыворотке крови. Результаты. Количество пациенток с ХГБН, сопровождающейся ДПМ, в группах дефицита (содержание 25(OH)D менее 20 нг/мл) и нормы витамина (более 30 нг/мл) было одинаковым ( $p > 0,05$ ). При дефиците витамина D по сравнению с его нормальным содержанием была выявлена большая степень ДПМ: общий балл БПМ 5,0 против 3,0 ( $p < 0,001$ ). Одновременно существенные отличия при дефиците и норме витамина наблюдались в параметрах цефалгии: ЧГБ — 28,0 и 23,0 дня в месяц ( $p < 0,001$ ), ДГБ — 14,5 и 10,0 часа в день соответственно ( $p < 0,001$ ). Кроме того, дефицит витамина был ассоциирован с относительным риском наличия ежедневной ГБ, повышая его в 4,4 раза (ДИ 95%: 1,4–14,0), по сравнению с нормальным уровнем витамина. Для уровня 25(OH)D отмечалась обратная корреляцию средней силы с общим баллом БПМ ( $r$  Спирмена =  $-0,55$ ;  $p < 0,001$ ), ЧГБ ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,001$ ) и ДГБ ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,001$ ). Заключение. Дефицит витамина D у пациенток с ХГБН приводит к повышению степени дисфункции перикраниальных мышц. Это может способствовать усилению центральной сенситизации и быть одной из причин более выраженной цефалгии.

**Ключевые слова:** витамин D, 25(OH)D, гиповитаминоз D, хроническая головная боль напряжения, болезненность перикраниальных мышц

#### Summary

**Background.** Nowadays there are a large number of studies revealing the significance of hypovitaminosis D in chronic pain conditions and diseases, in which musculoskeletal factors are dominant in the formation of pain. In chronic tension type headache (CTH) pathogenesis the role of muscular factor is well-established. However there is insufficient data regarding the interrelations between hypovitaminosis D, headache and pericranial muscle dysfunction (PMD) in CTH. **Objective.** To investigate the effect of vitamin D level on PMD and cephalgia parameters in CTH. **Methods.** One hundred twenty women with CTH aged 25 to 55 years were enrolled. Evaluated parameters were the following: pericranial muscle tenderness (PMT), headache frequency (HF), headache duration (HD), headache intensity (HI). Vitamin D level measured by 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] of serum blood samples. **Results.** Number of CTH with DPM cases in the group of vitamin D deficiency (serum level of 25(OH)D less than 20 ng/ml) was equal to one in normal vitamin group (higher than 30 ng/ml),  $p > 0.05$ . Greater degree of DPM was identified in vitamin D deficiency than in normal level: total PMT score 5.0 vs 3.0 score ( $p < 0.001$ ). At the same time significant difference was observed in cephalgia parameters between groups of deficiency and normal vitamin D level: HF 28.0 and 23.0 days per month ( $p < 0.001$ ), HD 14.5 and 10.0 hours per day respectively. Also daily headache was associated with vitamin D deficiency with a risk ratio 4.4 (95% CI: 1.4–14.0) as compared to the normal level. Middle-power negative correlation was noted between serum vitamin D levels and total PMT score (Spearman's  $r = -0.55$ ;  $p < 0.001$ ), HF ( $r = -0.65$ ;  $p < 0.001$ ) and HD ( $r = 0.67$ ;  $p < 0.001$ ). **Conclusion.** Vitamin D deficiency leads to increased degree of pericranial muscle dysfunction in CTH women. That may result in rising central sensitization and finally be a reason of more severe headache.

**Key words:** vitamin D, 25(OH)D, hypovitaminosis D, chronic tension type headache, pericranial muscle tenderness.

Головная боль напряжения (ГБН) — одно из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний. По данным ВОЗ, по итогам 2017 года мировой показатель DALYs для ГБН составил 7096 414 (0,28%) при распространенности заболевания 31,6%, что составляет 2,33 млрд человек. В России по итогам 2017 года DALYs

для ГБН составил 267 537 (0,43%) при распространенности 37,05%, что составило 51,98 млн человек. Вследствие высокой распространенности и значительного влияния на трудоспособность пациентов бремя ГБН весьма ощутимо для общества и составляет примерно 55% от общего бремени головной боли.

Распространенность хронических форм ГБН относительно невелика и составляет в среднем 2,2–4,3%. Тем не менее именно на ХГБН приходятся наибольшие непрямые затраты [1]. Так, было установлено, что пациенты с ХГБН в среднем 27 дней в году не выходят на работу по причине головной боли (ГБ) и еще 20

дней имеют выраженное снижение работоспособности [2]. Столь значительные временные потери в итоге обуславливают лидирующую позицию ХГБН по социально-экономическому бремени болезни среди всех цефалгий.

ХГБН одновременно является и одним из наиболее сложных, с терапевтической точки зрения, видов ГБ.

В научных публикациях последнего десятилетия активно поднимается вопрос о роли витамина D в патогенезе хронической боли. Высокому научному интересу к данной теме способствуют как минимум две предпосылки. Во-первых, чрезвычайно широкая распространенность гиповитаминоза D среди всех слоев населения как развитых, так и развивающихся стран, фактически представляющая собой пандемию. Так, в России распространенность гиповитаминоза D среди трудоспособного населения составляет около 80% [3]. Во-вторых, для витамина D выявляется все большее количество механизмов, способных опосредовать его участие в регуляции боли.

В настоящее время выполнено значительное количество работ, демонстрирующих значимость гиповитаминоза D для развития мышечно-скелетной боли. В патогенезе ХГБН роль мышечного фактора является общепризнанной. В центре внимания при этом находится состояние перикраниальных мышц. Тем не менее выявляется недостаток данных относительно влияния витамина D как на дисфункцию перикраниальных мышц при ХГБН, так и на параметры цефалгии. Уточнение влияния витамина D на данные клинические проявления ХГБН может способствовать совершенствованию тактики ведения больных и повышению эффективности терапии заболевания.

### Материалы и методы

Материал, послуживший основой данной публикации, включает результаты обследования 120 пациентов с ХГБН с уточненным статусом витамина D.

Набор пациентов осуществлялся в январе-ноябре 2019 года на территории ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 24 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» на амбулаторном приеме невролога среди пациентов, обратившихся по поводу

головной боли. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное согласие. В исследование включались женщины в возрасте от 25 до 55 лет с установленным диагнозом ХГБН по критериям Международной классификации головной боли III-β (2013). В исследование не включались пациентки со следующими состояниями: другие типы головной боли, сопровождающие ХГБН; беременность или лактация, климактерический период или менопауза; прием препаратов или биологических добавок, содержащих витамин D в срок 4 недели или менее до включения в исследование; сопутствующие заболевания.

В ходе исследования оценивались болезненность перикраниальных мышц, параметры головной боли, уровень витамина D.

Для болезненности перикраниальных мышц (БПМ) оценивались ее наличие и интенсивность на основе критериев диагностики дисфункции перикраниальных мышц. При этом осуществлялась пальпация следующих мышц: лобных, височных, жевательных, крыловидных, грудинно-ключично-сосцевидных, трапециевидных. Для каждой пары мышц болезненность измерялась по 4-балльной вербальной шкале, где 0 баллов соответствует отсутствию болезненности, 2 балла — средней, 3 балла — выраженной болезненности мышц. Итоговая интенсивность БПМ для каждой пациентки рассчитывалась суммированием полученных баллов для каждой пары мышц.

Для цефалгии определялись частота, длительность ГБ (ЧГБ, ДГБ) и интенсивность приступов ГБ по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с использованием дневника головной боли.

Уровень витамина D определяли путем измерения содержания 25-гидроксивитамина D [25(ОН)D] сыворотки, полученной из венозной крови пациенток. Использовался метод хеоломинесцентного иммунологического анализа на микрочастицах системы ARCHITECT 25-ОН Vitamin D (Abbott

Laboratories, США) на базе лаборатории ООО «ТИАС ЛОТУС» г. Нижнего Новгорода. Концентрации 25(ОН)D интерпретировались согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых» (2016) [4], где норме витамина соответствует значение выше 30 нг/мл, дефициту — ниже 20 нг/мл.

Для изучения влияния витамина D на измеряемые параметры из массива пациенток были отобраны женщины со статусом дефицита и нормы витамина D. Данные пациентки были разделены на две группы: группа А — с уровнем 25(ОН)D ниже 20 нг/мл, группа N — выше 30 нг/мл. Производилось сравнение изучаемых показателей в группах дефицита и нормы витамина D.

### Статистика

Результаты обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ StatSoft Statistica 10.0. Большинство распределений не подчинялось закону нормального распределения, в связи с чем использовались непараметрические методы статистики: для описания — медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (LQ; UQ), для выявления межгрупповых различий — U-критерий Манна-Уитни, в оценке взаимосвязи признаков — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для анализа номинальных данных применялся метод  $\chi^2$  и рассчитывался относительный риск (ОР) с определением границ 95%-ного ДИ. Все различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Медианы уровня витамина D в группах дефицита и нормы составили соответственно 14,1 и 32,1 нг/мл.

Количество пациенток с дисфункцией перикраниальных мышц в группах дефицита и нормы витамина было одинаковым ( $p > 0,05$ ): 81% (29 из 36 пациенток, 29/36) в группе А и 82% (28/34) в группе N. Тем не менее было выявлено влияние уровня витамина D на степень дисфункции перикраниальных мышц. Так, в группе дефицита общий балл БПМ был достоверно выше, чем в группе нормы (табл. 1): 5,0 и 3,0 балла соответственно ( $p < 0,001$ ). Отмечалась обратная корреляция

Таблица 1  
Сравнение показателей в группах дефицита и нормы витамина D

| Показатель     | p A–N      | Группа А<br>25(ОН)D ниже 20,0 нг/мл |    | Группа N<br>25(ОН)D выше 30,0 нг/мл |    |
|----------------|------------|-------------------------------------|----|-------------------------------------|----|
|                |            | Me (LQ; UQ)                         | n  | Me (LQ; UQ)                         | n  |
| 25(ОН)D, нг/мл | p < 0,001* | 14,1 (11,6; 16,7)                   | 36 | 32,1 (30,9; 34,2)                   | 34 |
| Возраст, лет   | p > 0,05   | 38,0 (28,0; 32,0)                   | 36 | 39,0 (37,0; 44,0)                   | 34 |
| БПМ, баллов    | p < 0,001* | 5,0 (4,0; 5,0)                      | 29 | 3,0 (2,0; 3,5)                      | 28 |
| ЧГБ, дн./мес.  | p < 0,001* | 28,0 (26,0; 30,0)                   | 36 | 23,0 (22,0; 24,0)                   | 34 |
| ДГБ, дн./мес.  | p < 0,001* | 14,5 (12,0; 16,0)                   | 36 | 10,0 (9,0; 12,0)                    | 34 |
| ВАШ, баллов    | p > 0,05   | 4,0 (4,0; 5,0)                      | 36 | 4,0 (3,0; 5,0)                      | 34 |

Примечание. Здесь и далее: ЧГБ — частота головной боли; ДГБ — длительность головной боли; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; БПМ — болезненность перикраниальных мышц; \* — достоверные отличия.

Таблица 2  
Корреляции показателей с уровнем 25(ОН)D в группах дефицита и нормы витамина D

| Показатель    | r Спирмена | p         | n  |
|---------------|------------|-----------|----|
| Возраст, лет  | 0,19       | p = 0,124 | 70 |
| БПМ, баллов   | –0,55      | p < 0,001 | 57 |
| ЧГБ, дн./мес. | –0,65      | p < 0,001 | 70 |
| ДГБ, дн./мес. | –0,67      | p < 0,001 | 70 |
| ВАШ, баллов   | –0,04      | p = 0,770 | 70 |

ляция средней силы уровня 25(ОН)D с общим баллом БПМ табл. 2):  $r = -0,55$  ( $p < 0,001$ ).

В группах А и N одновременно были обнаружены достоверно более высокие параметры цефалгии (табл. 1): ЧГБ ( $p A-N < 0,001$ ) и ДГБ ( $p A-N < 0,001$ ). Так, в группе дефицита медианы данных показателей составили ЧГБ 28,0 дня в месяц, ДГБ — 14,5 часа в день. В группе нормы витамина данные параметры были существенно ниже: 23,0 дня в месяц и 10,0 часа в день соответственно. Как и для общего балла БПМ, была обнаружена обратная корреляция средней силы уровня 25(ОН)D с ЧГБ и ДГБ (табл. 2): для ЧГБ  $r = -0,65$  ( $p < 0,001$ ); для ДГБ  $r = -0,67$  ( $p < 0,001$ ). Интенсивность ГБ оказалась независимой от уровня витамина и имела одинаковые значения ВАШ в группах А и N, равные 4,0 балла ( $p > 0,05$ ).

Дополнительно в группе дефицита была выявлена большая частота встречаемости ежедневной ГБ, составившая 39% (14 из 36 пациенток; 14/36) против 9% (3 из 34 человек; 3/34) в группе нормы витамина. При этом наличие дефицита витамина, по сравнению с нормой, повышало относительный риск ежедневной ГБ в 4,4 раза (ДИ 95%: 1,4–14,0).

Связи уровня 25(ОН)D с возрастом в нашем исследовании не обнаружилось ( $r = 0,19$ ;  $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

В нашем исследовании у женщин с ХГБН была обнаружена связь уровня витамина D с БПМ и параметрами цефалгии.

Согласно современным представлениям ХГБН рассматривается как заболевание с мультимодальным патогенезом, основу которого составляет развитие центральной сенситизации [5]. Фокусными ноцицептивными механизмами при этом являются сенситизация тригеминальных нейронов, снижение болевых порогов и активности антиноцицептивной системы, в частности недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга [6, 7].

Тем не менее известно, что в развитии ГБН принимают участие и периферические ноцицептивные механизмы, связанные с формированием дисфункции перикраниальных мышц. Боль при ГБН связана с их болезненным напряжением. Несмотря на то что периферические факторы имеют большее значение для эпизодической ГБН, длительное тоническое мышечное напряжение является одним из основных факторов поддержания центральной сенситизации [8, 9]. Так, повторное напряжение мышц в ответ на эмоциональный стресс приводит к их рефлекторному спазму и повышает возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, в том числе мотонейронов передних

рогов спинного мозга [10, 11, 12]. Пролонгированное тоническое напряжение мышц способствует развитию в них метаболических нарушений (гипоксии, ацидозу, выделению медиаторов воспаления) и сенситизации мышечных ноцицепторов, приводя к формированию болезненных мышечных уплотнений, что дополнительно усиливает афферентный поток ноцицептивных импульсов в задние рога спинного мозга и другие отделы ЦНС. Таким образом, мышечный спазм формирует порочный круг, обеспечивающий хронизацию болевого синдрома [13, 14]. При этом продолжительный и избыточный сигнал от перикраниальной миофасциальной ткани постепенно приводит к пластическим изменениям на уровне нейронов заднего рога (С2–3) и ядра тройничного нерва, приводя к вторичной гипералгезии. В результате усиливается ноцицептивная стимуляция супрасегментарных структур и снижается эффективность ингибирующего контроля [5, 15], обеспечивая, с одной стороны, еще больший мышечный спазм, с другой — дальнейшее поддержание центральной сенситизации.

Участие витамина D в модуляции мышечно-скелетной боли активно изучается. За последнее десятилетие выполнено около ста исследований, включающих более 60 тыс. пациентов с хронической болью и нозологиями, при которых в формировании боли значимыми являются мышечно-скелетные факторы. При этом доминирующая часть работ выявляет влияние гиповитаминоза D на боль: 72 исследования, включающих всего 53052 пациента, против 24 работ, включающих 10865 исследуемых [16, 17, 18]. Несколько мета-анализов обнаруживают ассоциацию боли с низкими значениями 25(ОН)D у пациентов с хро-

нической диффузной болью (ОШ = 1,51; 95% ДИ: 1,24–1,85;  $p < 0,001$ ;  $n = 7391$  [17]; ОШ = 1,63; 95% ДИ: 1,20–2,23;  $p = 0,117$ ;  $n = 9704$  [18]), при боли в нижней части спины (ОШ = 2,91; 95% ДИ: 2,03–4,17;  $p < 0,001$ ;  $n = 948$ ) [16], при мышечной боли (ОШ = 2,03; 95% ДИ: 1,24–3,33;  $p < 0,005$ ;  $n = 5507$ ) [17].

Связь между низким содержанием 25(ОН)D и мышечно-скелетной болью может объясняться влиянием витамина D как на состояние костных, так и мышечных структур. Наиболее известно его влияние на процессы костного метаболизма и роль дефицита витамина в развитии остеопороза [19]. Однако большинство работ, включенных в вышеуказанные мета-анализы [16, 17, 18], не выявляют убедительных признаков нарушения костного гомеостаза у данных пациентов при анализе их лабораторных и клинических данных.

Кроме того, в формировании мышечно-скелетной боли существенная роль принадлежит мышечному фактору. При этом влияние витамина на состояние мышц в настоящее время является доказанным. Так, 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 [20]. Дополнительно предполагается участие еще одного механизма, способного обуславливать развитие мышечной гиперчувствительности при дефиците витамина D на его ранних стадиях. Так, известно наличие рецепторов витамина D в ноцицептивных нейронах [21]. Были получены экспериментальные данные в опытах на животных, получающих питание с низким содержанием витамина D. При этом было обнаружено увеличение количества аксонов ноцицептивных волокон, которое предшествовало развитию костных и мышечных патологических изменений [22].

В нашем исследовании отмечалась связь уровня 25(ОН)D с интенсивностью мышечной болезненности в перикраниальных мышцах. Опираясь

на влияние уровня витамина на состояние мышц, можно утверждать наличие большей степени их дисфункции при дефиците витамина D, что, в свою очередь, проявляется их большей болезненностью. Дефицит витамина D оказывал воздействие как на интенсивность БПМ, так и на параметры цефалгии (ЧГБ и ДГБ), способствуя одновременно и их увеличению. При этом влияние низких значений 25(ОН)D на БПМ и ГБ было сопоставимым по силе. Таким образом, обоснованно предполагать, что дефицит витамина D приводит к нарушению тонуса перикраниальных мышц, что способствует усилению проявлений центральной сенситизации. Последняя, в свою очередь, может обуславливать большую тяжесть ХГБН при дефиците витамина в виде учащения и увеличения длительности приступов цефалгии.

Полученные нами результаты подтверждают данные, обнаруженные другими исследователями в изучении влияния витамина D на проявления ХГБН [23]. Так, у пациентов с дефицитом, по сравнению с пациентами с уровнем 25(ОН)D более 20 нг/мл, были обнаружены более высокий балл болезненности краниальных мышц ( $p < 0,001$ ), а также более высокая частота встречаемости ежедневной ГБ: 41 против 17% соответственно ( $p < 0,001$ ).

### Заключение

К настоящему времени выполнено значительное количество исследований, подтверждающих влияние витамина D на течение заболеваний, сопровождающихся хронической болью. Пул этих доказательств постоянно растет, и результаты нашей работы его дополняют, расширяя понимание особенностей течения ХГБН. В соответствии с результатами нашей работы, дефицит витамина D негативно влияет на течение ХГБН, способствуя повышению болезненности перикраниальных мышц, увеличению параметров цефалгии и рисков развития ежедневной головной боли. Однако данные находки для их подтверждения требуют дополнительных исследований в том же направлении.

### Список литературы

1. 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: doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
2. Schwartz B. S., Stewart W. F., Simon D., Lipton R. B. Epidemiology of tension-type headache // *JAMA*. 1998. Vol. 279. P. 381.
3. Петрушкина А. А., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. // *Остеопороз и остеопатия*.— 2018.— Т. 21.— № 3.— С. 15–20. DOI: doi.org/10.14341/osteol0038.
4. 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.
5. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update // *Cephalalgia*. 2003. Vol. 23 (Suppl. 1). P. 49.
6. Mathew N., Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J., Goadsby P. J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005. P. 727–733.
7. Silver N. Headache (chronic tension-type) // *Clinical Evidence*. 2007. P. 1–21.
8. Первичные головные боли. Практическое руководство. В. В. Осипова, Г. Р. Табеева. М.: ПАГРИ-Принт, 2007; 60 с.
9. Боль: Руководство для врачей и студентов. Под ред. акад. РАМН Н. Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 304 с.
10. Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 368 с.
11. Boyles W. F. Management of acute musculoskeletal conditions. *Today's Ther Trends* 1983; 1: 1–16.
12. Алексеев В. В. Острые скелетно-мышечные болевые синдромы: неврологические аспекты лечения. *Справ полклл врача*, 2006; 10: 60–4.
13. Henderl N., Kozikowski J. G., Schlesinger R. et al. *Diagnosis and Treatment of Muscle Tension Headaches*. Pain Management 1991. April / May; 33–41.
14. Berry H., Hutchinson D. R. A multicenter placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res* 1988; 16: 75–82.
15. Bendtsen L., Schoenen J. Synthesis of tension-type headache mechanisms / J. Olesen, P. J. Goadsby, N. Ramadan et al. (Eds.). *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 677–681.
16. Zaaro J. 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.
17. Wu Z., Malhi 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.
18. Hsiao M., Hung C., Chang K. et al. Is serum hypovitaminosis D associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A Headache 11 metaanalysis of observational studies // *Pain Physician*.— 2015; 18: 877–87.
19. Reginato A., Coquia J. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*.— 2003; 17: 1063–80.
20. Pfeifer M., Begerow B., Minne H. Vitamin D and muscle function // *Osteoporos Int*.— 2002; 13: 187–94.
21. 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.
22. 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.
23. Prakash S., Rathore C., Makwana P., Dave A., Joshi H., Parekh H. Vitamin D Deficiency in Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Headache*. 2017 Jul; 57 (7): 1096–1108. DOI: 10.1111/head.13096.