

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

Дефицит витамина D и боль:
клинические признаки низкого уровня
витамина D и восполняющее введение
при хронических болевых состояниях

Элспет Э. Шиптон, Эдвард А. Шиптон

EFIC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ПОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

Дефицит витамина D и боль: клинические признаки низкого уровня витамина D и восполняющее введение при хронических болевых состояниях

(реферативный перевод)

Источник: Pain Ther (2015) 4:67–87; DOI 10.1007/s40122-015-0036-8.

Элспет Э. Шиптон, Эдвард А. Шиптон

Расширенную версию можно найти на сайте www.paintherapy-open.com Получено: 1 февраля 2015 г. / Опубликовано в Интернете: 29 апреля 2015 г.

© Автор (-ы) 2015. Эта статья опубликована в открытом доступе на Springerlink.com.

ВВЕДЕНИЕ

По-видимому, циркулирующий витамин D, исходное соединение для активации витамина D в тканях, играет важную непосредственную физиологическую роль, намного более масштабную, чем изначально предполагаемая роль местной аутокринной системы тканей [1]. Ряд исследований выявил предположительную связь между низкими уровнями 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] и возникновением как острой, так и хронической боли [2–5]. Клинические исследования восполняющего введения витамина D у пациентов с диагностированным дефицитом витамина D продемонстрировали неоднозначные результаты уменьшения выраженности боли в баллах [6].

Витамин D дешев и обладает относительно немногими побочными эффектами. Таким образом, его применение при хронической боли может быть рекомендовано даже при незначительной пользе [4]. В целом существует благоприятное общественное мнение в отношении витаминных добавок, что может привести к частому соблюдению рекомендаций врача [4].

Синтез, поглощение и метаболизм витамина D

С точки зрения химии витамин D представляет собой жирорастворимый секостероид (т. е. стероид, в котором разрушена одна из связей в стероидных кольцах). Наиболее распространенными формами являются витамин D₃ (хо-

лекальциферол) и витамин D₂ (эргокальциферол), совместно называемые кальциферолом. Несмотря на название «витамин», на самом деле витамин D является гормоном. Он может производиться в человеческом организме эндогенно, в коже, из предшественника 7-дегидрохолестерина, преобразующегося в витамин D₃ вследствие воздействия ультрафиолетовых лучей спектра В. Витамин D также можно получить из ограниченного количества продуктов питания: витамин D₂ — из продуктов растительного, а витамин D₃ — из продуктов животного происхождения. Тем не менее некоторые продукты питания содержат значительные количества природного витамина D₂ и витамина D₃, что делает их важным источником витамина D для людей.

Витамин D, вырабатываемый в коже и получаемый с пищей, гидроксилируется в печени одним из нескольких ферментов цитохрома P450 в прегормон 25-гидроксивитамин D [кальцидиол или 25(OH)D], зашифрованный геном CYP27A1 [7–9]. Большинство циркулирующего 25(OH)D и активная форма витамина D, а именно 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D₃], транспортируются в кровь связанными с витамин D связывающим белком (DBP; 80–90 %) и альбумином (10–20 %); лишь небольшая часть остается свободной или несвязанной [10].

Тем не менее витамин D также может гидроксилироваться в 25(OH)D во всех тканях организма, обеспечивая аутокринное производство 25(OH)D в этих тканях [1]. Затем 25(OH)D метаболизируется в почках и, возможно, в большом

количестве различных внепечечных тканей ферментом 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилаза (CYP27B1) в свою активную форму, т. е. в 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D₃]. Витамин D оказывает свое воздействие путем модуляции экспрессии гена после связывания с рецептором D (VDR). По всей видимости, это является потенциальными генетическими полиморфизмами в основных генах с воздействием витамина D, что может повлиять на биодоступность, транспортировку и распределение в липидных пулах, метаболизм и действие витамина D [8].

Хроническая боль

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет хроническую боль как «боль, присутствующую не во время обычного периода заживления тканей». В отсутствие других критериев продолжительность определяется как три месяца [11]. Тем не менее некоторые хронические болевые расстройства характеризуются рецидивирующими кратковременными острыми эпизодами и обострениями, например невралгия тройничного нерва и ревматоидный артрит.

Хроническая боль может возникать вследствие повреждения (или воспаления) тканей, повреждения нервов и после изменения обычной функции нервов. Хроническая постоянная боль приводит к химическим, функциональным и анатомическим изменениям во всей нервной системе (в периферической нервной системе, спинном и головном мозге) [12–14]. При хронических болевых состояниях происходят изменения в

нервной системе, обуславливающие возникновение внезапной боли, усиливающейся без каких-либо явных периферических раздражений, а также гиперчувствительности к периферическим раздражениям [15–18]. Болевая гиперчувствительность может приводить к гипералгезии (усиленная и более продолжительная реакция на негативное раздражение) и аллодинии (боль вследствие воздействия раздражений, обычно ее не вызывающих) [19]. Сниженное ингибирование восхождения в центральной нервной системе приводит к увеличению уровня негативного периферического раздражения, что обеспечивает передачу сигнала в мозг и приводит к усилению испытываемой боли [20].

СВЯЗЬ ВИТАМИНА D И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Исследования показали, что витамин D оказывает анатомическое, гормональное, неврологическое и иммунологическое воздействие на проявление боли, потенциально участвуя таким образом в этиологии и лечении хронических болевых состояний и сопутствующих заболеваний [21–24]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (т. е. кальцитриол) является активным метаболитом витамина D, он участвует во многих биологических процессах, в особенности в метаболизме костной ткани и мышечной функции, и стимулируется VDR [25]. Было установлено, что восполняющее введение витамина D увеличивает плотность костей и улучшает состояние опорно-двигательного аппарата [26]. Дефицит витамина D приводит к мышечной слабости и боли у детей и взрослых [27, 28]. Судя по всему, низкая плотность кост-

тей и нарушение остеогенеза вносят вклад в хроническую боль у пациентов с муковисцидозом и связаны с низкими уровнями $25(\text{OH})\text{D}$ [29, 30].

Было обнаружено, что низкие уровни $25(\text{OH})\text{D}$ связаны с повышенной чувствительностью центральной нервной системы (в частности, с усилением болевых процессов) при механическом раздражении пациентов с хронической болью [31]. Мигрень и фибромиалгия являются проявлениями гиперчувствительности центральной нервной системы [32, 33]. Активированная микроглия, астроциты и спинальная нервная ткань выделяют различные нейровозбуждающие вещества (окись азота, возбуждающие аминокислоты, провоспалительные цитокины и медиаторы), потенциально иницирующие и поддерживающие состояние невральную гиперчувствительности, присутствующее при хронических болевых состояниях [32]. В качестве нейроактивного стероида витамин D может модулировать нейронную возбудимость, включая спонтанное регулярное возбуждение, потенциальную продолжительность действия, первичную возбудимость и чувствительность к нейромедиаторам (гонадотропин-высвобождающий гормон, опиодергические нейроны), а также к нейротрансмиттерным рецепторам, таким как гамма-аминомасляная кислота и N-метил-D-аспартат [34–36]. Витамин D играет важнейшую роль в реакциях детоксикации астроцитов и, следовательно, оказывает нейропротекторное воздействие [37]. Витамин D подавляет фактор некроза опухолей альфа ($\text{TNF}\alpha$), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и индуци-

бельную синтазу оксида азота в астроцитах и микроглии [38]. Было доказано, что $TNF\alpha$ участвует в повышении чувствительности как на уровне периферической, так и на уровне центральной нервной системы [39]. M-CSF представляет собой цитокин, стимулирующий дифференциацию, пролиферацию и выживание моноцитов и макрофагов. Макрофаги могут выделять множество медиаторов воспаления, включая провоспалительные цитокины, в частности $TNF\alpha$ и интерлейкин-1 бета ($IL-1\beta$), фактор роста нервной ткани (NGF), окись азота (NO) и простаноиды [40]. Ограничивая M-CSF, витамин D создает потенциал для ингибирования путей боли. Существуют предположения в отношении того, что присутствующие в гипоталамусе VDR, 1α -гидроксилаза и DBP представляют собой механизм, определяющий участие дефицита витамина D в патофизиологии различных первичных головных болей [41]. Витамин D повышает уровень синтеза нейротрофинов, таких как NGF, нейротрофин-3 и нейротрофический фактор глиальной клеточной линии, в то время как нейротрофин-4 понижает этот уровень [37, 38, 42–44]. Во всей системе витамин D может потенциально влиять на развитие нейронов, а также на их существование и выживание. NGF представляет собой хорошо известный медиатор воспаления, который напрямую воздействует на чувствительные нервные окончания, обуславливая гиперчувствительность, усиление входных сенсорных сигналов и усиление возбуждения затронутой ткани [40, 45–47].

У пациентов с серповидно-клеточной болезнью может развиваться хроническая боль по разным причинам, включая сосудисто-окклюзивный некроз кости, поражение периферических нервов, увеличение чувствительности к центральной боли, а также синдром гиперальгезии вследствие продолжительного приема высоких доз опиоидов [48].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

Общая распространенность и факторы риска,

связанные с дефицитом витамина D

По-видимому, во всем мире существует тенденция устранения вызывающего озабоченность дефицита витамина D [9]. В соответствии с оценками дефицит витамина D варьируется в разных странах, а также в пределах каждой страны. В соответствии с оценками, большое количество (20–100 %) пожилых мужчин и женщин, живущих на территории Соединенных Штатов, Канады и Европы, страдают дефицитом витамина D [49]. Основной причиной дефицита витамина D является недостаточное воздействие солнца, ограничивающее синтез витамина D [49]. Это может быть обусловлено постоянным использованием солнцезащитных устройств или активным избеганием нахождения на солнце вследствие определенных проблем со здоровьем [50]. Женщины, носящие закрытую одежду по причинам культурного или религиозного характера, также находятся в группе риска в отношении дефицита витамина D [51]. По-видимому, люди с темной от природы

кожей нуждаются в по меньшей мере в три-пять раз более длительном воздействии солнца для получения того же количества витамина D, чем люди со светлой кожей [49]. Люди с темной кожей, живущие далеко от экватора, имеют высокий риск развития дефицита витамина D. Тем не менее существует и свидетельство того, что темнокожие люди находятся в группе риска даже в случае проживания в солнечном климате, например в Австралии [50]. Возраст, пол и раса могут быть факторами, связанными с риском дефицита витамина D.

В частности, в группе риска находятся пожилые люди вследствие снижения возможности организма синтезировать витамин D в коже по мере старения [21]. Воздействие солнца на пожилых людей также ограничено из-за снижения мобильности и редких выходов из помещения. Это, в частности, относится к пациентам психиатрических клиник [50, 53]. Несмотря на солнечный климат Австралии, в большой выборке женщин, живущих в домах престарелых в трех штатах, средний уровень 25(OH)D в сыворотке составлял менее 50 и менее 31,4 нмоль/л, если они находились на интенсивном попечении [54]. У новорожденных дефицит может быть обусловлен низким уровнем 25(OH)D в сыворотке матери вследствие многоплодия и темной кожи матери в сочетании с ограниченным воздействием солнца [50]. Младенцы, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, в частности темнокожие младенцы с низким воздействием солнца, также находятся в группе риска [55].

Пациенты с синдромами мальабсорбции, такими как муковисцидоз, холес-

татическое заболевание печени, хроническим воспалительным заболеванием кишечника (болезнь Крона) или синдромом короткого кишечника находятся в группе риска в отношении развития дефицита витамина D вследствие ограниченной абсорбции витамина D из пищи [50, 56]. Вегетарианцы также имеют риск развития дефицита витамина D [50]. Ожирение связывается с дефицитом витамина D как у взрослых, так и у детей [57–60]. Это может быть связано с увеличением накопления витамина D в жировой ткани, ограниченным воздействием солнца вследствие использования более закрытой одежды и снижением мобильности или с тем, что низкий уровень витамина D обуславливает избыток паратиреоидного гормона (ПИГ) и поступление кальция в адипоциты, способствуя набору веса [61]. Тем не менее неизвестно, выполняет ли жировая ткань лишь накопление витамина D и его метаболитов или является также пулом, из которого витамин D и его метаболиты могут мобилизоваться [8].

Для пациентов, принимающих противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, рифампицин или сильнодействующие антиретровирусные препараты, существует повышенный риск развития дефицита витамина D [49, 50]. Эти препараты усиливают катаболизм 25(OH)D и 1,25(OH)₂D₃ [49, 50].

Определение адекватного уровня витамина D

В настоящий момент оптимальным методом измерения насыщенности витамином D у людей является исследование уровня 25(OH)D в сыворотке. Ре-

зультат отображает воздействие пищевых или эндогенных источников витамина D, а также отображает другие процессы, такие как абсорбция и метаболизм [8, 10, 62]. Одним из функциональных показателей оптимального уровня витамина D является уровень 25(OH)D, который максимально подавляет PTH [63, 64]; причиной этого является то, что основным раздражителем, стимулирующим секрецию PTH, является низкий уровень кальция в сыворотке [7, 65]. Это в целом согласуется с тем, что уровень PTH начинает заметно повышаться после падения уровня 25(OH)D в сыворотке ниже 75 нмоль/л [50]. Многие исследователи витамина D рекомендуют, чтобы минимальный уровень 25(OH)D в сыворотке составлял 75 нмоль/л [9, 49, 66]. В данный момент большинство экспертов определяют явный дефицит витамина D как уровень 25(OH)D в сыворотке ниже 50 нмоль/л [49, 50, 65, 67]. Считается, что уровни в сыворотке от 50 до 75 нмоль/л отображают недостаточность витамина D [9].

Клиническое восполняющее введение витамина D

Восполняющее введение витамина D увеличивает уровень 25(OH)D в сыворотке и, таким образом, потенциально может скорректировать эффект дефицита витамина D [4]. Влияние поступления с пищей на метаболизм витамина D и обратимость хронической боли при нормализации уровня 25(OH)D в сыворотке в настоящий момент остается неясной. Разные схемы дозировки витамина D могут сильно повлиять на результаты клинических исследований вслед-

ствие короткого периода полувыведения неизменного витамина D из крови [1]. Клеточная усвояемость витамина D исходного соединения, а также клеточная усвояемость 25(OH)D важна при рассмотрении восполняющего введения витамина D в клиническом исследовании. 25(OH)D и витамин D могут усваиваться клетками с помощью одного из двух механизмов. Свободный 25(OH)D может проникать в клетку путем диффузии через клеточную мембрану или путем опосредованного рецепторами DBP эндоцитоза с участием корецепторов мегалина и кубилина [8]. Большая часть циркулирующих витамина D и 25(OH)D транспортируются в крови связанными с DBP. 25(OH)D прочно связан с DPB. Количество DBP и его влияние на соотношение свободного и связанного 25(OH)D оказывать обратно пропорциональное воздействие на свободный 25(OH)D, который может проникать в клетки путем диффузии [8]. Эта простая диффузия в первую очередь контролируется константой диссоциации соединения витамина D в DBP. Количество DBP также может напрямую влиять на накопление 25(OH)D с помощью системы корецепторов мегалина и кубилина [1].

Выбор режима дозировки, например прием добавок с суточными, недельными, месячными или более длительными интервалами, важен для клинических исследований витамина D, поскольку различные режимы могут повлиять на результаты таких исследований. Длительный ежедневный прием витамина D приведет к медленному повышению уровня циркулирующего 25(OH)D в сы-

воротке, что произойдет через 3–6 месяцев после начала исследования [1]. Стабильный уровень циркулирующих витамина D и 25(OH)D в сыворотке достигается при использовании схем ежедневной дозировки, в то время как еженедельный прием приводит к варьирующемуся уровню циркулирующего витамина D в сыворотке при стабильном уровне 25(OH)D в сыворотке [68–70]. Однократное или масштабное болюсное введение витамина D приводит к различным уровням 25(OH)D [1].

Таблица. Схемы дозировки витамина D [68, 71–78]

Схема дозировки	Диапазон доз (МЕ)
Ежедневно	400–4000
Еженедельно	8400–50 000
Ежемесячно	50 000–120 000
Каждые 4 месяца	100 000 ^a
Ежегодно	300 000–600 000

^a Схема приема раз в четыре месяца упоминалась всего в одном исследовании.

В опубликованных клинических исследованиях использовались очень разные схемы (таблица [71–78]). Тем не менее клинические исследования показали, что восполняющие дозы ниже 1000 МЕ витамина D в день обеспечивают лишь незначительное увеличение уровня 25(OH)D в сыворотке, что может быть недостаточным для достижения оптимального уровня в сыворотке, составляющего 75 нмоль/л [79, 80].

По-видимому, какие-либо колебания в толерантности или токсичности витамина D отсутствуют в контексте режимов дозировки [1]. Предположительно

оптимальная польза восполняющего введения витамина D достигается при ежедневном приеме витамина D, обеспечивающего стабильные уровни циркулирующего витамина D в сыворотке в течение продолжительного периода [1]. По-видимому, прием один раз в сутки является более эффективным, чем еженедельный прием или прием раз в три месяца при профилактике инфекций дыхательных путей [81]. Тем не менее широко известно нестрогое соблюдение ежедневной схемы приема препаратов и добавок [72]. Таким образом, более высокие дозы и более длинные интервалы приема, вероятно, приведут к более строгому соблюдению схемы приема. Еженедельный прием предпочтительнее ежемесячного за счет того, что период полувыведения 25(OH)D составляет 3–4 недели [72]. В недавнем исследовании с участием пациентов, получавших 1200 МЕ витамина D ежедневно или 50 000 МЕ еженедельно в течение трех месяцев, уровень 25(OH)D в сыворотке увеличился в обеих группах почти на 40 %, но разница между подгруппами в повышении была статистически незначимой [82]. Восполняющий прием витамина D раз в 4 месяца также обеспечил положительные функциональные результаты [78].

Исследования показали, что время выхода на сбалансированный результат приема витамина D в целом составляет от 3 до 6 месяцев [83–87].

Витамин D имеет относительно немного побочных эффектов (к тому же обычно незначительных). Избыточный прием витамина D может привести к гиперкальциемии, образованию кам-

ней в почках и кальцинозу почек с последующей почечной недостаточностью и смертью. Очень высокий уровень 25(OH)D или витамина D в сыворотке может привести к возникновению гиперкальциемии посредством двух механизмов. Во-первых, он может напрямую привести к высокому уровню всасывания кальция в кишечном тракте и костной резорбции, что при избыточной функции почек приводит к изменению кальциевой нагрузки. Во-вторых, путем замещения активной формы витамина из циркулирующего DBP высоким уровнем 25(OH)D, что приводит к повышению уровня свободного 1,25(OH)2D3 [88]. По-видимому, ежедневный прием витамина D, необходимый для достижения уровня в сыворотке, составляющего 75–110 нмоль/л, не связан с этими рисками. Избыточный прием витамина D (свыше 50 000 МЕ в день) редко связан с гиперкальциемией [21]. Ежедневная доза, составляющая 10 000 МЕ витамина D3 в день, принимаемая в течение периода, не превышающего 5 месяцев, не продемонстрировала признаков токсичности [89].

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕДАВНИХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВОСПОЛНЯЮЩЕГО ВВЕДЕНИЯ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

Авторы выполнили поиск в MEDLINE (PubMed) по ключевым словам «витамин D и боль». Ограничения в PubMed были установлены как «рандомизиро-

ванные контролируемые исследования» (РКИ) и «люди». Были включены полные публикации на всех языках. Поиск был выполнен 11 марта 2015 г. Два автора (Э. Э. С. и Э. А. С.) независимо друг от друга изучили все найденные заголовки и аннотации. Статьи выбирались для просмотра всего текста в случае соответствия критериев включения, или если кто-либо из авторов посчитал их потенциально соответствующими. Клинические исследования включались, только если в них сообщалось о популяциях с хроническими болевыми состояниями и об исследованных результатах воздействия на боль после восполняющего приема витамина D. Были собраны данные о плане исследования, хроническом болевом состоянии, популяции, характеристиках пациентов, средних или медианных уровнях 25(OH)D, протоколе лечения (включая тип и дозы принятых препаратов витамина D), прочей сопутствующей терапии, продолжительности исследования, цели исследования и влиянии на боль. Для широкого охвата хроническая боль была определена максимально широко. Уменьшение хронической боли при терапии витамином D было определено как статистически значимое улучшение по сравнению с приемом плацебо. Сводный анализ не проводился вследствие малого количества и гетерогенности данных. Эта статья основывается на проведенных ранее исследованиях и не включает любые новые исследования на людях или животных, проведенные кем-либо из авторов.

В ходе поиска было обнаружено 86 записей. Исследования включались, если это были двойные слепые РКИ восполняющего введения витамина D в сравнении с приемом плацебо при терапии хронических болевых состояний.

Восемь РКИ отвечали указанным критериям включения. Семьдесят восемь исследований не были включены вследствие несоответствия следующим критериям: боль не определялась как результат ($n = 25$); острая боль вместо хронической ($n = 4$); исследование было одинарным слепым или не было конкретно указано как двойное слепое ($n = 6$); указан только план исследования ($n = 1$); не у всех участников была хроническая боль ($n = 1$); отсутствовало восполняющее введение витамина D ($n = 4$); и исследование не контролировало прием витамина D независимо от прочих схем лечения ($n = 37$).

Было выявлено пять исследований, связанных с мышечно-скелетными болями [91–95], из которых два относились к диффузной или генерализированной мышечно-скелетной боли [91, 92]. Было обнаружено три исследования специфической мышечно-скелетной боли, два из которых относились к остеоартриту коленных суставов, а одно — к мышечно-скелетной боли, связанной с приемом ингибитора ароматазы [93–95]. Кроме того, было найдено по одному исследованию для следующих заболеваний и состояний: ревматическая полимиалгия [96]; фибромиалгия [97] и генерализированная боль у пожилых людей [98]. Два иссле-

дования [96, 98] имели низкие оценки по Оксфордской шкале достоверности и потенциально были склонны к ошибкам.

Было найдено 5 исследований, включающих 400 участников, которые продемонстрировали положительную корреляцию между восполняющим введением витамина D и субъективной оценкой боли. Четыре других исследования (220 участников) продемонстрировали отсутствие изменений в степени выраженности боли после восполняющего введения. Режимы введения были очень разнообразными, а терапия витамином D включала ежемесячные эквивалентные дозы от 35 000 до 300 000 МЕ. Продолжительность восполняющего введения составляла от 1 до 24 месяцев.

РАССМОТРЕНИЕ ВОПРОСА

Оценка клинических исследований относительно использования витамина D для лечения хронических болей была ранее предпринята в 2008 г. [6]. До сентября 2008 г. авторы произвели поиск в MEDLINE (PubMed), используя различные ключевые слова для витамина D и болей. Было выявлено 22 соответствующих исследования, в которых сообщалось о среднем уровне 25(OH)D и/или исследовались результаты лечения витамина D у пациентов с хронической болью. Только пять из этих исследований были рандомизированными двойными слепыми исследованиями лечения витамином D. Лечение витамином D предполагало ежемесячные эквивалентные дозы от 1200 до 400 000 МЕд. Четырнадцать исследований бы-

ли проведены в отношении костно-мышечной боли, пять — в отношении хронической широко распространенной боли или фибромиалгии, одно — в отношении пациентов с диабетом с нейропатической болью, одно — с необычным гиперэстетическим болевым синдромом, а другое — в отношении различных состояний. Длительность лечения составляла от нескольких дней до 12 месяцев, хотя большинство исследований длились два месяца и более. В исследовании принимали участие 733 пациента. В рандомизированном двойном слепом исследовании принимали участие 229 пациентов, из которых только 22 (10 %) участвовали в исследовании со значительным облегчением болей витамином D, а затем имели только определенную степень болевых ощущений при движении; 207 пациентов принимали участие без значительного облегчения болей витамином D. Не было зафиксировано прямой зависимости между значительным облегчением болей и витамином D и определенной подготовкой, дозировкой или состоянием пациента. Нет убедительных доказательств относительно 25(OH)D у пациентов с хроническими болями по сравнению с контрольными группами. Наблюдался поразительный контраст в эффектах лечения между рандомизированными, двойными слепыми исследованиями, которые сводили к минимуму стандартную ошибку, и теми, чьи методы, как известно, подвержены систематической ошибке оценки. В первой группе только 10 % пациентов с улучшением от приема витамина D участвовали в эксперименте;

в последней группе — 93 % продемонстрировали улучшение от лечения витамином D [6]. Это исследование выветило необходимость дальнейшего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

В 2010 г. [4] был опубликован Кокрановский обзор рандомизированных двойных слепых исследований добавки витамина D в сравнении с плацебо. Целью являлось определение эффективности витамина D при лечении хронических болей. Было рассмотрено только четыре исследования (общее количество участников составило 294 человека); 11 исследований было отклонено из-за слабой методологической базы или вследствие того, что не все участники получили четкий диагноз хронических болей [4]. Исследования, включенные рассмотрение, были идентичными по качеству, в них использовались аналогичные болевые состояния с сопоставимыми оценками исходов [91, 96, 99, 100]. Пациентам давали различные количества и формулы витамина D в течение периодов от 16 недель до 12 месяцев. В целом из четырех рассмотренных исследований улучшение состояния от употребления витамина D при хронических болях было зарегистрировано только в одном исследовании. В других трех исследованиях значительного улучшения от употребления витамина D по сравнению с плацебо отмечено не было. Побочные эффекты лечения были нечасты и имели одинаковую частоту проявления при употреблении витамина D и групп плацебо [96, 100].

Результаты проведенного исследования совпадают с предыдущим обзором предмета публикации в 2009 г., а Кокрановский обзор, опубликованный в 2010 г., совпадает в том, что отсутствует высококачественное свидетельство определенного воздействия витамина D при хронических болях. Тем не менее тенденция проявляется в положительном направлении, указывающем на полезное действие витамина D по сравнению с плацебо при хронической боли. Число рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований растет, что является обнадеживающим фактором. Шесть рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) в нашем исследовании публиковались с 2011 г. Хотя стратегия поиска этого всеобъемлющего обзора была тщательной, возможно, что некоторые рандомизированные клинические испытания не были обнаружены. Нельзя исключать систематическую ошибку, связанную с предпочтительной публикацией журналами положительных результатов исследования, поскольку они не склонны публиковать отрицательные результаты. Общая картина, составленная обзором этого типа, может быть, таким образом, ошибочно-положительной.

ВЫВОД

Исследования, в которых используются оценки по шкале боли согласно визуально-аналоговой шкале в качестве оценок исходов, дали смешанные результаты по пациентам с хроническими болями при оценке воздействия употребления витамина D при этих состояниях [82, 91, 101–103]. Добавка витами-

на D показала значительное улучшение при оценке качества сна, настроения, снижения уровней болевых ощущений, уровня ощущения комфортности, а также других аспектов качества жизни [82, 104–107]. Несмотря на растущее количество клинических и лабораторных доказательств, указывающих на потенциальную связь между низкими уровнями 25(ОН)D и хронической болью, невозможно окончательно констатировать, что дефицит витамина D напрямую связан с этиологией или поддержанием хронических болевых состояний. Научные доказательства в пользу использования витамина D в качестве варианта лечения хронической боли в настоящее время ограничены из-за некачественных методик и из-за отсутствия РКИ.

Остаются нерешенными вопросы о добавлении витамина D пациентам с хронической болью. Метаболизм и действие витамина D нуждаются в более подробном объяснении, включая экстраренальную активацию и катаболизм, распределение и мобилизацию из кровяных депо (пулов) тела и его взаимодействие с соответствующими генетическими полиморфизмами [8]. Еще происходят определенные споры по поводу точного определения дефицита витамина D или недостаточности, основанного на уровнях сыворотки 25(ОН)D. Необходимо уточнить влияние возраста и массы тела на изменчивость реакции уровней сыворотки 25(ОН)D как ответ на потребление [8]. Необходимы более целенаправленные исследования с использованием более крупных двойных слепых РКИ. Они должны быть стратифицированы

по уровням 25(OH)D, типу боли и использованию адекватных доз витамина D в зависимости от уровней сыворотки. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы определить, ограничивается ли эффект от добавок витамина D только пациентами с дефицитом витамина D. Необходимо также оценить оптимальную дозировку и длительность приема добавки.

Большое число научных исследований, опубликованных за последнее время, свидетельствуют о том, что витамин D играет важную роль не только в обеспечении здоровья костно-мышечной системы, но и обладает значительным числом внескелетных эффектов, среди которых важное место занимают поддержание развития и функции нервной системы, а также участие в различных механизмах подавления боли. В клинических исследованиях четко прослеживается тенденция позитивного влияния витамина D по сравнению с плацебо при хронической боли. Таким образом, включение витамина D в комплексную терапию пациентов с хронической болью может оказаться весьма перспективным вкладом в решение этой сложной проблемы.

В РФ зарегистрирован препарат «Детримакс витамин D₃» (ООО «Юнифарм»), который содержит в 1 таблетке 1000 МЕ нативного витамина D.

Включение «Детримакс витамин D₃» в терапию пациентов с хронической болью в качестве адьювантного средства позволит не только обеспечить ежедневную потребность взрослых людей в витамине D, но и может послужить дополнительным позитивным фактором в борьбе с хронической болью и повышении качества жизни пациента. — *Прим. ред.*

Литература

1. Холлис Б.В., Вагнер К.Л. Клинический обзор: роль исходного соединения витамина D в отношении метаболизма и функции: почему интервалы между приемом доз могут повлиять на клинические результаты // *J Clin Endocrin Metab.* 2013; 98 (12): 4619–28.
2. Мак Дж.К., Кляйн Л.А., Финнеган Т., Мазон Р.С., Камерон И.Д. Начальная ударная доза витамина D по сравнению с плацебо после операции перелома бедра: базовые характеристики рандомизированного контролируемого исследования (REVITANIP) // *BMC Geriatr.* 2014; 14: 101.
3. Атертон К., Берри Д.Дж., Парсонз Т., Макфарлейн Г.Дж., Пауэр К., Хилпонен Е., Витамин D и широко распространенная боль у белых жителей Британии среднего возраста: свидетельства из перекрестного опроса населения // *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (6): 817–22.
4. Штраубе С., Дерри С., Муор Р.А., МакКэй Х.Дж. Витамин D в лечении хронических болевых состояний взрослых // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 (1): CD007771.
5. МакАлиндон Т.Е., Фельсон Д.Т., Чанг У., Ханнан М.Т., Алибади П., Вайссман Б. и соавт. Соотношение диетического потребления с пищей и уровня сыворотки витамина D с прогрессированием остеоартрита колена среди участников исследования Фрамингема // *Ann Intern Med.* 1996; 125 (5): 353–9.
6. Штраубе С., Эндрю Муор Р., Дерри С., МакКэй Х.Дж. Витамин D и хроническая боль // *Pain (Боль).* 2009; 141 (1–2): 10–3.
7. Диб К.К., Трамп Д.Л., Джонсон К.С. Витамин D и сигнальные пути онкологии: потенциал для антираковой терапии // *Nat Rev Cancer.* 2007; 7 (9): 684–700.
8. Брэннон П.М. Ключевые вопросы в исследовании витамина D // *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012; 243: 154–62.
9. Адамс Дж.С., Хевисон М., Новое о витамине D // *J Clin Endocrin Metab.* 2010; 95 (2): 471–8.
- 10.) Цервекх Дж.Е. Кровяные биомаркеры со статусом витамина D. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (4): 1087S–91S.
11. Подкомитет Международной ассоциации по изучению боли. Классификация хронической боли. Описания синдромов хронической боли и определения болевых терминов // *Pain Suppl.* 1986; 3: S1–226.
12. Зайферт Ф., Майхофнер К. Функциональное и структурное изображение нейропластичности обусловленной болью // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011; 24 (5): 515–23.
13. Латремельер А., Вульф К.Дж. Центральная сенситизация: генератор болевой гиперчувствительности центральной нервной пластичности // *J Pain.* 2009; 10 (9): 895–926.

14. Флор Х., Эльберт Т., Кнехт С., Винбрух К., Пантев К., Бирбаумер Н. и соавт. Фантомная боль как перцептивный коррелят кортикальной реорганизации после ампутации руки // Природа. 1995; 375 (6531): 482–4.
15. Басбаум А., Бушнелъ К., Девор М. Боль: основные механизмы. В: Боль 2005 — обновленный обзор: программа курса повышения квалификации. Сизлэт: IASP Press; 2005.
16. Вульф К.Дж, Ма К. Ноцицепторы — болевые детекторы раздражения // *Neuron*. 2007; 55 (3): 353–64.
17. Штайн К. Опиоиды, сенсорные системы и хроническая боль // *Eur J Pharmacol*. 2013; 716 (1–3): 179–87.
18. Мосли Дж.Л., Влаен Дж.В. За пределами ноцицепции: гипотеза о неопределенности хронической боли // *Pain (Боль)*. 2015; 156 (1): 35–8.
19. Моалем Дж., Треиси Д.Дж. Иммунные и воспалительные механизмы при невропатической боли // *Brain Res Rev*. 2006; 51 (2): 240–64.
20. Сиддал П.Дж., Казинс М.Дж. Постоянная боль как нозологическая форма: предпосылки для клинического лечения // *Anesth Analg*. 2004; 99 (2): 510–20.
21. Холик М.Ф. Дефицит витамина D // *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266–81.
22. Плотников Г.А., Квигли Дж.М. Распространенность тяжелого гиповитаминоза D среди пациентов с персистирующей, неспецифической скелетно-мышечной болью // *Mayo Clin Proc*. 2003; 78 (12): 1463–70.
23. Кутоло М., Паолино С., Сулли А., Смит В., Пиццорни К., Серриоло Б., Витамин D, стероидные гормоны и аутоиммунная реакция // *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1317: 39–46.
24. Джизус К.А., Федер Д., Перес М.Ф. Роль витамина D в патофизиологии и лечении фибромиалгии // *Curr Pain Headache Rep*. 2013; 17 (8): 355.
25. Ляо Р.Экс., Ю М., Цзян Ю., Ся В. Лечение остеопороза у пожилых китайских пациентов при помощи кальцитриола: системный обзор // *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 515–26.
26. Глот Ф.М. 3-й, Линдсэй Дж.М., Зелесник Л.Б., Гринаф В.Б. 3-й. Может ли дефицит витамина D вызвать необычный болевой синдром? // *Arch Intern Med*. 1991; 151 (8): 1662–4.
27. Симпсон Р.У., Томас Г.А., Арнольд А.Дж. Идентификация рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D3 и активности в мышцах // *J Biol Chem*. 1985; 260 (15): 8882–91.
28. Бишоф Х.А., Штахелин Х.Б., Дик В., Акос Р., Кнехт М., Салис С. и соавторы. Эффекты витамина D и добавок кальция на падения: рандомизированное контролируемое исследование // *J Bone Miner Res*. 2003; 18 (2): 343–51.
29. Хэйз М., Ястер М., Хэйторнсвэйт Дж.А., Рикерт К.А., МакМиллан К.Н., Уайт Е. и соавторы. Боль — общая проблема, влияющая на клинические исходы у взрослых с кистозным фиброзом // *Chest*. 2011; 140 (6): 1598–603.
30. Уэст Н.Е., Лехтинн Н., Мерло К.А., Туровски Дж.Б., Дэвис М.Е., Рамсэй М.З. и соавт. Соответствующий целевой уровень для 25-гидроксивитамина D при кистозном фиброзе // *Chest*. 2011; 140 (2): 469–74.
31. фон Канель Р., Мюллер-Хартмансгруббер В., Кокиногенис Г., Эглофф Н., Витамин D и центральная гиперчувствительность у пациентов с хронической болью // *Pain Med*. 2014; 15 (9): 1609–18.
32. Бартли Дж. Может ли глиальное возбуждение стать фактором, влияющим на мигрень? // *Med Hypotheses*. 2009; 72 (3): 255–7.
33. Вульф К.Дж. Центральная сенсibilизация: предпосылки для диагностики и лечения боли // *Pain (Боль)*. 2011; 152 (3 Suppl): S2–15.
34. Закон Х.Х. Воздействие стероидных гормонов на электрическую активность чувствительных к раздражению клеток // *Trends Neurosci*. 1998; 21 (5): 202–7.
35. Ву Ф.С., Гиббс Т.Т., Фарб Д.Х. Прегненолон сульфат: положительный аллостерический модулятор на N-метил-D-аспаратном рецепторе // *Mol Pharmacol*. 1991; 40 (3): 333–6.
36. Менса-Ньяган А.Г., Мейер Л., Шеффер В., Кибали К., Патте-Менса К. Доказательства ключевой роли стероидов в модуляции боли // *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34 (Suppl 1): S169–77.
37. Браун Дж., Бианко Дж.И., МакГрат Дж.Дж., Эйлис Д.В. 1,25-дигидроксивитамин D3 индуцирует фактор роста нервов, способствует разрастанию нейритов и ингибирует митоз в гиппокампальных нейронах эмбриона крысы // *Neurosci Lett*. 2003; 343 (2): 139–43.
38. Гарцион Е., Вион-Барбот Н., Монтеро-Менеи К.Н., Бергер Ф., Вион Д. Новые открытия относительно функций витамина D в нервной системе // *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13 (3): 100–5.

39. Леунг Л., Кахилл К.М. Фактор некроза опухолей альфа и невропатическая боль // *J Neuroinflammation*. 2010; 7: 27.
40. Маршанд Ф., Перретти М., МакМахон С.Б. Роль иммунной системы в хронической боли // *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6 (7): 521–32.
41. Пракаш С., Мехта Н.С., Дабхи А.С., Лакхани О., Хилари М., Шах Н.Д. Распространенность головной боли может быть связана с широтой: возможная роль дефицита витамина D3 // *J Headache Pain*. 2010; 11 (4): 301–7.
42. Ниво И., Навейлхан П., Джахан Ф., Баудет К., Вион Д., Де Люка Х.Ф. и соавт. 1,25-дигидроксивитамин-D3 регулирует синтез фактора роста нервной ткани в первичных культурах глиальных клеток // *Brain Res Mol Brain Res*. 1994; 24 (1–4): 70–6.
43. Риаз С., Малькангио М., Миллер М., Томлинсон Д.Р. Производное витамина D (3) (CB1093) индуцирует фактор роста нервной ткани и предотвращает нейротрофический дефицит у крыс, страдающих диабетом, спровоцированным стрептозотоцином // *Diabetologia*. 1999; 42 (11): 1308–13.
44. Санчес Б., Релова Дж.Л., Галлего Р., Бен-Баталла И., Перес-Фернандес Р., Введение 1,25-дигидроксивитамина D3 крысам, пораженным 6-гидроксидопамином, увеличивает нейротрофический фактор, полученный из глиальной клеточной линии, и частично восстанавливает экспрессию тирозингидроксилазы в черной субстанции и стриатуме // *J Neurosci Res*. 2009; 87 (3): 723–32.
45. Бюргесс Г., Уиллиамс Д. Открытие и развитие анальгетиков: новые механизмы, новые приемы лечения // *J Clin Invest*. 2010; 120 (11): 3753–9.
46. Вульф К.Дж. Фенотипическая модификация первичных сенсорных нейронов: роль фактора роста нервной ткани в возникновении стойких болей // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996; 351 (1338): 441–8.
47. МакКелви Л., Шортен Г.В., О'Кифи Г.В. Фактор роста нервной ткани — опосредованное регулирование сигнализации боли и предлагаемые новые стратегии вмешательства в клиническое лечение боли // *J Neurochem*. 2013; 124 (3): 276–89.
48. Осунокво И., Циглер ТюрП., Альварес Дж., МакКракен К., Черри К., Осунокво К.Е. и соавт. Применение большой дозировки витамина D при лечении хронических болей детей и подростков с серповидно-клеточной болезнью: результаты рандомизированного двойного слепого исследования // *Bt J Haematol*. 2012; 159 (2): 211–5.
49. Холик М.Ф., Бинкли Н.К., Бишофф-Феррари Х.А., Гордон К.М., Ханли Д.А., Хини Р.П. и соавт. Оценка, лечение и профилактика дефицита витамина D: руководство по клинической практике Эндокринного общества // *J Clin Endocrin Metab*. 2011; 96 (7): 1911–30.
50. Синха А., Читэм Т.Д., Пирс С.Х. Предупреждение и лечение дефицита витамина D // *Calcif Tissue Int*. 2013; 92 (2): 207–15.
51. Глерал Х., Миккельсен К., Поульсен Л., Хасс Е., Овербек С., Томсен Дж. и другие. Обычно рекомендуемое ежедневное потребление витамина D недостаточно, если воздействие солнечного света ограничено // *J Intern Med*. 2000; 247 (2): 260–8.
52. Задшир А., Тарин Н., Пэн Д., Мартинс Д. Распространенность гиповитаминоза D среди взрослого населения США. Данные из NHANES III // *Ethn Dis*. 2005; 15 (4 Suppl 5): S5–97–101.
53. Аллен Т.Д.Ж., Дхеви Дж. Гиповитаминоз D у пожилых людей // *Gerontol*. 2003; 49 (5): 273–8.
54. Ван Шор Н.М., Липс П. Всемирный статус витамина D // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25 (4): 671–80.
55. Вагнер К.Л., Гринер Ф.Р. Профилактика рахита и дефицита витамина D у младенцев, детей и подростков // *Pediatrics*. 2008; 122 (5): 1142–52.
56. Маскителли Л., Гольдштайн М.Р., Грант В.Б. Гиповитаминоз D и боль при кистозном фиброзе // *Pain Med*. 2012; 13 (5): 735–6.
57. Конрадсен С., Аг Х., Линдберг Ф., Хексеберг С., Йорде Р. Сыворотка 1,25-дигидрокси-витамина D обратно пропорциональна индексу массы тела // *Eur J Nutr*. 2008; 47 (2): 87–91.
58. МакГилл А.Т., Стюарт Дж.М., Литандер Ф.Е., Стрик К.М., Поппитт С.Д. Связь низкого уровня сывороточного витамина D3 с антропометрией и маркерами метаболического синдрома и диабета при избыточном весе и ожирении // *Nutr J*. 2008; 7: 4.
59. Парих С.Дж., Эдельман М., Увайфо Г.И., Фридман Р.Дж., Семега-Джанех М., Рейнолдс Дж. и соавт. Взаимосвязь между ожирением и концентрацией 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке у здоровых взрослых // *J Clin Endocrin Metab*. 2004; 89 (3): 1196–9.
60. Вилларраса Н., Маравалль Й., Эстепа А., Санчес К., Масдевалль К., Наварро М.А. и соавт. Низкие концентрации 25-гид-

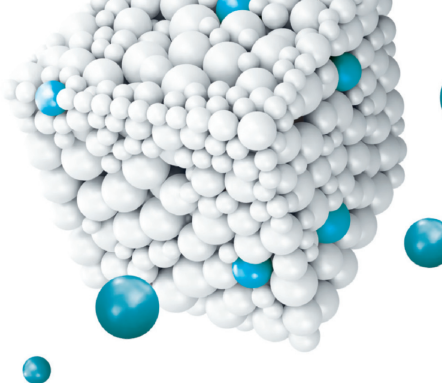
- рисквитамина D у женщин с ожирением: их клиническое значение и связь с антропометрическими и переменными состава тканей тела // *J Endocrinol Invest.* 2007; 30 (8): 653–8.
61. Янг К.А., Энгельман К.Д., Лангефельд К.Д., Харистон К.Г., Хаффнер С.М., Брайер-Эш М. и соавт. Связь уровней витамина D в плазме с ожирением у латиноамериканцев и афроамериканцев // *J Clin Endocrin Metab.* 2009; 94 (9): 3306–13.
62. Брэннон П.М., Йелти Е.А., Бэйли Р.Л., Пиччиано М.Ф. Итоги дискуссии за круглым столом о необходимости исследований витамина D // *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 587S–92S.
63. Риттер К.С., Браун А.Дж. Прямое подавление экспрессии гена паратиреоидного гормона доксеркальциферолом и кальцидиолом протого르몬ов витамина D требует рецептора витамина D // *J Mol Endocrinol.* 2011; 46 (2): 63–6.
64. Шинчук Л.М., Холик М.Ф. Витамин D и реабилитация: улучшение функциональных исходов // *Nutr Clin Pract.* 2007; 22 (3): 297–304.
65. Тэчер Т.Д., Кларк Б.Л. Дефицит витамина D // *Mayo Clin Proc.* 2011; 86 (1): 50–60.
66. Соудербильт Ж.К., Курбибесс М., Кормье К., Пьерро-Деселины К., Виард Ж.П., Жан Г. и соавт. Когда следует измерять концентрацию витамина D в клинической практике? // *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012; 243: 129–35.
67. Бишофф-Феррари Х.А., Джовануччи Е., Виллетт В.К., Дитрих Т., Доусон-Хьюз Б., Оценка оптимальных концентраций 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови для множественных клинических результатов // *Am J Clin Nutr.* 2006; 84 (1): 18–28.
68. Сандерс К.М., Стюарт А.Л., Уиллиамсон Е.Дж, Симпсон Дж.А., Котович М.А., Янг Д. и соавт. Ежегодный оральный прием высоких доз витамина D и падения и переломы у пожилых женщин: рандомизированное контролируемое исследование // *JAMA.* 2010; 303 (18): 1815–22.
69. Хини Р.П., Армас Л.А., Шари Дж.Р., Белл Н.Х., Бинкли Н., Холлис Б.В. 25-гидроксирование витамина D3: отношение к циркулирующему витамину D3 при различных входных условиях // *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (6): 1738–42.
70. Холлис Б.В. Краткосрочные и долгосрочные последствия и опасения относительно достоверной оценки дефицита витамина D: сравнение недавних пищевых добавок и отчетов о клиническом руководстве // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14 (6): 598–604.
71. Рапури П.Б., Гэлэхер Дж.К., Хэйнацки Г. Влияние добавок витаминов D2 и D3 на концентрацию 25ОНD сыворотки у пожилых женщин летом и зимой // *Calcif Tissue Int.* 2004; 74 (2): 150–6.
72. Бинкли Н., Гемар Д., Энгельке Дж, Гангнон Р., Рамамурти Р., Крузгер Д. и соавт. Оценка дозирования эргокальциферола или холекальциферола, 1600 МЕ ежедневно или 50 000 МЕ ежемесячно для пожилых людей // *J Clin Endocrin Metab.* 2011; 96 (4): 981–8.
73. Маршалл Д.Т., Сэвэдж С.Дж., Гаррет-Мэйер Е., Кин Т.Е., Холлис Б.В., Хорст Р.Л. и соавт. Добавка витамина D3 в пределах 4000 международных единиц в день в течение одного года приводит к снижению положительных центральных масс некротизированной ткани при повторной биопсии у пациентов с раком предстательной железы низкого риска, находящихся под активным наблюдением // *J Clin Endocrin Metab.* 2012; 97 (7): 2315–24.
74. Хазай Н.Б., Джуд С.Е., Дженг Л., Вольфенден Л.Л., Стеценко А., Циглер Т.Р. и соавт. Лечение и профилактика недостаточности витамина D у пациентов с кистозным фиброзом: сравнительная эффективность эргокальциферола, холекальциферола и ультрафиолетового излучения // *J Clin Endocrin Metab.* 2009; 94 (6): 2037–43.
75. Липс П., Бинкли Н., Пфайфер М., Рекер Р., Саманта С., Кон Д.А. и соавт. Раз в неделю доза витамина D (3) 8400 МЕ в сравнении с плацебо: воздействие на нервно-мышечную функцию и переносимость у пожилых людей с недостаточностью витамина D // *J Clin Endocrin Metab.* 2010; 91 (4): 985–91.
76. Киприани К., Романьоли Е., Скиллитани А., Чиодини И., Клерико Р., Карневале В. и соавт. Влияние одной пероральной дозы холекальциферола в 600 000 МЕ на кальцитропные гормоны сыворотки у молодых пациентов с дефицитом витамина D: перспективное интервенционное исследование // *J Clin Endocrin Metab.* 2010; 95 (10): 4771–7.
77. Мальхорта Н., Митал А., Гупта С., Шукла М., Годболе М. Влияние добавки витамина D на нормальные параметры костей здоровых молодых индийских женщин // *Arch Osteoporos.* 2009; 4 (1–2): 47–53.
78. Триведи Д.П., Долл Р., Хоу К.Т. Влияние четырехмесячного перорального приема витамина D3 (холекальциферол) на переломы и смертность у мужчин и женщин, живущих в одном

- населенном пункте: рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование // *BMJ*. 2003; 326 (7387): 469.
79. Вьет Р., Чан П.С., МакФарлейн Г.Д. Эффективность и безопасность приема витамина D3 превышают самый низкий уровень побочных эффектов // *Am J Clin Nutr*. 2001; 73 (2): 288–94.
80. Холик М.Ф., Чен Т.К. Дефицит витамина D: всемирная проблема с последствиями для здоровья // *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (4): 1080S–6S.
81. Бергман П., Линдх А.Ю., Бьоркхем-Бергман Л., Линдх Дж.Д. Витамин D и инфекции дыхательных путей: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований // *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65835.
82. Хуанг В., Шах С., Лонг К., Крэнкшо А.К., Тангприча В. Избавление от боли, улучшение сна и качества жизни у пациентов с хроническими болями, которые получают добавку витамина D // *Clin J Pain*. 2013; 29 (4): 341–7.
83. Холик М.Ф., Бианкуццо Р.М., Чен Т.К., Кляйн Е.К., Янг А., Бибульд Д. и соавт. Витамин D2 является таким же эффективным, как и витамин D3 при поддержании циркуляционных концентраций 25-гидроксивитамина D // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (3): 677–81.
84. Хини Р.П., Дэвис К.М., Чен Т.К., Холик М.Ф., Баржер-Люкс М.Дж. Реакция 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке человека на увеличение перорального введения холекальциферола // *Am J Clin Nutr*. 2003; 77 (1): 204–10.
85. Мокану В., Штитт П.А., Костан А.Р., Ворониуч О., Збранка Е., Лука В. и соавт. Долгосрочные последствия ежедневной добавки в хлеб 125 мкг (5000 МЕ) витамина D (3) пациентам лечебно-реабилитационного центра // *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (4): 1132–7.
86. Патель Р., Коллинз Д., Буллок С., Своминатан Р., Блэйк Г.М., Фогельман И. Влияние сезона и добавок витамина D на минеральную плотность костей у здоровых женщин: перекрестное исследование двойным слепым методом // *Osteoporos Int*. 2001; 12 (4): 319–25.
87. Смит С.М., Гарднер К.К., Локе Й., Цварт С.Р. Добавка витамина D во время арктической зимы // *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (4): 1092–8.
88. Хини Р.П. Витамин D: критерии безопасности и эффективности // *Nutrition Rev*. 2008; 66 (10 Suppl 2): S178–81.
89. Вьет Р. Почему оптимальная потребность в витамине D3, вероятно, намного выше дозировки официально рекомендуемой для взрослых // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89–90 (1–5): 575–9.
90. Джадд А.Р., Муор Р.А., Кэрролл Д., Дженкинсон К., Рейнольдс Д.Ж., Гавагхан Д.Дж. и соавт. Оценка качества отчетов о рандомизированных клинических испытаниях: необходимо ли маскирование? // *Control Clin Trials*. 1996; 17 (1): 1–12.
91. Уорнер А.Е., Арнспайгер С.А. Диффузная скелетно-мышечная боль не связана с низкими уровнями витамина D или улучшается путем лечения витамином D // *J Clin Rheumatol*. 2008; 14 (1): 12–6.
92. Шрёдер Ф., Бернсен Р.М., ван дер Вуден Й.С. Добавка витамина D в случае неспецифической скелетно-мышечной боли у не западных иммигрантов: рандомизированное контролируемое исследование // *Ann Fam Med*. 2012; 10 (6): 547–55.
93. МакАлиндон Т., Лавалли М., Шнейдер Е., Нуите М., Ли Дж.У., Прайс Л.Л. и соавт. Влияние добавок витамина D на прогрессирование боли в колене и потери объема хряща у пациентов с симптоматическим остеоартритом: рандомизированное контролируемое исследование // *JAMA*. 2013; 309 (2): 155–62.
94. Сангхи Д., Мишра А., Шарма А.К., Сингх А., Нату С.М., Агарвал С. и соавт. Улучшает ли витамин D состояние колена, пораженного остеоартритом: рандомизированное контролируемое пилотное исследование // *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471 (11): 3556–62.
95. Растелли А.Л., Тейлор М.Е., Гао Ф., Армаменто-Виллареал Р., Джамалабади-Маджиди С., Наполи Н. и соавт. Витамин D и индуцированные ингибитором ароматазы симптомы скелетно-мышечной системы (AIMSS): фаза II, двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование // *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 129 (1): 107–16.
96. Ди Мунно О., Берге Ф., Фавини П., Ди Джузеппе П., Понтарандольфо А., Оччипинти Г. и соавт. Профилактика индуцированной глюкокортикоидами остеопении: влияние перорального 25-гидроксивитамина D и кальция // *Clin Rheumatol*. 1989; 8 (2): 202–7.
97. Велпер Ф., Шойер Р., Шуетц-Визер Б., Махачек П., Пилер-Бруха Е., Кросс Х.С. и соавт. Воздействие витамина D на пациентов с синдромом фибромиалгии: рандомизированное

- контролируемое исследование // *Pain (Боль)*. 2014; 155 (2): 261–8.
98. Сакалли Х., Арслан Д., Юцель А.Е. Воздействие перорального и парентерального введения витамина D пожилым людям: перспективное, рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование // *Rheumatol Int*. 2012; 32 (8): 2279–83.
99. Брохульт Дж., Джонсон Б. Воздействие больших доз кальциферола на пациентов с ревматоидным артритом. Двойное слепое клиническое испытание // *Scand J Rheumatol*. 1973; 2 (4): 173–6.
100. Ямаучи Й., Цунемацу Т., Конда С., Хошино Т., Итокава Й., Хошизаки Х. Двойное слепое исследование воздействия альфакальцидола на пациентов с ревматоидным артритом (RA) // *Rheumatism*. 1989; 29 (1): 11–24.
101. Ли П., Чен Р. Витамин D как анальгетик для пациентов с диабетом 2 типа и невропатической болью // *Arch Intern Med*. 2008; 168 (7): 771–2.
102. Ивамото Й., Такеда Т., Ишимура С., Мацу К., Узава М. Влияние циклического этидроната с альфакальцидолом на минеральную плотность поясничной кости, резорбцию кости и боль в спине у женщин с остеопорозом в период постменопаузы // *J Orthop Sci*. 2003; 8 (4): 532–7.
103. де Торренте де ла Яра Г., Пекод А., Фаврат Б. Мышечно-скелетная боль у женщин, ищущих приюта и гиповитаминоз D3 // *BMJ*. 2004; 329 (7458): 156–7.
104. Спеддинг С. Витамин D и депрессия: систематический обзор и метаанализ, сравнивающий исследования с биологическими недостатками и без них // *Nutrients*. 2014; 6 (4): 1501–18.
105. Хогберг Г., Густафссон С.А., Халльстром Т., Густафссон Т., Клавиттер Б., Петерссон М. Подростки с депрессивным состоянием в ряде случаев имели дефицит витамина D, а депрессия была минимизирована добавлением витамина D // *Acta Paediatr*. 2012; 101 (7): 779–83.
106. Басаран С., Гузель Р., Коскун-Бенлидаи И., Гулер-Юсал Ф. Статус витамина D: воздействие на качество жизни турецких женщин, больных остеопорозом // *Qual Life Res*. 2007; 16 (9): 1491–9.
107. Вьет Р., Кимбал С., Ху А., Уолфиш П.Г. Рандомизированное сравнение воздействия адекватного приема витамина D3 против 100 мкг (4000 МЕ) в день на биохимические реакции и самочувствие пациентов // *Nutr J*. 2004; 3: 8.

DETRIMAX[®]

VITAMIN D₃



ДЕТРИМАКС Витамин D₃ - источник витамина D, который необходим для поддержания нормальной функции иммунной системы и здорового воспалительного ответа*

1000 МЕ витамина D в 1 таблетке

* EFSA Journal 2010; 8(2):1468

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ