

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Беденко Анна Сергеевна

**Метаболические нарушения и их коррекция при головокружении и
неустойчивости**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Антоненко Людмила Михайловна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Определение и классификация причин головокружения. Эпидемиология нейровестибулярных нарушений.....	15
1.2 Краткая характеристика причин возникновения вращательного головокружения.....	18
1.3 Персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ).....	24
1.4 Метаболические нарушения в патогенезе головокружения и неустойчивости, связанные с кальциево-фосфорным обменом.....	25
1.5 Потенциальное влияние неклассических эффектов витамина Д на поражение вестибулярного анализатора.....	34
1.6 Метаболические нарушения в патогенезе головокружения, связанные с эндотелиальной дисфункцией.....	38
1.7 Другие метаболические нарушения.....	42
1.8 Корреляции метаболических и психогенных факторов.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Общая характеристика пациентов.....	48
2.2 Клиническое обследование.....	51
2.3 Лабораторная диагностика.....	53
2.4 Эмоционально-поведенческие шкалы.....	54
2.5 Инструментальная диагностика.....	55
2.6 Коррекция метаболических нарушений и другие лечебные мероприятия.....	55
2.7 Статистическая обработка.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с ДППГ.....	58
3.2 Анализ метаболических факторов в группе пациентов с ДППГ.....	61
3.3 Результаты тестирования по психоэмоциональным шкалам в группе с ДППГ.....	67

3.4 Сравнение уровня 25-ОН-витамина Д между группой пациентов с ДППГ и группой контроля (здоровые добровольцы).....	70
3.5 Сравнительный анализ показателей 25-ОН-витамина Д и балла по ШОГ в зависимости от рецидивирования.....	71
3.6 Клинико-демографическая характеристика пациентов с вестибулярной мигренью.....	75
3.7 Распределение лабораторных показателей в группе с вестибулярной мигренью.....	78
3.8 Результаты тестирования по психоэмоциональным шкалам в группе с вестибулярной мигренью.....	80
3.9 Сравнительный анализ ключевых показателей между двумя группами исследования (пациенты с ДППГ и пациенты с вестибулярной мигренью).....	84
3.10 Коррекция метаболических нарушений.....	86
3.11 Клинические наблюдения.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	98
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала оценки головокружения (Dizziness handicap inventory).....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Головокружение различной природы является одной из наиболее распространенных причин обращения к неврологу, по разным источникам составляя от 5 до 15 %. В среднем около четверти населения Земли страдает головокружением. При этом 4,9 % страдает приступами головокружения не реже одного раза в год [161,162]. Головокружение подразделяется на вестибулярное (системное) и невестибулярное (несистемное) [4,5,13,15,16,17,22]. Вестибулярное (вращательное, системное) головокружение является достоверным маркером поражения вестибулярного анализатора на периферическом либо центральном уровне. Наиболее распространенная причина вестибулярного головокружения – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), которое может протекать как в виде однократного приступа, так и носить рецидивирующий характер [15,29,30, 34]. Вестибулярная мигрень является другой распространенной причиной рецидивирующего вестибулярного головокружения, вклад которой сложно переоценить [11,15,17,21]. Впоследствии у части пациентов, перенесших острое головокружение, развивается хроническая вестибулярная дисфункция, клинически проявляющаяся хронической постуральной неустойчивостью (персистирующее постуральное перцептивное головокружение - ПППГ) [3, 114, 174]. ПППГ развивается приблизительно в 25% случаев после перенесенного острого вестибулярного синдрома [174], что также ведет к возрастанию обращений за медицинской помощью и снижением качества жизни.

Несмотря на значимое влияние проблемы головокружения на качество жизни, и необходимость предотвращения рецидивирования и формирования хронической постуральной неустойчивости, патогенетические предпосылки возникновения ДППГ, как самой частой причины острого вестибулярного синдрома, остаются не вполне понятными, как и факторы, влияющие на его

рецидивирование. Центральный вестибулярный синдром возникает значительно реже, отмечается гиперболизация вклада ОНМК в развитие вестибулярных нарушений [1, 28, 37, 43]. Между тем, отмечается гиподиагностика вестибулярной мигрени, которая по данным исследований возникает в 10% всех случаев мигрени [15, 17, 164].

Перспективным направлением в данном контексте представляется изучение вклада различных гуморальных факторов в этиопатогенез поражения вестибулярного анализатора на центральном и периферическом уровнях. В последние годы были проведены исследования, продемонстрировавшие корреляцию между снижением активных форм витамина D и частотой развития и рецидивирования доброкачественного позиционного головокружения [7, 26, 27, 80, 123, 229]. Существуют публикации о взаимосвязи дефицита D с болезнью Меньера и вестибулярным нейронитом [71, 226]. Однако место витамина D в патогенетическом каскаде требует дальнейшего определения. Была сформулирована гипотеза, связывающая влияние витамина D не с кальциево-фосфорным обменом, а с его иммуномодулирующим действием (гипотеза сочетанного иммунного поражения ЦНС и периферического отдела вестибулярного анализатора) [71], что делает необходимым оценку вклада дефицита витамина D в развитие синдрома головокружения центрального происхождения (вестибулярная мигрень, центральное позиционное головокружение, и.т.д). Идет поиск и других гуморальных факторов, в том числе, связанных с развитием эндотелиальной дисфункции. Существуют данные клинических исследований, позволяющие предположить, что эндотелиальная дисфункция патогенетически значима не только при сосудистом поражении (что в редких случаях может проявиться, при вовлечении сосудов головного мозга, в том числе, головокружением центрального генеза), но и в других клинических ситуациях. Так были опубликованы данные исследований о повышении фактора фон Виллебранда у пациентов с доброкачественным позиционным головокружением по сравнению с контрольной группой [155], а также данные о гипергомоцистеинемии, как факторе, затрудняющем компенсацию после

перенесенного вестибулярного нейронита [177]. Таким образом, накоплены разрозненные факты о потенциальном влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие и персистенцию нейровестибулярных нарушений, однако единой теории вклада эндотелиальной дисфункции в периферические вестибулярные нарушения не сформирована. Для центрального вестибулярного синдрома таких работ не проводилось, вероятно, вследствие гетерогенности нозологических форм, соответственно сравнительного анализа с центральными вестибулярными нарушениями не проводилось

Степень разработанности темы

На текущий момент существует концепция возникновения ДППГ вследствие отделения отолитов, представляющих собой соединения гликопротеинов и гидроксиапатита кальция, от отолитовой мембраны и их последующего попадания в один из полукружных каналов. Однако причины этого процесса для идиопатической формы ДППГ требуют дальнейшего изучения. Накоплены свидетельства о влиянии остеопороза и дефицита витамина Д на развитие и рецидивирование ДППГ [120, 213, 229]. Полученные результаты не вполне однозначны, ряд исследований не подтверждает эту теорию [49, 127]. Также следует отметить, что есть отдельные исследования, связывающие дефицит витамина Д с психоэмоциональными нарушениями, в том числе, тревогой и депрессией (пациенты не имели нейровестибулярных нарушений) [53,90,115].

Ряд исследований в зарубежной литературе свидетельствует о повышении факторов эндотелиальной дисфункции (VCAM-1, фактор фон Виллебранда), снижении фактора антиоксидантного стресса (СОД-1,) при ДППГ [104, 143, 155], однако эти исследования носят разрозненный характер, единой гипотезы о взаимосвязи между ДППГ и нарушением микроциркуляции отолитового аппарата вследствие эндотелиальной дисфункции не сформировано. Одним из интегративных и наиболее доступных для исследования в клинической практике факторов эндотелиальной дисфункции является гомоцистеин, но работ по

выявлению уровня гомоцистеина среди пациентов с ДППГ не проводилось. Также не проводилось и работ, по выявлению уровня гомоцистеина среди пациентов с центральным вестибулярным синдромом.

Патогенез развития центрального вестибулярного синдрома зависит от конкретной нозологии, но для самой распространенной формы – вестибулярной мигрени (ВМ), однозначной всеобъемлющей теории объясняющей патогенез ВМ не существует [11, 17, 23, 122, 220]. Опубликованы работы, свидетельствующие о снижении витамина Д [7, 96, 99, 232] и повышении гомоцистеина среди пациентов с мигренью [7, 64, 72, 96]. Однако, не проводилось отдельных клинических исследований для пациентов именно с вестибулярной мигренью.

Необходимо сказать, что в отечественной литературе опубликована одна работа, свидетельствующая о более низких значениях витамина Д среди пациентов с ДППГ по сравнению с пациентами с другими вестибулярными нарушениями (без дифференцирования на периферическую и центральную вестибулопатию). Необходимо отметить, что в этой работе медианные значения витамина Д в группе сравнения соответствуют недостаточности [27]. Следует отметить, что в 2019 г. было опубликовано исследование, выявившее снижение уровня витамина Д среди пациентов с вестибулярным нейронитом по сравнению с группой контроля, что требует пересмотра роли недостатка витамина Д в патогенезе вестибулярных нарушений [226].

Цель исследования

Уточнение наличия недостатка 25-ОН-витамина Д и гипергомоцистеинемии среди пациентов с нарушениями вестибулярной системы на центральном и периферическом уровнях, дополнение алгоритмов ведения таких пациентов в клинической практике.

Задачи исследования

1. Оценить уровень витамина Д у пациентов с ДППГ и у пациентов с центральными вестибулярными нарушениями (вестибулярная мигрень).
2. Определить уровни гомоцистеина и NLR (нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения) среди пациентов с ДППГ и центральными вестибулярными нарушениями (вестибулярная мигрень).
3. Изучить совокупность клинико-неврологических и психоэмоциональных характеристик пациентов с поражением вестибулярного аппарата центрального генеза (вестибулярная мигрень) и периферического генеза (ДППГ).
4. Определить наличие взаимосвязи между дефицитом витамина Д и рецидивирующим течением ДППГ, сравнить уровень 25-ОН-витамина Д между пациентами с ДППГ и здоровыми добровольцами.
5. Сравнить исследуемые показатели между пациентами с ДППГ и вестибулярной мигренью.
6. Оптимизировать алгоритмы ведения пациентов с ДППГ и вестибулярной мигренью.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации было проведено сравнение уровня 25-ОН-витамина Д между пациентами с ДППГ и здоровыми добровольцами. Было выявлено «снижение 25-ОН-витамина Д среди пациентов с рецидивирующим ДППГ, было установлено значение 25-ОН-витамина, являющееся пороговым предиктором рецидивирования. Впервые было проведено исследование уровня 25-ОН-витамина Д среди пациентов с центральными вестибулярными нарушениями (вестибулярная мигрень). В Российской Федерации было проведено изучение фактора эндотелиальной дисфункции среди пациентов с нейровестибулярными нарушениями» [8]. Была проведена сравнительная оценка ключевых показателей психоэмоциональных нарушений между пациентами с

ДППГ и вестибулярной мигренью, полученные результаты позволяют говорить о более высоком уровне ситуативной тревожности среди пациентов с вестибулярной мигренью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты не только подтверждают гипотезу о снижении уровня 25-ОН-витамина Д среди пациентов с рецидивирующим ДППГ по сравнению с нерецидивирующим, но и указывает критический уровень снижения 25-ОН-витамина Д, являющийся предикторным для возникновения рецидивов.

Среди пациентов с нейровестибулярными нарушениями, как периферического (ДППГ), так и центрального генеза (вестибулярная мигрень), корреляций между недостатком 25-ОН-витамина Д и тревожно-депрессивными нарушениями не получено. В группе с вестибулярной мигренью была выявлена выраженная взаимосвязь между тяжестью восприятия головокружения по ШОГ и баллом по шкале депрессии Бека, также повышение теста Бека ассоциировано с наличием персистирующего постурального перцептивного головокружения (ПППГ) у пациентов с вестибулярной мигренью. На основании работ предыдущих исследователей и собственных результатов сформирована гипотеза о возможном влиянии нарушения микроциркуляции на дистрофические изменения в области отолитового аппарата и, соответственно, возникновение ДППГ. К результатам собственного исследования, позволяющим сформулировать подобную гипотезу относятся: выявление обратной корреляции между уровнем гомоцистеина и 25-ОН-витамина Д, выявление прямой корреляции между гомоцистеином и возрастом (заболеваемость ДППГ повышается с возрастом) Данная часть диссертационной работы является пилотной («pilot study»). Для дальнейшей верификации этой гипотезы необходимо выявление прямой корреляции между гомоцистеином и биомаркерами деградации отолитового аппарата (отолин-1, отоконин-90).

Среди пациентов в группе с вестибулярной мигренью отмечается высокая частота выявления недостаточности и дефицита 25-ОН-витамина Д (выше, чем в общей популяции по данным опубликованных эпидемиологических исследований), что позволяет рассматривать коррекцию этих метаболических нарушений как перспективную терапевтическую задачу.

Методология и методы исследования

Дизайн-исследования: наблюдательное аналитическое исследование (случай-контроль). Объектом исследования являлись пациенты от 18 до 80 лет с ДППГ либо с вестибулярной мигренью. Предметом исследования являлись метаболические нарушения (дефицит/недостаточность витамина Д, гипергомоцистеинемия).

Всем пациентам было проведено общее неврологическое и нейровестибулярное обследование. Прежде чем пациенты были включены в исследование проводились необходимые дополнительные обследования для исключения заболеваний, соответствующих критериям невключения. Основным лабораторным показателем, исследуемым у всех пациентов был 25-ОН-витамин Д. В качестве пилотной части (pilot study) диссертационной работы у части пациентов в обеих группах исследовался уровень гомоцистеина. Пациентам проводилось анкетирование по следующим шкалам: шкала оценки тяжести головокружения-ШОГ (DHI), и психоэмоциональным шкалам.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ДППГ снижен уровень 25-ОН-витамина Д. У пациентов с вестибулярной мигренью также наблюдается снижение уровня 25-ОН-витамина Д.

2. При ДППГ уровень гомоцистеина обратно пропорционален уровню 25-ОН-витамина Д, что указывает на возможное влияние недостатка 25-ОН-витамина Д на эндотелиальную дисфункцию.
3. У пациентов с поражением вестибулярного анализатора как центрального, так и периферического генеза распространены тревожно-депрессивные нарушения. Рецидивирующий характер течения ДППГ ассоциирован с более высоким баллом по шкале ШОГ(ДН). Балл по шкале депрессии Бека свыше 12 среди пациентов с вестибулярной мигренью ассоциирован с наличием ПППГ.
4. Уровень 25-ОН-витамина Д ниже у пациентов с рецидивирующим течением ДППГ. Содержание 25-ОН-витамина Д ниже 22,3 нг/мл ассоциируется с высоким риском рецидивирующего течения ДППГ. Уровень 25-ОН-витамина Д ниже у пациентов с ДППГ по сравнению со здоровыми добровольцами.
5. Статистически значимых различий по лабораторным показателям между пациентами с ДППГ и вестибулярной мигренью не выявлено.
6. При выявлении недостаточности или дефицита 25-ОН-витамина Д добавление препаратов 25-ОН-витамина Д (холекальциферола) может улучшить течение ДППГ и вестибулярной мигрени.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область исследования, предмет исследования и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Содержание диссертационной работы соответствуют области исследования, а именно 9, 15, 20 пунктам паспорта специальности 3.1.24. Неврология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена гомогенностью выборки (соблюдение диагностических критериев при

установлении диагноза, соблюдением критериев включения и невключения в исследование), ее достаточным объемом, использованием современных методик исследования. Анализ полученных результатов проводился с помощью статистических программ, являющихся стандартом для обработки клинических исследований, использовались адекватные статистические методы.

Основные результаты диссертации были изложены и обсуждены на научно-практических конференциях. Ниже представлен список конференций, на которых были представлены полученные результаты:

1. Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье. СПбГУ, 2020 г.
2. XV Международная (XXIV Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, 2021 г.
3. «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева», Рязань, 2022 г.
4. Вейновские чтения 2022
5. 2022XVI Международная (XXV Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, 2022 г.

Была проведена проверка первичной документации (добровольные информированные согласия, анкеты, результаты лабораторных и инструментальных исследований, база данных, таблицы статистической обработки), распоряжение № 176/Р от 11.05.2022. 07.09.2022 проведена апробация на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии.

Личный вклад автора

Автором был проведен анализ литературных источников (как зарубежных, так и отечественных), формулирование цели, задач исследования. Самостоятельно проведено рекрутирование пациентов в исследование, включая общее неврологическое и нейровестибулярное обследование. Автором был проведен

анализ психоэмоциональных шкал. Автором осуществлялся сбор данных с формированием базы и последующей статистической обработкой с помощью статистических программ, формирование выводов и практических рекомендаций работы. По итогам проведенной работы автором были сформулированы выводы и практические рекомендации. Также автором были подготовлены к печати публикации для научных журналов, результаты диссертации самостоятельно представлены на конференциях

Внедрение результатов в практику

Некоторые положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Полученные данные используются при проведении семинарских и лекционных занятий.

Полученные результаты диссертационного исследования используются при лечении пациентов с ДППГ и вестибулярной мигренью, в том числе, внедрены в лечебный процесс второго неврологического отделения университетской клинической больницы № 3.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации было издано 15 печатных работ. Из них 7 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/перечень ВАК при Минобрнауки (из них 4 статьи в научных изданиях, рецензируемых и индексируемых как в ВАК, так и в SCOPUS). Иных изданий (сборники материалов международных и всероссийских научных конференций) – 8.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из 142 страниц машинописного текста и включает в себя следующие главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы состоит из 237 источников, 191 из них представлен зарубежной литературой, 46 – отечественной. Текст работы снабжен иллюстративным материалом в виде 12 таблиц и 27 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение и классификация причин головокружения.

Эпидемиология нейровестибулярных нарушений

Головокружение является одной из наиболее распространенных причин обращения к неврологу, составляя 2-15% причин первичных обращений к неврологу [2, 17]. По разным оценкам в течение жизни порядка 20-30% популяции страдают от головокружения [160]. Выделяют вращательное (в литературе часто используется термин «системное», вестибулярное) и невращательное (несистемное, невестибулярное) головокружение, «вестибулярное головокружение – это ощущение кажущегося движения предметов или собственного тела в любой из плоскостей трехмерного пространства, или ощущение «вращения внутри головы» (*internus vertigo*, внутреннее головокружение)» [13,15,18,40]. Такое головокружение является облигатным признаком дисфункции вестибулярного анализатора на центральном или периферическом уровнях [2,13,15,18,40]. В англоязычной литературе этот синдром чаще всего обозначается термином *vertigo*, термин *dizziness*, в свою очередь, является более общим понятием, включающим как вестибулярное и невестибулярное головокружение.

Следует отметить, что несистемное головокружение, как правило, не имеет неврологической причины, а обусловлено кардиоваскулярной патологией, ортостатической гипотензией, метаболическими нарушениями, паническими атаками. Системное головокружение (в англоязычной литературе чаще используется термин «вращательное») является синдромом поражения вестибулярного анализатора. В клинической практике важно дифференцировать центральный и периферический вестибулярный синдромы. Ниже приведены дифференциально-диагностические отличия центрального и периферического синдрома (Таблица 1).

Таблица 1—Дифференциально-диагностические отличия центральных и периферических вестибулярных нарушений

Периферическое головокружение	Центральное головокружение
<p>Нистагм: только горизонтальный/горизонтально-ротаторный, с быстрой фазой в направлении здорового уха</p> <p>Дополнительные симптомы: вегетативные симптомы (тошнота/рвота), могут быть нарушения слуха</p> <p>Резидуальные симптомы: чаще клиническая вестибулярная компенсация, может оставаться положительная проба Хальмаги, тест Фукуда</p> <p>Пораженные структуры: рецепторы внутреннего уха, ганглий Скарпа, paravestibuli VIII пары ЧН</p> <p>Этиология: ДППГ, болезнь Меньера, инфаркт лабиринта, лабиринтит, вестибулярная пароксизмия, вестибулярный нейронит.</p>	<p>Нистагм: может иметь любое направление, меняет направление, может быть монокулярным</p> <p>Дополнительные симптомы: другие признаки поражения ЦНС (мозжечковые знаки, альтернирующие синдромы)</p> <p>Резидуальные симптомы: характерна неполная вестибулярная компенсация</p> <p>Пораженные структуры: Вестибулярные пути, флоккуло-нодулярная зона, кора височных долей, вестибулярные ядра</p> <p>Этиология: ОНМК с поражением вестибулярных центров, вестибулярная мигрень, височная эпилепсия, рассеянный склероз, краниовертебральные аномалии</p>

Далее описаны особенности эпидемиологии основных нозологических форм, ведущих к вестибулярному головокружению. Системное, оно же вращательное (вестибулярное) головокружение, встречается примерно в четверти случаев (24%) при сборе анамнеза у пациентов с жалобами на головокружение. [161]. Пожилые страдают от головокружения чаще, чем молодые (почти в три раза). Также чаще страдают женщины (М:Ж в соотношении 1:2,7) [161]. Нозологические формы, для которых вестибулярное головокружение является основным синдромом, характеризуются повышенной коморбидностью. Так например, среди пациентов с мигренью риск развития ДППГ в два раза выше по сравнению с общей популяцией [11, 84], а в свою очередь, коморбидность с болезнью Меньера составляет, по разным оценкам, от 4,5 до 56% [11,18,103]. Среди пациентов с вращательным головокружением наиболее распространенными нозологическими формами являются следующие заболевания: ДППГ, вестибулярная мигрень, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера.

Самой частой причиной вращательного головокружения на сегодняшний день считается ДППГ [215]. Кроме того, ДППГ является самой частой причиной поступления в стационар из-за головокружения (в 24,5% не удается установить причину) [85]. Его распространенность в течение жизни к 80 годам достигает 10% [213]. У 50% пациентов, перенесших приступ ДППГ, наблюдается рецидивирование [163].

Второй наиболее частой причиной возникновения вращательного головокружения после ДППГ является вестибулярная мигрень [15, 160, 161]. По другим оценкам вестибулярная мигрень занимает 4 место среди всех причин головокружения, уступая ДППГ, персистирующему постуральному перцептивному головокружению (ПППГ) и другим центральным вестибулярным синдромам. [14,196]. К эпидемиологическим особенностям относится то, что вращательное головокружение часто ассоциировано с обмороками и тревогой. Женщины страдают чаще мужчин, соотношение примерно 5:1, впервые вестибулярные симптомы мигрени могут возникнуть в перименопаузе [11,20,22,46]. Также необходимо отметить, что вестибулярная мигрень считается самой частой причиной спонтанного рецидивирующего головокружения [15,63]. Распространенность мигренозного головокружения в течение жизни составляет 0,98% [160]. ОНМК в вертебро-базилярном бассейне как причина центрального вестибулярного синдрома встречается реже [1,15,43, 39, 40], по разным оценкам составляет до 5-6 % среди всех пациентов с системным головокружением [157, 158].

Болезнь Меньера выявляется среди пациентов специализированных клиник в 3-11 % случаев. [35, 160,103]. Распространенность болезни Меньера на 100000 населения составляет в среднем 34-190 [190, 207], однако этот показатель варьирует в зависимости от региона. Так один из наиболее высоких показателей был продемонстрирован в популяционном исследовании среди населения Финляндии, достигая 518 на 100000 населения [112]. Также по данным этого и других исследований болезнью Меньера чаще страдают женщины [112, 224]. Вестибулярный нейронит составляет от 3-10% среди всех обратившихся

пациентов [105]. По данным японского популяционного исследования распространенность этого состояния составила 3,5 на 100 000 населения. [187].

Особой нозологической формой является персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ), развитие которого во многих случаях является последствием острого приступа вестибулярного головокружения различного генеза. Это состояние является одной из распространенных причин хронической неустойчивости, патогенез развития данного состояния требует дальнейшей оценки. Эпидемиологические данные по этому состоянию разнятся. Однако есть данные, указывающие на то, что после острого приступа головокружения в течение одного года развиваются ПППГ [193]. По разным оценкам доля пациентов с ПППГ среди всех пациентов, обращающихся к врачу по поводу головокружения и неустойчивости, составляет 12-15% [174].

1.2 Краткая характеристика причин возникновения вращательного головокружения

К нозологическим формам, проявляющимся вращательным головокружением, относятся следующие заболевания: ДППГ, вестибулярная мигрень, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, опухоли мостомозжечкового угла, лабиринтит и аутоиммунное поражение внутреннего уха, вестибулярная пароксизмия, демиелинизирующие заболевания ЦНС и ОНМК с поражением стратегически важных зон вестибулярного анализатора (вестибулярные ядра ствола мозга, флоккуло-нодулярная зона мозжечка, височные области), центральное позиционное головокружение на фоне аномалий кранио-вертебрального перехода (чаще всего это Аномалия Арнольда-Киари первого типа), инфаркт лабиринта, перилимфатическая фистула, отосклероз [13,15,18,40]. Ниже приведено краткое описание самых распространенных нозологических форм.

Доброкачественное позиционное головокружение (ДППГ) - одна из частых причин головокружения, этот диагноз составляет до 30% среди пациентов с

системным головокружением [22]. Заболеваемость повышается с возрастом, чаще страдают женщины [15, 39, 161, 171]. Патогенез объясняется теорией отолитиаза: кристаллы гидроксиапатита (отолиты) образуются в куполе (купулолитиаз) или в каналах (каналолитиаз). Отделение такого отолита от мембраны способствует гиперстимуляции рецепторов. Чаще всего наблюдается поражение заднего полукружного канала, составляя 80-85% [14, 15, 29, 30,61]. Наиболее редким является поражение переднего полукружного канала, с учетом особенностей нистагма при этом клиническом варианте, его выявление всегда требует дифференциального диагноза с центральным вестибулярным синдромом [15,29,30].

Клинически ДППГ проявляется интенсивным приступом системного (вращательного) головокружения, длительностью от нескольких секунд до одной минуты. Зачастую приступы повторяются, и общая длительность периода заболевания составляет до двух недель. Головокружение сопровождается тошнотой и иногда рвотой. Провоцирующим фактором является изменение положения головы, часто приступ возникает при пробуждении и повороте в постели [2, 14,15, 29,30]. Головокружение возникает после латентного периода длительностью от 5 до 30 с [15, 29,30]. При более редком отолитиазе горизонтального канала латентный период может отсутствовать [15, 29,30]. Таким образом, нистагм и приступ головокружения носят позиционный характер. Наличие спонтанного и взор-индуцированного нистагма ставит под сомнение диагноз ДППГ. Большинство случаев ДППГ носят идиопатический характер, вторичные формы составляет лишь 10-15%. Риск развития ДППГ повышается после перенесенного вестибулярного нейронита, этот феномен обусловлен разрушением отолитовой мембраны вследствие трофических нарушений из-за денервации [14]. Другой причиной вторичного ДППГ является ЗЧМТ, чаще легкой степени по типу сотрясения головного мозга, которое может способствовать отрыву и перемещению отолитов. Факторы риска идиопатического ДППГ изучаются. Таким фактором является остеопороз, состояния после любого оперативного вмешательства (вероятнее всего связано с

положением головы во время интубации). При отоневрологическом обследовании характерна положительная проба Дикс-Холлпайка (или проба Семонта) при поражении заднего полукружного канала, для поражения горизонтального канала положительной будет проба Маклюра-Пагнини. Основным методом лечения – репозиционные маневры (при неполной эффективности или частом рецидивировании дополняется гимнастикой Брандта-Дароффа для самостоятельного выполнения) [2,13,15,29,30,61].

Болезнь Меньера может возникнуть в любом возрасте, но типичный возраст манифестации от 20 до 60 лет. Чаще страдают женщины. Этиология до конца не выяснена, патоморфологически представляет собой гидропс лабиринта вследствие, предположительно, нарушения эндолимфатического обмена электролитов. Проявляется эпизодами вестибулярного головокружения длительностью не менее 20 минут, прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью. Эпизоды головокружения сопровождаются тошнотой и рвотой. Часть пациентов страдает также от тиннитуса, периодического ощущения переполнения в ухе. Все симптомы манифестируют унилатерально, однако более чем у половины пациентов с течением заболевания вовлекается второй лабиринт. По мере прогрессирования снижения слуха частота и тяжесть пароксизмов головокружения снижается, явления неустойчивости становятся перманентными. Для уточнения диагноза необходимо выполнение аудиометрии, демонстрирующей характерный паттерн нарушения восприятия высоких частот. Также может быть использован дегидратационный тест, электрокохлеография [2,15, 30, 35].

Вестибулярный нейронит одна из распространенных причин развития острого приступа вращательного головокружения, уступает по частоте лишь ДППГ, вестибулярной мигрени и болезни Меньера [13, 15,160,161]. Впервые это состояние было описано Э.Рутином в 1909 [3], а общепризнанным термин стал в 1949 г. благодаря работе Дикса-Холпайка [14]. Вестибулярный нейронит чаще всего имеет монофазное течение, поражает лиц преимущественно от 20 до 60 лет, гендерных различий по заболеваемости не выявлено [2,13,14,15].

Современное понимание этиопатогенеза вестибулярного нейронита базируется на нескольких теориях. Наиболее общепринятой на сегодняшний день является вирусная теория, рассматривающая вестибулярный нейронит как вирусное поражение VIII пары черепных нервов [15]. Это подтверждается описанными анамнестическими данными: перенесенная респираторная инфекция за несколько недель до дебюта вестибулярного нейронита, сезонность заболеваемости с пиком в осенне-весенние месяцы. Существуют также сосудистая теория, связывающая развитие вестибулярного нейронита с нарушениями микроциркуляции в бассейне лабиринтной артерии, и иммунологическая теория, рассматривающая вирусный фактор только как пусковой механизм для развития каскада аутоиммунных реакций.

Клиническая картина заболевания типична: острое вращательное головокружение длительностью несколько дней, сопровождающееся вегетативной симптоматикой (тошнота, рвота), горизонтальный нистагм с направлением быстрой фазы в сторону здорового уха, положительная проба Хальмаги, отсутствие клинических признаков поражения центральной нервной системы. Нарушения слуха также нехарактерны и требуют дифференциального диагноза с другими заболеваниями (инфаркт лабиринта, приступ болезни Меньера) [2,15].

При рутинном неврологическом осмотре обращает на себя внимание характерный периферический нистагм. При нейровестибулярном обследовании ведущим признаком является положительная проба Хальмаги. Также будет положителен тест с интенсивным встряхиванием головы, выполнение теста Фукуда в острый период затруднено. Характерно наличие вегетативных симптомов в виде тошноты и рвоты. Диагноз чаще всего ставится клинически и не требует дополнительных инструментальных исследований, однако может быть подтвержден с помощью вестибулярных миогенных вызванных потенциалов. В большинстве случаев клинические симптомы вестибулярного нейронита полностью регрессируют [2,15,38]. Объективные признаки односторонней

вестибулярной гипofункции (положительная проба Хальмаги, калорическая проба, тест Фукуда) могут сохраняться длительно.

Центральный вестибулярный синдром, проявляющийся центральным позиционным головокружением, вызван поражением вестибулярных ядер, вестибулярных путей или корковых проекций вестибулярного анализатора (височная кора) [2, 13, 14, 15]. К этим нозологическим формам относятся вестибулярная мигрень, ОНМК в вертебробазилярном бассейне с вовлечением в очаг ишемии вестибулярных ядер или вестибулярных путей: стволовые инфаркты (синдром Валленберга-Захарченко) и инфаркты мозжечка с вовлечением флоккулонодулярной зоны, эпилепсия с парциальными височными латеральными приступами по типу вестибулярной ауры. Также центральным вестибулярным синдромом может проявляться герпетический энцефалит и рассеянный склероз.

Центральный вестибулярный синдром может возникнуть при ОНМК в вертебробазилярном бассейне. Выраженная отоневрологическая симптоматика наблюдается при дорсолатеральном синдроме Валленберга-Захарченко. Внезапное возникновение системного головокружения может затруднить дифференциальный диагноз, однако для этого альтернирующего синдрома также характерны бульбарные нарушения, синдром Горнера на стороне поражения и расстройства чувствительности на противоположной стороне [2,25]. Вестибулярные нарушения также наблюдается при латеральном понтомедулярном инфаркте и инфарктах варолиева моста [25], но и в этих случаях клиническая картина представлена не изолированным вестибулярным синдромом, а альтернирующими синдромами с признаками поражения соседних ядер черепных нервов ипсилатерально, и проводниковыми расстройствами на противоположной стороне.

При инфарктах мозжечка головокружение также зачастую носит системный характер, однако обращает на себя внимание выраженная атаксия и нарушение выполнения координаторных проб, нистагм грубый, с тоничностью медленной фазы.

Вестибулярная мигрень. Среди всех причин рецидивирующего вестибулярного головокружения первое место, по оценкам ведущих специалистов занимает вестибулярная мигрень. Также это состояние является ведущей причиной возникновения центрального вестибулярного синдрома. Необходимо учитывать, что вестибулярное головокружение при мигрени может выступать в качестве ауры, но может и не иметь характеристик ауры и возникать в разгар приступа головной боли или при разрешении головной боли. У части пациентов эпизоды мигренозной боли и вестибулярного головокружения могут вообще не совпадать по времени, что затрудняет своевременную постановку диагноза, и ведет к неверной тактике лечения. Повышенная коморбидность вестибулярной мигрени с другими поражениями вестибулярного анализатора (прежде всего, ДППГ и болезнью Меньера) также осложняют дифференциальный диагноз [11,18]. Длительность головокружения переменна: чаще несколько часов, но может длиться от нескольких секунд до двух недель. Головокружение может быть как спонтанным, так и позиционным, сопровождаться нистагмом любого направления. Патогенез вовлечения вестибулярного анализатора при мигрени остается дискуссионным, существует несколько патогенетических теорий, обсуждаются явления корковой депрессии, захватывающей вестибулярный анализатор, циклическое выделение нейропептидов (вероятнее всего, асимметричное), таких как субстанция Р, кальцитониноподобный пептид [11]. Необходимо помнить, что невестибулярное (несистемное) головокружение может возникать во время приступа мигрени вследствие изменения функционирования дофаминэргической нейромедиаторной системы и не имеет отношения к собственно вестибулярной мигрени [15]. При проведении нейровестибулярного обследования в межприступный период чаще всего отклонения не выявляются, хотя у 10-20% пациентов могут быть выявлены признаки односторонней вестибулярной гипофункции [11,21]. Разработаны клинические критерии вестибулярной мигрени [202], которые позволяют с высокой достоверностью верифицировать этот диагноз, но он во многом остается диагнозом исключения, требующим исключения органического поражения центральной нервной системы.

Терапия вестибулярной мигрени на сегодняшний день осуществляется по тем же схемам, которые используются и при других формах мигрени, хотя есть отдельные исследования эффективности препаратов именно среди пациентов с вестибулярной мигренью, таких работ до сих пор немного.

Аномалия Арнольда-Киари I типа характеризуется эктопией миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Ведущим и, зачастую, единственным синдромом при этой патологии является цефалгический синдром. При прогрессирующих нарушениях ликвородинамики могут возникнуть очаговые симптомы. Центральный вестибулярный синдром является вторым по частоте возникновения при данной аномалии, и включает шаткость, нистагм (может быть как спонтанным, так и позиционным), вестибулярное головокружение. Необходимо отметить, что в значительной части случаев эта аномалия может протекать бессимптомно и оказаться случайной находкой при рутинном МРТ-исследовании. Несмотря на врожденный характер патологии, первые симптомы могут впервые возникнуть после сорока лет, иногда после незначительной ЗЧМТ (сотрясение головного мозга). Ведущим методом лечения аномалии Арнольда-Киари является хирургический, в качестве вспомогательной консервативной методики может применяться дегидратационная терапия [1,19]. Исследований, посвященных метаболическим факторам при аномалии Арнольда-Киари, не проводилось из-за отсутствия очевидных патофизиологических предпосылок.

1.3 Персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ)

Термин «Персистирующее постуральное перцептивное головокружение (ПППГ)» стал общеупотребимым в медицинской практике с 2017г. [193], заменив термин хроническое субъективное головокружение. Это состояние характеризуется хроническим невращательным головокружением или неустойчивостью. Ухудшение симптоматики провоцируется вертикализацией или сложной зрительной стимуляцией. В отличие от психогенного и постурального фобического головокружения ПППГ в большинстве случаев

развививается после острого вестибулярного синдрома либо соматического заболевания, хотя психогенная патология также может стать самостоятельным триггером развития ПППГ [206] . При диагностике данного состояния важно исключить другую патологию, обладающую сходной симптоматикой, необходимо проведение пробы на ортостатическую гипотензию. В терапии ведущую роль занимает когнитивно-поведенческая терапия и методики вестибулярной реабилитации, в том числе с применением стабиллоплатформы. Также в некоторых исследованиях были продемонстрированы положительные результаты применения СИОЗСН [174].

1.4 Метаболические нарушения в патогенезе головокружения и неустойчивости, связанные с кальциево-фосфорным обменом

Несмотря на накопленные знания о патогенезе головокружения и нарушения баланса, факторы, предрасполагающие к развитию головокружения и неустойчивости, многообразны и требуют дальнейшего изучения. Интересным и перспективным направлением является изучение метаболических нарушений. Первые гипотезы о взаимосвязи метаболических факторов и нарушений равновесия были сформулированы J. Adams в 1939 г. (предположение о взаимосвязи синдрома Меньера и снижения уровня витамина С) и Atkinson M. В 1949-1963гг (взаимосвязь с дисбалансом витаминов группы В). Atkinson предположил, что характер течения болезни Меньера может зависеть от дисбаланса нутритивных факторов, и применение витаминных комплексов (витамины группы В) могут улучшить течение болезни Меньера [54]. Следует отметить, что эти данные не получили дальнейшего развития в последующие годы.

Одним из факторов, рассматриваемых современной наукой в качестве потенциальных патогенетически значимых метаболитов, является витамин Д. Витамин Д участвует в фосфорно-кальциевом обмене, усиливая реабсорбцию

кальция в почечных канальцах, и повышая всасывание его в кишечнике, с последующей мобилизацией кальция в кровеносное русло, одновременно модулируя активность остеокластов и остеобластов, что ведет к поддержанию баланса костной ткани. Отолитовая мембрана покрыта отокониями, которые представляют собой соли карбоната кальция, связанные с гликопротеином. Изменения в кальций-фосфорном метаболизме могут влиять на структурно-функциональные характеристики отокониев. Таким образом, самой вероятной представляется теория о взаимосвязи недостатка витамина Д с каналолитиазом и купулолитиазом, клинически проявляющимися приступами ДППГ. Гипотеза о взаимосвязи нарушений кальций-фосфорного метаболизма и ДППГ была сформулирована в 2003 году группой швейцарских ученых. Было проведено исследование среди пациенток с ДППГ перименопаузального возраста. Всем пациенткам была выполнена остеоденситометрия, по данным которой, 75% пациенток с ДППГ имели признаки остеопении или остеопороза. По результатам исследования были сформулированы два постулата: «понижение уровня эстрогенов приводит к изменению структуры отокониев, активация резорбции костей ведет к повышению свободного кальция в эндолимфе, что препятствует растворению отокониев.» [7, 213] Эти выводы подтверждаются экспериментами на животных. Zussa и соавт. на лягушках «продемонстрировали, что способность к растворению отокониев обратно пропорциональна уровню ионизированного кальция в эндолимфе.» [7, 236] В 2008 г группой ученых [214] было проведено оригинальное исследование на животных, посвященное структурному состоянию отокониев при экспериментальном остеопорозе у крыс. Остеопороз был вызван двусторонней овариэктомией, его развитие подтверждалось результатами остеоденситометрии. Состояние отокониев оценивалось с помощью флюоресцентной микроскопии. Отмечалось снижение плотности и увеличение объема отокониального аппарата по сравнению с контрольной группой животных [7, 214].

Эта теория подтверждается данными эпидемиологических исследований. В 2007 г. группа немецких ученых провела популяционное исследование, согласно

которому страдают ДППГ в 2 раза чаще женщины в менопаузе, чем женщины репродуктивного возраста [215]. В 2017г. были опубликованы результаты популяционного исследования, показавшего, что пациенты с остеопорозом в 1,82 раза чаще страдают ДППГ [79]. Были проведены исследования, указывающие на положительную корреляцию между остеопорозом и рецидивированием ДППГ. Ученые Yoon Seok Jang и Myung-Koo Kang в 2009 г. провели проспективное исследование среди пациентов с идиопатической формой ДППГ (каналолитиаз), стратифицированных по возрасту [120]. По результатам исследования выявлена статистически значимая корреляция между рецидивами ДППГ и остеопенией по данным остеоденситометрии. Группа японских ученых опубликовала данные исследования клинической взаимосвязи между идиопатическим ДППГ и остеопорозом. Выяснилось, что общая распространенность остеопороза среди пациентов с ДППГ составила 27,5%, причем при рецидивирующей форме ДППГ этот процент 38,9%, а при ДППГ без рецидивирования всего лишь 21,2% [228]. В 2013 г эта же группа ученых продемонстрировала, что частота рецидивирования ДППГ среди пациентов с остеопорозом составляет 56,3%, тогда как среди пациентов без остеопороза частота рецидивирования составляет 16,1% [227].

Полученные различными научными группами данные были систематизированы в 2014 г группой китайских ученых в виде мета-анализа, охватывающего публикации, посвященные взаимосвязи между ДППГ и остеопорозом (задействованы данные наукометрических систем Pubmed, EMBASE, Cochran library, China Network Knowledge infrastructure). По данным мета-анализа можно с высокой степенью достоверности говорить о взаимосвязи между остеопорозом (osteopeny) и ДППГ [229]. В 2018 г. было проведено исследование по типу случай-контроль, было показано, что распространенность остеопороза среди пациентов ДППГ составляет 28,16%, тогда как в общей популяции лишь – 23,47%, и сделали выводы о повышении риска развития ДППГ при остеопорозе [81].

Проведен ряд независимых исследований, выявляющих сезонную вариабельность заболеваемости ДППГ. Группа норвежских ученых провела

ретроспективный анализ документации пациентов с диагнозом ДППГ. ДППГ чаще манифестировало в период с января по июнь. Эти месяцы ассоциированы с сезонным снижением витамина Д [146]. Схожие результаты были получены группой ученых из Бостонского университета [222]. Примечательны результаты ученых из других климатических зон. Так группа иракских исследователей провела ретроспективный анализ пациентов, обращающихся с диагнозом ДППГ. В этой работе, в том числе, оценивалась потенциальная взаимосвязь между заболеваемостью ДППГ и атмосферным давлением, причем была выявлена положительная корреляция [183]. Однако, в другом исследовании подобная взаимосвязь не подтверждалась, что требует дальнейшей оценки [144]. Наконец, группа бразильских ученых опубликовали результаты работы, продемонстрировавшие существенное повышение заболеваемости ДППГ в осенне-зимние месяцы, ассоциированные с пониженной инсоляцией [237].

Взаимосвязь между ДППГ и остеопорозом, а также сезонная вариабельность заболеваемости ДППГ служат косвенными свидетельствами взаимосвязи данной патологии с дефицитом витамина Д. Подтверждают данную гипотезу результаты ряда клинических исследований, проведенных в последние годы. В 2012 г. Seong-NaeJeong и соавт. опубликовали результаты исследования, продемонстрировавшего более низкий показатель гидроксивитамина Д в группе с ДППГ, чем в группе контроля [123]. При проведении остеоденситометрии среди пациентов с ДППГ чаще, чем в группе контроля, выявлялись признаки остеопороза. В 2013 году группой ученых (Parham K., Leonard G, Richard S. Feinn и соавт.) было проведено пилотное проспективное исследование с целью подтверждения гипотезы, что «ДППГ является важным маркером остеопении/остеопороза для женщин в менопаузе.» [7,166]. По результатам исследования распространенность остеопороза/osteопении среди пациенток с ДППГ достигала 81% [166]. Группа бразильских ученых [145] провели исследование гидроксивитамина Д среди пациентов с различными формами ДППГ. Лишь 17,5% из них имели нормальные уровни гидроксивитамина Д, 35% страдали от недостаточности, 47,5% - от дефицита. С 2017 по 2018 гг. другой

группой китайских ученых было проведено независимое исследование уровня гидроксивитамина Д. Испытуемые были разделены на три группы: пациенты с рецидивирующим ДППГ, пациенты с ДППГ без рецидивирования и группа контроля. Уровень гидроксивитамина Д был ниже у пациентов с ДППГ по сравнению с группой контроля, распространенность дефицита витамина Д составила 62,1%, тогда как в группе контроля этот показатель лишь 42,8%. Также оказалось, что пациенты с рецидивирующей формой ДППГ имели, в среднем, более низкий уровень витамина Д по сравнению с теми пациентами, у кого приступ ДППГ был однократным [229].

В связи с полученными данными весьма значимой стала работа о бессимптомной вестибулярной дисфункции на фоне дефицита витамина Д, опубликованная в 2014 г. Было проведено исследование вестибулярных миогенных вызванных потенциалов и вертикального зрительного теста среди обследуемых с дефицитом и недостаточностью витамина Д [185]. Согласно полученным результатам, 66% пациентов с низкими уровнями витамина Д имели признаки вестибулярной дисфункции.

Что касается успехов отечественных ученых в разработке данного направления, то необходимо учитывать разработки группы казанских ученых, чье исследование завершилось и данные опубликованы в 2020г [27]. Основную группу исследования составили пациенты с ДППГ, группа контроля – пациенты с вестибулярными расстройствами как центрального, так и периферического генеза. Оценивались уровни гидроксивитамина Д, паратгормона, общего и ионизированного кальция. В группе с ДППГ уровни гидроксивитамина Д оказались достоверно ниже, чем в группе контроля. Среди других показателей значимых различий выявлено не было. Более низкие значения витамина Д были ассоциированы с более высокими баллами по ДНІ и ВАШГ. Также более низкие уровни витамина Д были выявлены у пациентов с рецидивирующим ДППГ.

Результаты исследований, между тем, достаточно противоречивы. Группа ученых опубликовала результаты исследования взаимосвязи между остеопорозом, дефицитом витамина Д и ДППГ: пациентам с идиопатическим ДППГ были

проведены остеоденситометрия и анализ крови на витамин D. Статистически значимых отличий по сравнению с группой контроля выявлено не было [127]. Также группой ученых в 2018 г. были опубликованы данные метаанализа, систематизировавшего исследования [49], посвященные ассоциации дефицита витамина D и ДППГ, при этом выявленное снижение витамина D в группах с ДППГ не было статистически значимым. Между тем, при сравнении уровней витамина D между группами с учетом рецидивирования, пациенты с рецидивирующим ДППГ показали статистически значимо более низкие уровни витамина D.

Необходимо подчеркнуть, что как дефицит витамина D (уровень менее 20 нг/мл), так и его недостаточность (менее 30 нг/мл) весьма широко представлены среди популяции стран разных географических регионов. Среди европейской популяции необеспеченность витамином D достигает 36% среди мужчин и 47% среди женщин [90]. Группа исследователей опубликовала результаты проведенного ретроспективного исследования [69]. Среди пациентов с ДППГ отмечалась недостаточность витамина D (средний уровень 23 нг/мл), однако, этот уровень близок к среднему в популяции. Среди обследованных была выделена подгруппа пациентов с рецидивирующим ДППГ (4-6 обострений в год), эти пациенты продемонстрировали дефицит витамина D (уровни менее 20 нг/мл).

Таким образом, дефицит витамина D, возможно, является в большей степени не фактором развития, а скорее независимым предиктором рецидивирования ДППГ. Накоплен фактический материал, связывающий дефицит витамина D с риском рецидивирования ДППГ.

В 2014 г группа египетских ученых опубликовала результаты исследования, проводимого с 2011 по 2013 гг. [201]. Проводилось сравнение показателей костной плотности по данным остеоденситометрии, уровней витамина D и ионизированного кальция среди трех групп испытуемых: пациенты с рецидивирующим ДППГ, пациенты с единичным эпизодом ДППГ, здоровые добровольцы. Показатель 25-ОН-витамина D оказался ниже в группе пациентов с рецидивирующим ДППГ по сравнению с группой с единичным приступом ДППГ

и группой контроля . Ученый из Кореи опубликовал результаты исследования, посвященного влиянию дефицита витамина Д на частоту рецидивирования головокружения у пациентов с ДППГ [180]. В проспективном исследовании частота рецидивирования достигла 17,1%. Уровни витамина Д в этой группе были статистически значимо ниже, нежели среди пациентов с однократным эпизодом ДППГ. В 2019г. этим же ученым было проведено повторное исследование взаимосвязи низкого уровня витамина Д и рецидивирования ДППГ [179]. Была увеличена выборка (520 пациентов) и срок наблюдения. По результатам была выявлена повышенная частота рецидивирования при дефиците витамина Д менее 15 нг/мл в течение 24 месяцев по сравнению с пациентами с концентрацией витамина Д > 15 нг/мл. Также необходимо упомянуть об еще одном оригинальном исследовании, опубликованном в 2017 г: 202 пациента с подтвержденным ДППГ были разделены на две группы: в первой наблюдался дефицит витамина Д, а во второй группе уровень витамина Д был в пределах нормы [108]. Оценивалась тяжесть симптомов, длительность головокружения и частота рецидивирования. В группе с низкими уровнями гидроксивитамина Д все эти показатели были статистически значимо выше.

Было проведено несколько исследований, рассматривающих комплексное состояние кальциево-фосфорного обмена среди пациентов с ДППГ. В 2017 г было проведено оригинальное исследование по изучению комплекса биомаркеров кальциево-фосфорного обмена среди пациенток менопаузального возраста с ДППГ. По результатам остеоденситометрии пациентки были разделены на группы: пациенты с нормальными показателями костной плотности, пациенты с остеопенией и остеопорозом. Наряду с остеоденситометрией были выполнены анализы крови на гидроксивитамин Д, общий и ионизированный кальций, паратгормон, маркеры костной резорбции (свободный дезоксиридинолин в моче, карбокси-концевой телопептид коллагена I типа) и маркеры формирования костной ткани (костный изофермент щелочной фосфатазы, N-остеокальцин). Выявленные уровни остеокальцина и дезоксиридинолина были достоверно выше в группе пациентов с остеопорозом и ДППГ. Распространенность дефицита

витамина Д оказалась достоверно выше в группе с остеопорозом. Таким образом, для лучшего понимания происходящих в отокониальном аппарате процессов важно оценивать не только изолированное снижение уровня витамина Д, но весь комплекс факторов кальциево-фосфорного обмена. Группа китайских ученых провела комплексное обследование кальциево-фосфорного обмена на выборке мужчин с ДППГ. Оценивались показатели остеоденситометрии, гидроксивитамин Д, Общий аминокислотный пропептид проколлагена I типа, карбокси-концевой телопептид коллагена I типа. Данные сравнивались с группой контроля, соответствующей по полу и возрасту. Среди пациентов с ДППГ распространенность дефицита витамина Д составила 55% (в группе контроля лишь 33,69%), интенсивность кальциево-фосфорного обмена оказалась ниже среди пациентов с ДППГ по сравнению с группой контроля [133].

Исключительно интересным представляется изучение дисбаланса кальциево-фосфорного обмена в период приступа по сравнению с межприступным периодом. Группа турецких ученых провела оригинальное исследование, сопоставляющее показатели кальциево-фосфорного обмена у пациентов с ДППГ во время приступа и в межприступный период. Была создана выборка из пациентов с впервые возникшим ДППГ (идиопатическая форма), которым проводилось исследование показателей фосфорно-кальциевого обмена (общего и ионизированного кальция, гидроксивитамина Д, паратгормона) в первый день от возникновения головокружения и спустя 6 месяцев. В период приступа было выявлено достоверное, статистически значимое снижение гидроксивитамина Д и ионизированного кальция с одновременным повышением уровня паратгормона во время приступа по сравнению результатами, полученными у тех же пациентов спустя полгода [125].

Были сделаны попытки соотнести уровни витамина Д и проявления остеопороза в зависимости от клинической формы ДППГ. Группа японских ученых опубликовала данные небольшого ретроспективного исследования. Уровни гидроксивитамина Д сравнивались в двух группах пациентов: 20 пациентов с каналолитиазом и 15 пациентов с купулолитиазом. Уровень витамина

Д оказался статистически значимо выше среди пациентов с каналолитиазом. [157]. В 2019 г. была проведена попытка сопоставить уровни витамина Д и показатели остеоденситометрии у пациентов с различными подтипами идиопатического ДППГ. Было выделено три группы: поражение заднего полукружного канала, поражение горизонтального полукружного канала, купулолитиаз. Однако существенных различий между этими тремя подгруппами по уровню гидроксивитамина Д и Т-показателю остеоденситометрии выявлено не было [110]. В исследовании, опубликованном в 2021 г. в подобных группах оценивался не только гидроксивитамин Д и показатели остеоденситометрии, но и другие показатели кальциево-фосфорного обмена. Статистически значимых различий также не выявлено [111].

Кроме общих факторов кальциево-фосфорного обмена происходит динамический поиск специфических факторов формирования отокониального аппарата и изучение их вклада в патогенетический процесс. Известно, что структуры отокониального аппарата состоят из солей кальция, связанных с гликопротеинами, одним из таких протеинов является отолин-1. Parham K., Kuchel G.A. и соавт. опубликовали результат оригинального клинического исследования, продемонстрировавшего корреляцию между высокими уровнями отолина-1 и низкими уровнями витамина Д, но эта взаимосвязь прослеживалась только в группе испытуемых старше 65 лет [167]. Предполагается, что отолин-1 – биомаркер дегенерации отокониального аппарата, и его концентрация повышается с возрастом [197]. В 2020 году были опубликованы результаты исследования, проводившегося с 2017 по 2018 гг. В него были включены пациенты с впервые выявленным эпизодом идиопатического ДППГ. Кровь на исследование отолина-1 бралась пациентам в период приступа до репозиционных маневров. Отмечалось статистически значимое повышение отолина-1 в крови пациентов по сравнению с группой контроля [225]. Основными лимитирующими факторами данных исследований является относительно небольшие объемы выборок, а также отсутствие сравнения с пациентами с другими поражениями вестибулярного анализатора (вестибулярная мигрень, вестибулярный неврит). В

2021 в литературе был описан еще один перспективный биомаркер повреждения отокониального аппарата—отоконин–90 [62]. В пилотном исследовании проведено сравнение этого биомаркера в группе пациентов с подтвержденным ДППГ и группе контроля. В группе с ДППГ его уровень оказался значимо выше, наблюдалась прямая корреляция с возрастом. По данным построенной логистической регрессионной модели повышение этого фактора ассоциировано с повышенным риском ДППГ.

1.5 Потенциальное влияние неклассических эффектов витамина Д на поражение вестибулярного анализатора

Было бы ошибочным воспринимать вклад витамина Д только в качестве фактора кальциево-фосфорного обмена, активные формы витамина Д достоверно обладают иммуномодулирующей и антипролиферативным действием, что нашло отражение в научной литературе в виде «неклассических эффектов витамина Д» [20, 116, 149, 150]. Рецептор витамина D (VDR) присутствует во всех органах и тканях, участвуя в пролиферации и дифференцировке тканей, иммуномодулировании, VDR рецепторы представлены в центральной нервной системе, и доказано, что их связывание с агонистами ведет к плеiotропному противовоспалительному эффекту [156]. Интересны работы, посвященные оценке нарушений вестибулярного анализатора среди популяций с мутантным геном VDR. Экспериментально выведенная линия мышей с мутантным VDR-геном демонстрирует нарушения баланса и вестибулярной функции [151]. В другом исследовании у популяции мышей с нокаутированным VDR-геном наблюдалась прогрессирующая потеря слуха [233].

Был проведен ряд исследований о взаимосвязи дефицита витамина Д с мигренью с весьма противоречивыми результатами. В 2014 г был опубликован метаанализ с описанием отдельных случаев положительного эффекта в виде уменьшения числа приступов мигрени после проведенного курса заместительной терапии. Однако, описанные в этом систематическом обзоре перекрестные

исследования не выявили взаимосвязи между мигренью и дефицитом витамина Д [141]. Между тем, в некоторых исследованиях была продемонстрирована положительная взаимосвязь между распространенностью мигрени и дефицита витамина Д [204, 169]. Следует отметить, что широких исследований по выявлению дефицита витамина Д среди пациентов, страдающих мигренью с аурой, в том числе, вестибулярной аурой и нарушениями устойчивости, не проводилось. Отдельные исследования позволяют предполагать роль дефицита витамина Д в качестве дополнительного патогенетического фактора при болезни малых сосудов головного мозга [175, 153].

Данные об иммуномодулирующей функции витамина Д позволила группе ученых сформулировать принципиально новую концепцию взаимосвязи дефицита витамина Д с развитием отоневрологических расстройств [71]. Авторы выделили в группу заболеваний, ассоциированных с дефицитом витамина Д, болезнь Меньера, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, идиопатическую невropатию лицевого нерва, идиопатическую прогрессирующую потерю слуха. Предполагается, что витамин Д способен подавлять аутоиммунную реакцию после перенесенного вирусного поражения, а, соответственно, его дефицит, ведет к локальной демиелинизации нервных волокон. Косвенным подтверждением данной гипотезы являются данные о высокой коморбидности ДППГ, болезни Меньера и вестибулярного нейронита. Кроме того, в 2019г. опубликована работа, результатом которой стало выявление статистически значимого снижения витамина Д в группе пациентов с вестибулярным нейронитом по сравнению с группой контроля [226].

Эти данные в последние годы начинают находить практическое применение. Было проведено несколько работ, оценивавших течение ДППГ при коррекции недостаточности и дефицита витамина Д по сравнению с пациентами, которым заместительная терапия не проводилась. Иранская группа ученых [188] опубликовала результаты исследования двух групп пациентов с рецидивирующим ДППГ и недостаточностью витамина Д (уровень ниже 20 нг/мл). В обеих группах проводился маневр Эпли, однако в первой группе пациенты получали 50000 МЕ

каждую неделю в течение двух месяцев с восстановлением уровня витамина Д до 30 нг/мл и более. В этой группе наблюдалось статистически значимое снижение частоты рецидивирования ДППГ по сравнению с группой, не получавшей заместительную терапию. В это же время другая группа ученых [201] опубликовала результаты своего независимого исследования. Пациенты с рецидивирующим идиопатическим ДППГ и дефицитом витамина Д получали заместительную терапию по следующей схеме: нагрузочная доза в течение месяца (50000 МЕ трижды в неделю), затем 50000 МЕ каждые две недели и кальция цитрат 600 мг. Спустя 3 месяца после начала терапии вновь оценивался уровень гидроксивитамина Д. По этим результатам обследуемые были разделены на две группы: первая группа продемонстрировала повышение витамина Д свыше 10 нг/мл, во второй группе уровень оставался менее 10 нг/мл. В первой группе наблюдалось статистически значимое снижение частоты рецидивирования.

Наконец, в 2020 году группа исследователей опубликовали результаты наиболее масштабного по числу испытуемых исследования со схожими результатами. Было продемонстрировано снижение частоты рецидивирования ДППГ на фоне приема препаратов витамина Д и кальция [124].

Таким образом, очевидно, что несколько независимых групп исследователей получили схожие результаты, свидетельствующие о том, что восстановление физиологического уровня гидроксивитамина Д у пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина Д ведет к снижению рисков рецидивирования идиопатического ДППГ. Однако подобных исследований для других поражений вестибулярного анализатора как периферического, так и центрального генеза практически не проводилось, за исключением одного. Bela Büki и соавт в течение четырех лет наблюдали течение первично выявленной болезни Меньера, отмечалось, что коррекция уровней витамина Д ведет к улучшению течения болезни Меньера, снижая необходимость интратимпанального введения гентамицина. Очевидно, что данная проблема требует дальнейшего изучения [70].

Данные о влиянии дефицита витамина Д на другие вестибулярные нарушения весьма ограничены. Данные об иммуномодулирующей функции витамина Д [20,153] позволила группе ученых сформулировать принципиально новую концепцию взаимосвязи дефицита витамина Д с развитием отоневрологических расстройств [71]. Авторы выделили в группу заболеваний, ассоциированных с дефицитом витамина Д, болезнь Меньера, доброкачественное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, идиопатическую невралгию лицевого нерва, идиопатическую прогрессирующую потерю слуха. Структуры, вовлеченные при этих заболеваниях, анатомически располагаются в височной кости. В современных патогенетических теориях, описывающих эти заболевания, есть общая особенность: предполагается инициирующее значение вирусной инфекции с последующим развитием аутоиммунной реакции. В описанной работе ученые предположили, что витамин Д способен подавлять аутоиммунную реакцию после перенесенного вирусного поражения, и, соответственно, его дефицит ведет к локальной демиелинизации нервных волокон. Косвенным подтверждением данной гипотезы могут выступать данные популяционных исследований, свидетельствующих о высокой коморбидности ДППГ, болезни Меньера и вестибулярного нейронита. Также обсуждаются опосредованные антиоксидантные свойства витамина Д и его предполагаемый вклад в стабилизацию эндотелия. В 2019г опубликована работа, посвященная оценке уровня гидроксивитамина Д среди пациентов с вестибулярным нейронитом, результатом которой стало выявление статистически значимого снижения витамина Д в группе пациентов с вестибулярным нейронитом по сравнению с группой контроля [226].

Необходимо отметить, что уровень витамина Д среди пациентов с центральными вестибулярными нарушениями до сих пор практически не исследовался. Т.к. одним из наиболее распространенных центральных вестибулярных синдромов является вестибулярная мигрень, то следует отметить, что отдельных исследований по этой разновидности мигрени до недавнего времени не было опубликовано. В 2021 г. нами было проведено пилотное

исследование на малой выборке этих пациентов (23 пациента), продемонстрировавшее распространенность недостаточности 25-ОН-витамина Д [10]. Среди пациентов с различными формами мигрени уровень 25-ОН-витамина Д ранее исследовался. Среди этих пациентов отмечается снижение уровня витамина Д, по некоторым данным распространенность дефицита и недостаточности витамина Д среди пациентов с мигренью достигает 77%-80% [204, 232]. Есть данные об улучшении течения мигрени на фоне приема препаратов витамина Д [152].

1.6 Метаболические нарушения в патогенезе головокружения и неустойчивости, связанные с эндотелиальной дисфункцией

Говоря о метаболических нарушениях при головокружении, прежде всего упоминается нарушение фосфорно-кальциевого обмена при ДППГ. Однако, это не единственный метаболический патофизиологический механизм повреждения вестибулярного анализатора. Универсальным патогенетическим механизмом является дистрофия вследствие нарушения микроциркуляции. В этой главе будут рассмотрены данные последних лет о потенциальном вкладе факторов эндотелиальной дисфункции в нарушение устойчивости и/или развитие головокружения. Возможность того, что эндотелиальная дисфункция может быть одним из патофизиологических механизмов косвенно подтверждается исследованиями, указывающими на взаимосвязь между классическими факторами сердечно-сосудистого риска и периферическими вестибулярными расстройствами. Группа итальянских ученых [148] выявили, что пациенты с ДППГ, в особенности с рецидивирующим, чаще имели факторы риска сердечно-сосудистой патологии такие, как гиперхолестеринемия, сахарный диабет и артериальная гипертензия. Также прослеживалась взаимосвязь с заболеваниями щитовидной железы. Группа ученых получила данные о взаимосвязи заболеваемости периферическими вестибулярными нарушениями и курением, которое является значимым фактором сердечно-сосудистой патологии [216].

Одна из первых работ, посвященных непосредственно эндотелиальной дисфункции при головокружении, была проведена в 2003 году. Группа ученых выбрала фактор фон Виллебранда как наиболее репрезентативный маркер эндотелиальной дисфункции и исследовала его уровень на малой выборке пациентов пожилого возраста с идиопатическим ДППГ. Уровень фактора фон Виллебранда был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля [155].

В 2010 г. группа ученых предположила, что метаболические маркеры церебрального ангиита, а именно оксидативный стресс, способствуют повреждению вестибулярного анализатора. Они обследовали группу пациентов с ДППГ и взяли образцы крови на васкулярную молекулу клеточной адгезии (VCAM-1) и активные метаболиты кислорода в крови (d-ROM). Оказалось, что пациенты, требующие более длительного времени для исчезновения нистагма, продемонстрировали более высокие уровни VCAM-1 и dROM [104].

В 2018 г были опубликованы результаты совместной работы ученых Томского и Маастрихтского университетов. Была рекрутирована выборка пациентов с идиопатической вестибулопатией. Состояние эндотелия оценивалось по уровню растворимой внутриклеточной молекулы адгезии (sICAM-1) и неинвазивному ультразвукографическому исследованию эндотелий-зависимой вазодилатации, однако результаты оказались несколько противоречивы, так как повышение sICAM-1 наблюдалось у небольшого числа пациентов, часть из которых в анамнезе имела признаки вертебробазилярной недостаточности [208].

В 2014 г. были представлены результаты клинического исследования, посвященного активности тромбоцитов у пациентов с ДППГ [77]. Было продемонстрировано, что уровень тромбоцитов, тромбоцит, а также средний объем тромбоцитов статистически значимо выше у пациентов с ДППГ, чем в группе контроля. Лимитирующим фактором данного исследования является его малая выборка (45 в основной группе), однако его результаты крайне важны для дальнейшего понимания патогенеза.

Примечательным является исследование, посвященное оценке профиля провоспалительных медиаторов. Пациентам с ДППГ и группе контроля была произведена комплексная оценка антиоксидантного статуса, включавшая параоксоназу, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-1-бета. Показатели были снижены у пациентов с ДППГ по сравнению с группой контроля. Необходимо подчеркнуть, что после репозиционного маневра наблюдалось существенное снижение интерлейкина-1-бета через 1 месяц и через 3 месяца [107].

Ранее были опубликованы данные пилотного исследования, продемонстрировавшего положительный эффект антиоксидантной терапии на течение болезни Меньера. [200]. Группа итальянских ученых опубликовала данные работы, посвященной комплексной оценке оксидативного стресса и клеточного ответа на него при болезни Меньера. Оксидативный стресс оценивался по уровню белкового карбонила и 4-гидроксиноненала, а также по уровню продуктов окисления липидов в плазме и лимфоцитах. Также оценивалась внутриклеточная индукция белка теплового шока Hsp70. В качестве маркера антиоксидантной активности был выбран глутатион (соотношение восстановленного глутатиона к окисленному глутатиону). У пациентов с болезнью Меньера в сравнении с группой контроля отмечались повышение продуктов окисления белка, активация экспрессии белка теплового шока Hsp70 а также снижение соотношения восстановленного глутатиона к окисленному глутатиону как в плазме крови, так и в лимфоцитах [73].

Нельзя не упомянуть о недавнем исследовании [118]. С помощью флуоресцентной микроскопии исследовалась ультраструктура эндотелия внутреннего уха у пациентов, страдавших болезнью Меньера. Были выявлены повреждения эндотелиоцитов и перицитов на микроскопическом уровне.

В 2020 году были опубликованы результаты исследования уровня супероксиддисмутазы (СОД), одного из основных эндогенных антиоксидантов среди пациентов с ДППГ [143]. Пациенты с ДППГ имели достоверно более низкие показатели СОД по сравнению с группой контроля. Примечательно, что

пациенты с рецидивированием приступов ДППГ имели достоверное более низкие показатели СОД по сравнению с теми пациентами, что перенесли один эпизод.

Таким образом, следует отметить, что на сегодняшний день накоплены данные о нарушениях эндотелиальной функции при поражениях вестибулярного анализатора периферического генеза. Однако сопоставления с вестибулярными нарушениями центрального генеза не проводилось.

Одним из таких факторов эндотелиальной дисфункции, вошедших в широкую клиническую практику, является гомоцистеин. В 2012 г. было проведено исследование [55], оценивавшее уровни гомоцистеина, витамина В12 и фолиевой кислоты среди пациентов с поражением вестибулярного анализатора на периферическом уровне (в выборку вошли пациенты с ДППГ, вестибулярным нейронитом и болезнью Меньера). Статистически значимых различий по сравнению с группой контроля выявлено не было. Однако, в 2013г. было проведено исследование среди пациентов с вестибулярным нейронитом и гипергомоцистеинемией [177]. Пациенты, получавшие терапию, направленную на снижение уровня гомоцистеина (витамин В12 и фолиевая кислота), спустя 1 месяц продемонстрировали лучшие результаты вестибулярной компенсации по сравнению с группой, получавшей только бетагистин. В 2013 г. было проведено исследование по выявлению коморбидных состояний среди пожилых пациенток с головокружением и неустойчивостью. Наряду с другими факторами в этой группе пациенток по сравнению с группой контроля наблюдалось наличие гипергомоцистеинемии [138].

Отдельных исследований по гомоцистеину и вестибулярной мигрени не проводилось, есть данные по мигрени в целом. Проведенные исследования, посвященные взаимосвязи гипергомоцистеинемии и мигрени, носят противоречивый характер [12, 64, 72, 142]: значительная часть проведенных перекрестных исследований не выявила различий в уровне гомоцистеина между пациентами с мигренью и группой контроля. Однако несколько исследований подтвердили такую взаимосвязь, причем в одном из них оценивался уровень гомоцистеина в ликворе [119]. Также есть данные о положительном влиянии на

течение мигрени препаратов, снижающих гомоцистеин (коболамин, фолаты, пиридоксин): в 2020 г. был опубликован систематический обзор, посвященный терапии мигрени с помощи гомцистеин-снижающей терапии. При этом статистически значимая эффективность при купировании острого приступа не доказана, эффективность выявлена при проведении профилактической терапии взрослым пациентам, страдающим мигренью с аурой [136].

1.7 Другие метаболические нарушения

Метаболические нарушения, сопутствующие поражению вестибулярного анализатора не исчерпываются нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и эндотелиальной дисфункцией. Существует группа заболеваний, в основе патогенеза которых лежат врожденные нарушения метаболизма (митохондриальные заболевания, болезнь Фабри), для них вестибулярные нарушения являются одним из типичных синдромов, но хотелось бы обратить внимание именно на дисметаболические особенности более распространенных нарушений вестибулярного анализатора. Одним из таких нарушений является феномен инсулинорезистентности. Следует отметить, что впервые о взаимосвязи нарушений толерантности к глюкозе и вестибулярных нарушений заговорили более тридцати лет назад [74, 199]. Впоследствии периодически публиковались работы, посвященные взаимосвязи между нарушениями метаболизма глюкозы и головокружением.

Другая группа ученых провела исследование ТТГ, липопротеинов низкой плотности и глюкозотолерантный тест среди пациентов с системным головокружением [184]. Результаты показали повышение частоты метаболических аномалий по сравнению с общей популяцией.

В 1995 были опубликованы данные работы, свидетельствующие о повышенной распространенности инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и нарушении толерантности к глюкозе среди пациентов с системным головокружением неуточненного генеза. Вестибулярные нарушения были

подтверждены данными видеонистагмографии, также в данную выборку были включены пациенты с подтвержденным диагнозом болезни Меньера [181]. В другом исследовании [129] были включены пациенты с вестибулярными нарушениями неясного генеза, среди них наблюдалось повышение инсулинорезистентности вдвое по сравнению с группой контроля.

В популяционном исследовании 2013 г. было продемонстрировано, что пациенты с системным головокружением неустановленной этиологии страдали метаболическим синдромом чаще (в 35% случаев), чем популяция в целом [228]. Другое популяционное исследование указывает на коморбидность болезни Меньера и сахарного диабета второго типа [218]. В недавнем ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что у пациентов страдающих нарушениями толерантности к глюкозе и болезнью Меньера при оптимизации метаболических показателей отмечается улучшение течения болезни Меньера и снижении темпов прогрессирования [48], в другом исследовании показано, что гипергликемия является прогностическим признаком неблагоприятного течения болезни Меньера [172].

В другом недавнем исследовании продемонстрировано, что у пациентов с диабетом 2 типа, не имеющих клинических нарушений равновесия, тем не менее есть нарушения утрикулярного ответа на вращательную пробу [121]. Эти результаты соотносятся с результатами другой работы [217], указывающей на отклонения вестибулярных миогенных потенциалов среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В 2018 г. Был опубликован системный обзор, попытавшийся систематизировать данные о влиянии гипергликемии и сахарного диабета второго типа на вестибулярную дисфункцию различного генеза. [101]. Авторы подчеркивают, что, несмотря на небольшие выборки исследований и несколько разрозненный характер статистических данных, накоплен значительный фактический материал, позволяющий говорить о взаимосвязи нарушений метаболизма глюкозы и поражения вестибулярного анализатора.

На сегодняшний день накоплен материал, посвященный гиперурикемии среди пациентов с ДППГ. Одно из первых таких исследований [47] было проведено в Восточной Африке. Было продемонстрировано существенное повышение мочевой кислоты у пациентов с ДППГ по сравнению с группой контроля. В 2013 г были опубликованы результаты популяционного исследования в Тайвани [137]. Риски развития позиционного головокружения как центрального, так и периферического генеза оказались статистически значимо выше в группе пациентов с подагрой по сравнению с группой контроля. Тем не менее, результаты достаточно противоречивы. Так результаты небольшого исследования, включившего 20 европеоидных женщин с ДППГ, не выявили повышенного уровня мочевой кислоты по сравнению с группой контроля [235]. Лимитирующим фактором этого исследования является малая выборка. В 2019г. группа китайских ученых [230] опубликовала систематический обзор, посвященный решению вопроса, взаимосвязаны ли гиперурикемия и ДППГ. Проанализировав 12 независимых исследований, ученые пришли к выводу, что гиперурикемия и ДППГ являются ассоциированными состояниями, однако на текущий момент нельзя достоверно говорить о том, что гиперурикемия является независимым фактором риска развития ДППГ.

1.8 Корреляции метаболических и психогенных факторов

Персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ) также вносит серьезный вклад в развитие хронической неустойчивости, составляя до 12-15% всех обращений по поводу головокружения и неустойчивости [3, 174]. Психогенные факторы рассматривались в патогенезе головокружения и неустойчивости задолго до появления «Персистирующее постурально-перцептивное головокружение». Так ранее широко использовались такие определения, как «психогенное головокружение», «хроническое субъективное головокружение», «постуральное фобическое головокружение». Постуральное фобическое головокружение (ПФГ) было впервые описано в 1986г [14].

Клиническая картина этого состояния заключалась в постуральном головокружении (несистемном) и непостоянной неустойчивости в отсутствии подтвержденных оториноларингологических заболеваний. Провоцирующими факторами могли быть как психоэмоциональные расстройства, так и перенесенные ранее вестибулярные либо соматические заболевания. Позднее в клиническую практику был введен термин «хроническое субъективное головокружение» [194]. В его описании большую роль отводили детальной классификации дескрипторов головокружения, и ухудшению состояния на фоне активной зрительной стимуляции. Наконец, на основе синтеза накопленного опыта в 2017г. группой ученых под эгидой вестибулярного общества Барани были сформулированы критерии новой нозологической формы «Персистирующее постуральное перцептивное головокружение» [3, 193]. Ключевой особенностью патогенеза ПППГ является его возникновение после острой вестибулярной патологии, соматического заболевания, либо психогенного состояния (чаще всего, тревожного спектра) [193,113,174]. Одним из основных механизмов, частично объясняющих механизм развития данной патологии, является центральная сенситизация [114], но требуется более детальное понимание патогенеза данной нозологии. По некоторым данным в 25% случаев после острого вестибулярного синдрома (ДППГ, вестибулярного нейронита) впоследствии развивается ПППГ [174].

Несмотря на накопленные данные, позволяющие считать органическое поражение вестибулярного анализатора безусловным триггером развития ПППГ, влияние негативного психоэмоционального преморбидного фона невозможно переоценить. Накоплены данные, указывающие на взаимосвязь между психоэмоциональными расстройствами и нарушениями равновесия. По данным исследования, проведенного в Германии, около 50% пациентов, поступающих в клиники, специализирующиеся на головокружении, имели те или иные аффективные нарушения [89].

В связи с этим интересны исследования последних лет, изучающие влияние метаболических факторов на развитие и течение психоэмоциональных

расстройств. Значительное число исследовательских работ, опубликованных в последние годы, указывают на устойчивые корреляции между дефицитом витамина Д и аффективными расстройствами. Так, были получены данные корреляции депрессивных расстройств с дефицитом витамина Д [115]. В некоторых исследованиях было продемонстрировано уменьшение выраженности симптомов депрессии на фоне приема препаратов витамина Д [60, 212]. Также [75] была продемонстрирована ассоциация между дефицитом витамина Д и нарушениями толерантности к глюкозе. Значимым для понимания патофизиологических механизмов является исследование пациентов, страдающих генерализованным тревожным расстройством (ГТР). Группа ученых [90] назначила пациентам с ГТР прием гидроксивитамина Д и сравнила их состояние согласно валидизированным опросникам с группой пациентов с ГТР, не принимавших витамин Д. У пациентов, принимавших витамин Д, наблюдалось как существенное клиническое улучшение, так и повышение уровня серотонина в крови. В другом исследовании недостаточность и дефицит витамина Д были ассоциированы с повышенным уровнем тревоги и депрессии среди пациентов с фибромиалгией [53]. В одной исследовательской работе в фокусе изучения оказалась оценка личностного профиля, и было продемонстрировано, что лица с более высоким уровнем гидроксивитамина Д обладают более высоким уровнем экстраверсии.

Также накоплен значительный объем данных, указывающих на взаимосвязь между аффективными расстройствами и нарушением метаболизма фолатов, маркером которого является гипергомоцистеинемия. В 2007г . была выдвинута гипотеза, о взаимосвязи гипергомоцистеинемии и депрессии [92]. В 2012 г. были опубликованы данные, указывающие на то что лица с более высоким уровнем гомоцистеина имели более высокий риск депрессии, при этом пациенты с высоким гомоцистеином, принимавшие аспирин, имели более низкий риск депрессии по сравнению с лицами, не принимавшими аспирин [50]. В 2013г. были опубликованы данные крупного популяционного исследования, продемонстрировавшего, что лица с повышенным уровнем гомоцистеина имели

более высокие риски развития большого депрессивного эпизода, в особенности высоким был риск рецидивирующего депрессивного расстройства среди мужчин [154]. В 2019 г. группа индийских ученых опубликовала результаты популяционного исследования, показывающего, что лица с гипергомоцистеинемией имеют более высокие риски как депрессии, так и генерализованного тревожного расстройства [186]. Таким образом, данные этих исследований позволяют предположить, что психогенные и метаболические факторы могут быть тесно взаимосвязаны в патогенезе нейровестибулярных нарушений, но сопоставления метаболического профиля и комплексной оценки показателей аффективной сферы среди пациентов с поражением вестибулярного анализатора не проводилось.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Пациенты, включаемые в исследование, были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, имеющие диагноз «Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение», который был установлен по результатам клинического исследования в соответствии с критериями общества Барани. Ниже приведена цитата: **«Каналолитиаз заднего канала:** А. Повторные приступы позиционного головокружения, вызванные во время того, как тело находится в положении «лежа» или поворотом в положении «лежа на спине». В. Длительность приступа меньше 1 мин. С. Позиционный нистагм появляется после латентного периода в одну или несколько секунд при проведении позиционных маневров. Нистагм представлен комбинацией торсионного, бьющего в верхнее поле глаза и направленного к нижележащему уху, в сочетании с вертикальным, бьющим вверх в сторону лба, обычно с длительностью меньше 1 мин. D. Исключена другая причина данного состояния. **Каналолитиаз горизонтального канала:** А. Повторяющиеся приступы головокружения, провоцируемые в положении лежа или поворотом в положении лежа на спине. В. Продолжительность приступа < 1 мин. С. Позиционный нистагм возникает после короткой задержки или без задержки при ролл-тесте, горизонтальный, бьющий к нижележащему уху при вращении головы в обе стороны (нистагм с изменяемым геотропным направлением) и длительностью < 1 мин. D. Исключена другая причина данного состояния.» [36, 215]. Вторую группу составили пациенты с наиболее часто встречающимся центральным вестибулярным синдромом: вестибулярная мигрень. Диагноз вестибулярной мигрени был установлен в соответствии с критериями МКГБ-3 (2018г), ниже приведена цитата: «Достоверная вестибулярная мигрень: А. Пять или более эпизодов, удовлетворяющих критериям С и D. В. Наличие у пациента мигрени без ауры или мигрени с аурой в настоящее время или в анамнезе. С. Вестибулярные симптомы

умеренной или выраженной интенсивности, длящиеся от 5 мин. до 72 ч. D. Как минимум 50% приступов сопровождаются по крайней мере одним из трех следующих мигренозных симптомов: 1) головная боль, имеющая не менее двух из следующих характеристик: а) односторонняя локализация; б) пульсирующий характер; в) умеренная или выраженная интенсивность; г) усиление при обычной физической нагрузке; 2) фото и/или фонофобия; 3) зрительная аура. Е. Исключены иные состояния, способные вызвать эти симптомы. Вероятная вестибулярная мигрень: А. По крайней мере пять эпизодов вестибулярных симптомов умеренной или выраженной интенсивности, длительностью от 5 мин. до 72 ч. В. Соответствие только одному из критериев В и D для вестибулярной мигрени (мигрень в анамнезе или мигренозные симптомы в момент приступа). С. Другие причины исключены.» [202].

У пациентов с ДППГ, оценивалось наличие рецидивирования. У пациентов с ДППГ, и у пациентов с центральными вестибулярными нарушениями (вестибулярная мигрень) оценивалось наличие персистирующего постурального перцептивного головокружения (ПППГ). Диагноз ПППГ устанавливался в соответствии с международными критериями вестибулярного общества Барани 2017 г. [3, 193]. Ниже приведены критерии рекрутирования пациентов в собственное исследование (Рисунок 1) [8,9,10].



Рисунок 1– Критерии рекрутирования пациентов в исследование

Вошедшие в исследование пациенты в соответствии с Хельсинской декларацией подписали добровольное информированное согласие. Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) было одобрено проведение диссертационного

исследования. Заседание прошло 04.12.2019, номер выписки 16-19. Набор пациентов осуществлялся среди пациентов, получавших стационарное лечение в клинике Нервных болезней и нейрохирургии Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова в первом, втором и третьем неврологическом отделениях, пациентов, находившихся на амбулаторном лечении в консультативно-диагностическом центре этой клиники, а также пациентов, получавших амбулаторное лечение в ООО НУЗ КДЦ «Поликлиника на Полянке».

Для сравнения по ключевому метаболическому показателю (уровню 25-гидроксивитамина Д в плазме крови) была сформирована группа контроля здоровых лиц. Контрольная группа была сформирована ретроспективным способом (исследование и отбор амбулаторных карт). Лица, включенные в группу контроля, сопоставимы по полу и возрасту с исследуемой группой, не имели заболеваний, входящих в критерии невключения, а также не имели анамнестических данных, свидетельствующих о поражении вестибулярного анализатора (не обращались за медицинской помощью в связи с головокружением и неустойчивостью). Все пациенты, вошедшие в группу контроля, были осмотрены эндокринологом и не имели задокументированного диагноза остеопороз.

Исходные группы ДППГ и вестибулярной мигрени были несопоставимы по возрасту. Для адекватной статистической обработки полученных данных был использован метод «match-sampling»: из группы ДППГ (более многочисленной), были отобраны 30 пациентов, сопоставимых с группой вестибулярной мигрени по полу и возрасту. После этого, группы были сопоставлены между собой по ряду психоэмоциональных и лабораторных показателей.

2.2 Клиническое обследование

Клиническое обследование включало сбор жалоб и сведений анамнеза, рутинный неврологический осмотр, расширенное нейровестибулярное

обследование. Нейровестибулярное обследование включало: оценку спонтанного и взор-индуцированного нистагма в восьми отведениях, оценку плавности слежения, проба Хальмаги (Head impulse test - оценка вестибулоокулярного рефлекса), тест интенсивного встряхивания головы (Shaking-тест), проба Дикс-Холлпайка в двух позициях (выявление отолитиаза заднего полукружного канала) и проба Маклюра-Пагнини в двух позициях (выявление отолитиаза горизонтального канала), тест Фукуда (проба Унтербергера), тест выявления саккад. При выявлении положительных позиционных проб (проба Дикс-Холлпайка и Маклюра-Пагнини) пациентам устанавливался диагноз ДППГ. Ниже приведено описание позиционных проб.

Проводя пробу Дикса-Холлпайка, голову пациента (его глаза должны быть открыты) поворачивают в бок на сорок пять градусов, после чего врач, фиксируя голову в этом положении должен стремительно опустить корпус пациента таким образом, что его голова находится на тридцать градусов ниже кушетки. Положительной данная проба считается, если появляется ротаторный нистагм спустя короткий латентный период [29,30,39,40].

При проведении пробы Маклюра-Пагнини пациента укладывают таким образом, чтобы головной конец постели был приподнят на тридцать градусов. Затем голову пациента поворачивают на девяносто градусов, удерживая в этом положении голову, по крайней мере, в течение 30 секунд, затем повторяют с другой стороны. Проба будет считаться положительной при появлении нистагма (геотропного при каналолитиазе и апогеотропного при купулолитиазе канала) [29,30,38,].

Всем пациентам, имеющим жалобы на несистемное головокружение, проводилась количественная оценка вибрационной чувствительности с помощью камертона со стандартной частотой 128 Гц и ортостатическая проба с целью исключения клинически значимого полиневритического синдрома.

Тяжесть головокружения оценивалась с помощью Шкалы оценки тяжести головокружения (ШКГ) – Dizziness Handicapp Inventory (DHI). Опросник состоит из 25 вопросов: ответ «да» оценивается в 4 балла, нет – 0 баллов, «иногда» – 2

балла. Общий балл по ШКГ может составлять от 0 до 100 баллов. При суммарном уровне менее 30 баллов по шкале головокружение считается легким, при сумме от 30 до 60 – умеренным, при суммарном балле более 60 – выраженным [19].

2.3 Лабораторная диагностика

Всем пациентам в двух группах исследования и группе контроля было проведено исследование 25-гидроксивитамина Д в сыворотке крови стандартным методом иммуноферментного анализа. Используемые единицы измерения – нг/мл. Результаты исследования интерпретировались в соответствии с рекомендациями международного эндокринологического общества от 2011г: ≥ 20 и < 30 нг/мл – считается недостаточностью, < 20 нг/мл – считается дефицитом. В соответствии с интерпретацией, принятой Российским обществом эндокринологов, < 10 нг/мл является выраженным дефицитом [40, 41].

Пациентам, рекрутированным в стационаре, в группах исследования был проведен общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ на автоматическом гематологическом анализаторе. По результатам клинического анализа крови проводился расчет NLR (Neutrophil lymphocyte ratio) – нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (является биомаркером воспаления).

В качестве дополнительного фактора, исследуемого у части пациентов (случайная выборка), использовался гомоцистеин. Этот биомаркер был выбран нами в качестве интегративного показателя эндотелиальной дисфункции, доступного в широкой клинической практике. Повышенный уровень гомоцистеина является фактором, повреждающим эндотелий, и ассоциирован с ускоренным развитием атеросклероза и повышенным риском тромбозов. Анализ этого фактора в гепаринизированной плазме крови проводился методом иммуноферментного анализа (ELISA), единицы измерения – мкмоль/л. Гипергомоцистеинемией считались показатели 13,5 мкмоль/л, риск

тромботических осложнений наблюдается уже при уровне свыше 10 мкмоль/л [42].

Забор образцов крови, преаналитическая подготовка и лабораторные исследования проводились в лабораториях, имеющих лицензию на проведение подобных исследований: ИНВИТРО, HELIX, Гемотест, Лаборатория.ру, лаборатория клиники Нервных болезней и нейрохирургии им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова, лаборатория ДКЦ № 1 ДЗМ.

2.4 Эмоционально-поведенческие шкалы [24,44]:

При работе с литературными источниками была получена информация, свидетельствующая о потенциальной взаимосвязи тревоги и депрессии с метаболическими нарушениями (прежде всего, дефицитом 25-ОН-витамина Д). В данной диссертационной работе было принято решение о проведении количественной оценки состояния пациентов по эмоционально-поведенческим шкалам, с целью дальнейшего проведения корреляционного анализа показателей шкал с метаболическими показателями. Ниже приведено описание этих шкал.

Шкала депрессии Бека – является способом выявления и количественной оценки депрессивных нарушений. Шкала состоит из 21 вопроса. Пациент может набрать от 0 до 63 баллов (каждый вопрос оценивается от 0 до 3 баллов). Суммарный балл менее 9 говорит об отсутствии депрессивной симптоматики, уровень от 10 до 18 – о легкой депрессии, от 19 до 29 – об умеренно тяжелой депрессии, от 30 и выше – о тяжелой клинической депрессии.

Шкала тревоги Спилбергера-Ханина состоит из двух блоков: ситуативной и личностной тревожности. Балл менее 30 свидетельствует о низком уровне тревожности, от 31 до 44 – об умеренном уровне. Балл свыше 45 является маркером выраженной тревожности. Шкала алекситимии tas-26. Этот тест отражает способность пациента адекватно осознавать и вербализировать свои

жалобы. О наличии алекситимии можно говорить при суммарном балле 74 и выше.

2.5 Инструментальная диагностика

Всем пациентам перед включением в исследование проводилось инструментальное обследование, направленное на исключение патологических состояний, входящих в список критериев невключения. У всех пациентов с центральными нарушениями вестибулярного анализатора имеются результаты нейровизуализации: МРТ-исследование головного мозга, проведенное на томографе с разрешающей способностью не менее 1,5 Тесла, в следующем объеме стандартных режимов: T1, T2, FLAIR и DWI, либо проведено МСКТ-исследование головного мозга. Всем пациентам с факторами риска цереброваскулярной патологии было проведено дуплексное исследование брахиоцефальных артерий. В нескольких случаях при сомнительном диагнозе была проведена видеонистагмография. Пациенты с подозрением на гидроцефалию имели заключение тональной аудиометрии.

2.6 Коррекция метаболических нарушений и другие лечебные мероприятия

При выявлении недостаточности или дефицита витамина Д его коррекция проводилась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [41]. При выявлении значений менее 20 нг/мл (дефицит) пациентам назначался масляный раствор холекальциферола (препараты «Аквадетрим» или «Вигантол») в дозировке 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель, либо 5000-7000 МЕ каждый день в течение 8 недель. При выявлении уровня от 20 до 30 нг/мл (недостаточность), длительность курса составляла 4 недели.

Уровень гомоцистеина свыше 13,5 мкмоль/л интерпретировался как повышенный (гипергомоцистеинемия) [42]. Таким пациентам назначалась следующая схема коррекции: комбинированный препарат, содержащий фолиевую кислоту, витамины В6 и В12 (ангиовит), в дозировке 1 таблетка 2 раза в день в течение месяца. В состав препарата входят: фолиевая кислота (витамин В9) — 4 мг; пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) — 5 мг; цианокобаламин (витамин В12) — 6 мкг. Такие курсы было рекомендовано повторять раз в три месяца. Лицам с пограничными значениями гомоцистеина (от 10 до 13,5 мкмоль/л) предлагался дополнительный прием фолиевой кислоты по 1 мг дважды в неделю.

Пациентам с ДППГ проводились стандартные репозиционные маневры в зависимости от пораженного канала: маневр Эпли либо маневр Семонта для заднего полукружного канала. Для горизонтального канала использовался маневр Лемперта либо маневр Гуфони. При рецидивирующем течении ДППГ пациентам предоставлялась гимнастика Брандта-Дароффа с инструкциями для ее выполнения. Так как протоколы вестибулярной мигрени детально не разработаны, то использовались препараты и комбинации препаратов, зарекомендовавших себя в терапии других форм мигрени (антиконвульсанты-топирамат; антидепрессанты – венлафаксин, amitриптилин; комбинация идебенона с циннаризином).

2.7 Статистическая обработка данных

Накопление и первичный анализ данных производился с помощью Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью Statistica (StatsoftInc), версия 10.0. ROC-анализ был проведен с помощью программы Stattech.

Для категориальных и порядковых переменных были рассчитаны показатели доли и частоты (%), графически данные представлены в виде круговых диаграмм. Оценка нормальности распределения показателей проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка (уровень $p = 0,05$), а также с

помощью построения и визуальной оценки гистограмм распределения. Для количественных показателей с нормальным распределением описательная статистика представлена как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). В случае распределения показателей отличного от нормального использовалась медиана (Me) и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Графически данные были представлены в виде диаграмм «box-plot» («ящик с усами»).

Для сравнения количественных показателей между двумя группами использовался критерий Стьюдента (при нормальном распределении показателя) либо непараметрический критерий Манна-Уитни (если распределение было отлично от нормального). Качественные показатели сравнивались с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Т.к. исходные группы пациентов с ДППГ и вестибулярной мигренью были несопоставимы по возрасту, перед сравнительным анализом показателей в группах с ДППГ и вестибулярной мигренью был проведен «match-sampling». Для оценки взаимосвязи количественных показателей внутри одной группы были использованы методы корреляционного анализа (критерий Спирмена). Для определения силы корреляционной связи использовалась шкала Чеддока, где теснота $r=0,1-0,3$ – слабая, $r=0,3-0,5$ – умеренная, $r=0,5-0,7$ – заметная, $r=0,7-0,9$ – высокая.

Для оценки динамики состояния пациентов после терапии использовались статистические методы для связанных выборок: критерий Вилкоксона и критерий знаков для количественного показателя ШОГ (DHI). Для оценки предсказательной способности исследуемых показателей на развитие рецидивирования головокружения и наличие ПППГ был использован метод ROC-анализа с построением ROC - кривых и сравнением площадей (AUC–Area Under Curve) под ROC-кривыми.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 87 пациентов, разделенных на две группы. В первую группу вошли пациенты с ДППГ. Во вторую группу вошли пациенты с центральным вестибулярным синдромом (вестибулярной мигренью).

3.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с ДППГ

Группу с ДППГ составили 53 пациентов. У 48 из них (90,57%) оно носило идиопатический характер. У 5 пациентов (9,43 %) – симптоматический: «у двух пациентов ДППГ носило посттравматический характер (развитие заболевания произошло в течение месяца после перенесенной ЗЧМТ – сотрясения головного мозга), у двух возникло после перенесенного вестибулярного нейронита на стороне поражения, у одной пациентки – на фоне гидропса ипсилатерального лабиринта, подтвержденного результатами электрокохлеографии» [8]. Среди пациентов преобладали женщины – 40 (75,5%), количество мужчин составило 13 человек (24,5 %). У 51% (27) пациентов ДППГ носило рецидивирующий характер. У 28,3% (n=15) пациентов выявлены признаки персистирующего постурального перцептивного головокружения (ПППГ). Возраст пациентов в группе варьирует от 27 до 80 лет, средний возраст составил $60 \pm 12,63$. Распределение отлично от нормального (см. Рисунок 2), медиана 62 года, верхний и нижний квартили 68 и 55 соответственно, коэффициент вариации – 21. Из них лица молодого возраста составили 7,5% (n=4), среднего возраста – 51% (n=27), пожилого – 30,2% (n=16), старческого возраста – 11,3% (n=6).

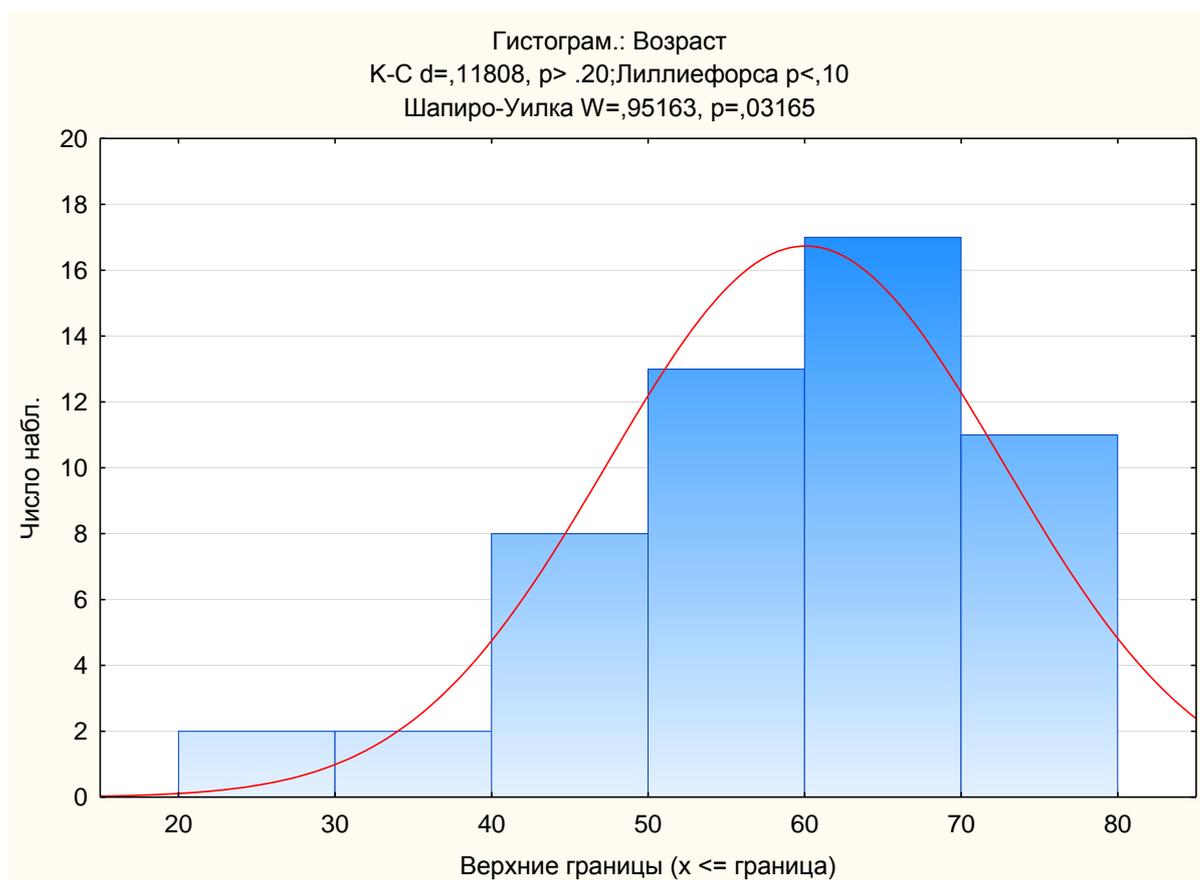


Рисунок 2 – Распределение возраста пациентов с ДППГ

Среди пациентов преобладало поражение заднего полукружного канала, что соответствует данным проведенных исследовательских работ. У 22,64% пациентов были выявлены, так называемые, атипичные формы [27] каналолитиаза: у 5,64% (3 пациента) наблюдалось поражение горизонтального канала, у 17% (9 пациентов) наблюдалось сочетанное поражение двух и более каналов. Полученные данные объединены в Таблица 2.

Необходимо отметить, что у 7 пациентов (13,2%) наблюдалось сочетание ДППГ с поражением вестибулярного анализатора центрального генеза: у 4 пациентов была зафиксирована вестибулярная мигрень, у 1 пациентки – аномалия Арнольда-Киари I типа (подтвержденная по МРТ), у 1 пациентки было выявлена артерио-венозная мальформация червя мозжечка (подтвержденная по данным КТ головного мозга), у 1 пациентки последствия стволового энцефалита (диагноз был установлен в Университетской клинической больнице № 3 Сеченовского университета). 25 пациентов (47,2% выборки ДППГ) до рекрутирования в

исследование обращались к врачам в связи с головокружением, но диагноз ДППГ установлен не был, из них подавляющее большинство (n=12, 48%) наблюдались с диагнозом хронической ишемии головного мозга, у 12% эпизод ДППГ был интерпретирован как транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне, 12% имели диагноз психогенного головокружения, 8% - цервикогенного головокружения, у 8% приступ головокружения ошибочно интерпретировался как мигрень-ассоциированное головокружение, 4% - как последствия стволового энцефалита, у 4% - как проявление хронической полиневропатии, у 4% как проявление диагностированной аномалии Арнольда-Киари.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в группе ДППГ

	Общая выборка n=53	Типичные формы ДППГ (поражение ПЗПК или ЛЗПК) n=41	Атипичные формы (поражение горизонтального канала, либо поражение трех и более каналов) n=12
Средний возраст	60 ±12, 63	61,6 ±11, 9	54,6 ±14
Пол	М 24,5% Ж 75,5% М:Ж 13:40	М 29,3% Ж 70,7% М:Ж 12:41	М 8,3% Ж 91,7% М:Ж 1:12
% рецидивирующего течения	51% (27)	51,2% (21)	50% (6)
Наличие ПППГ	28,3% (15)	29,2,6% (12)	25% (3)

3.2 Анализ метаболических факторов в группе пациентов с ДППГ

Показатель гидросивитамина Д варьировал в следующих пределах: от 5,2 до 42 нг/мл. Средний уровень – с $19,5 \pm 9,07$ нг/мл (соответствует дефициту). Распределение показателя в группе отлично от нормального, что продемонстрировано на графике (Рисунок 3). Медианное значение составило 17 нг/мл, что соответствует дефициту, верхний и нижний квартили составляют 24,8 и 13 соответственно, коэффициент вариации – 46,43.

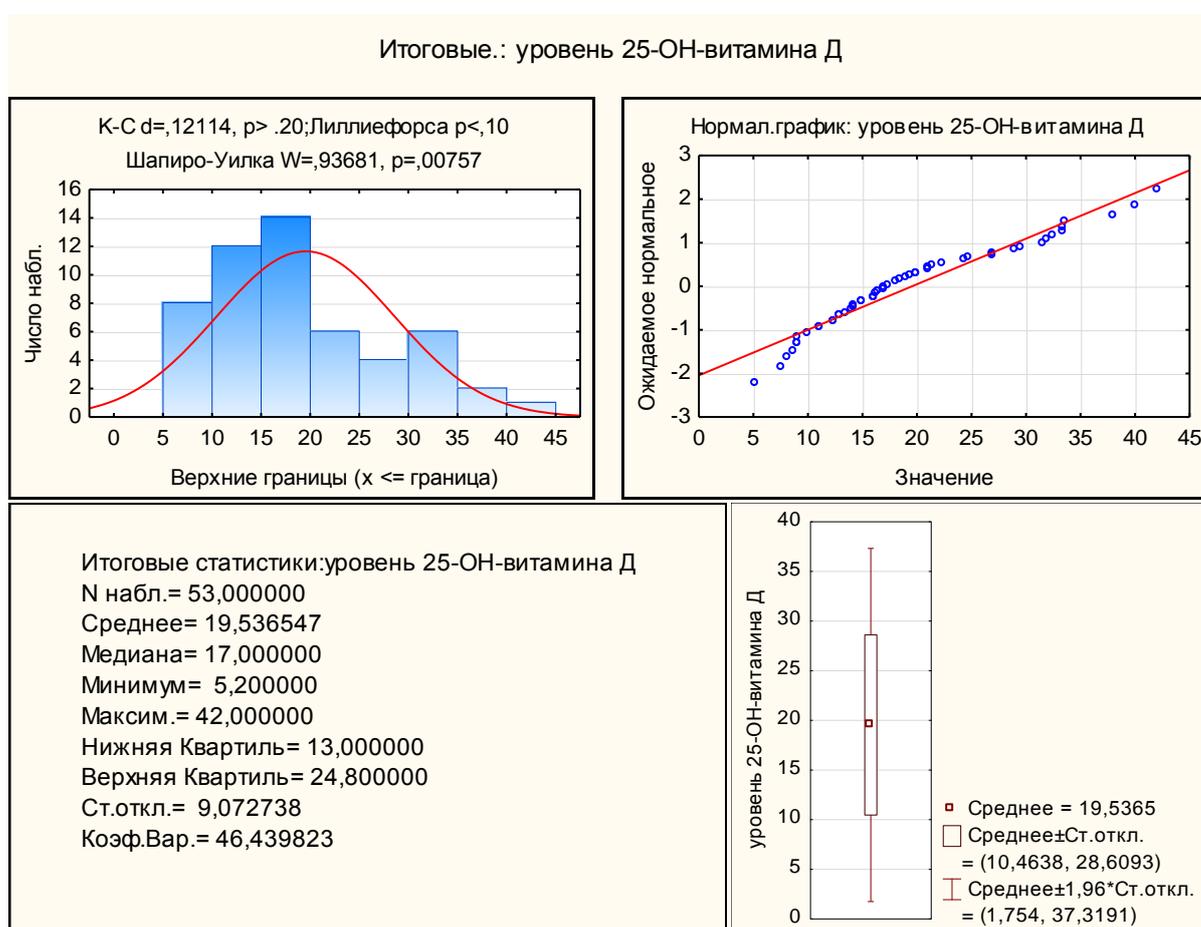


Рисунок 3 – Уровень 25-ОН-витамина Д (нг/мл)

У 32 пациентов (60,4%) выявленный уровень гидросивитамина Д оказался менее 20 нг/мл, что соответствует дефициту. У 19% (9 пациентов) 25-ОН-витамина Д соответствовал нормальным значениям, у 22,6% уровень 25-ОН-

витамина Д соответствовал недостаточности [8]. Эти данные графически представлены на Рисунке 4.

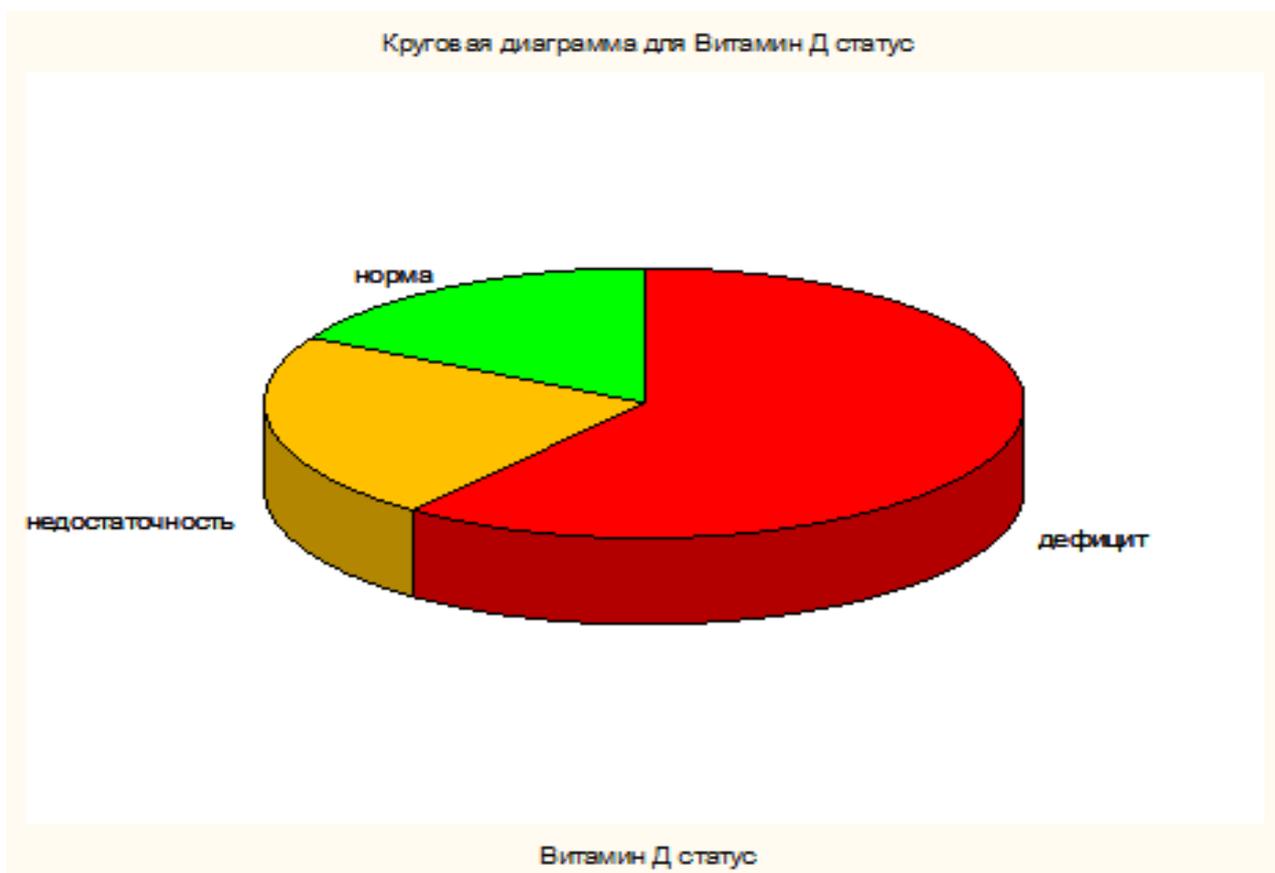


Рисунок 4—Распределение статуса витамина Д (норма/недостаточность/дефицит) среди пациентов с ДППГ (проценты %)

Также у части пациентов был проведен анализ уровня гомоцистеина сыворотки крови (Рисунок 5). Распределение гомоцистеина оказалось нормальным (что оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка). Уровень гомоцистеина варьирует среди пациентов от 4,8 до 20,41, средний уровень $11,2 \pm 3,83$, что соответствует референсным значениям, однако, по данным литературы уровень гомоцистеина свыше 10 мкмоль/л уже ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений. Необходимо отметить, что среди пациентов, у кого исследовался гомоцистеин, 22,2% имели уровень, превышающий референсные значения, еще 27,8% имели пограничный уровень гомоцистеина (более 10 мкмоль/л, но менее 13,5).

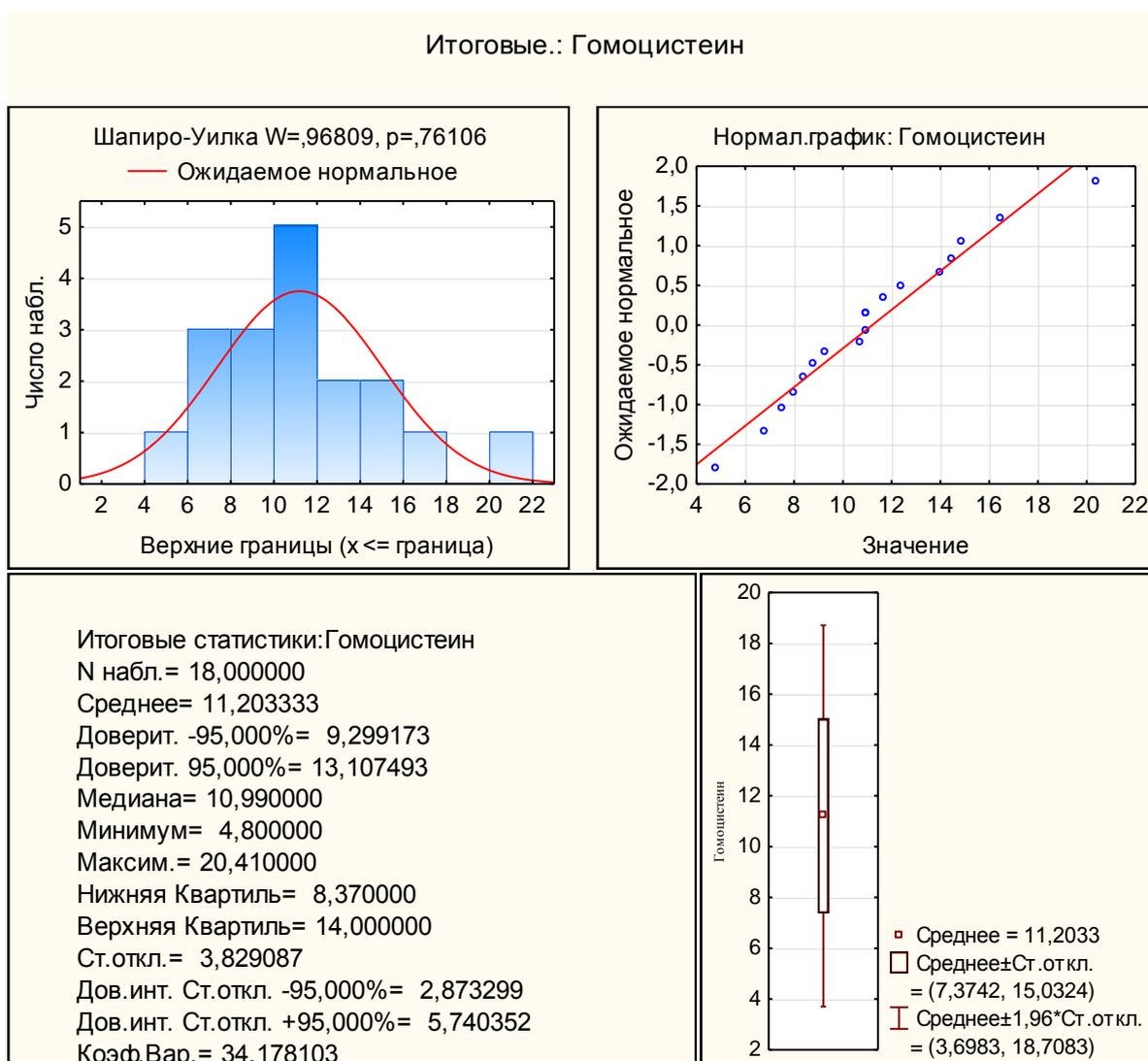


Рисунок 5—Распределение гомоцистеина среди пациентов с ДППГ (мкмоль/л)

Показатель нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения варьировал от 0,65 до 3,89 (распределение отлично от нормального по критерию Шапиро-Уилка). Среднее значение $1,94 \pm 1,045$ (Ме 1,68 [1,1; 2,71]), что соответствует референсным значениям и не свидетельствует в пользу воспалительного ответа. Эти результаты систематизированы в Таблица 3.

Таблица 3 – Описательная статистика лабораторных показателей в группе ДППГ

Показатели	М ±SD/Ме	95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	p (Шапиро-Уилка)	min	max
95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	17	13– 24,8	0,0076	5,2	42
гомоцистеин, М ± SD	11,2 ±3,83	9,3– 13,1	0,76	4,8	20,41
NLR, Ме	1,68	1,1– 2,71	0,0135	0,65	3,89

Т.к. распределение показателя отлично от нормального, корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена. Была выявлена отрицательная корреляция между возрастом и уровнем 25-ОН-витамина Д (Рисунок 6). Критерий Спирмена составил -0,525579, уровень p - 0,000053 (уровень более 0,5 по шкале Чеддока свидетельствует о заметной силе связи).

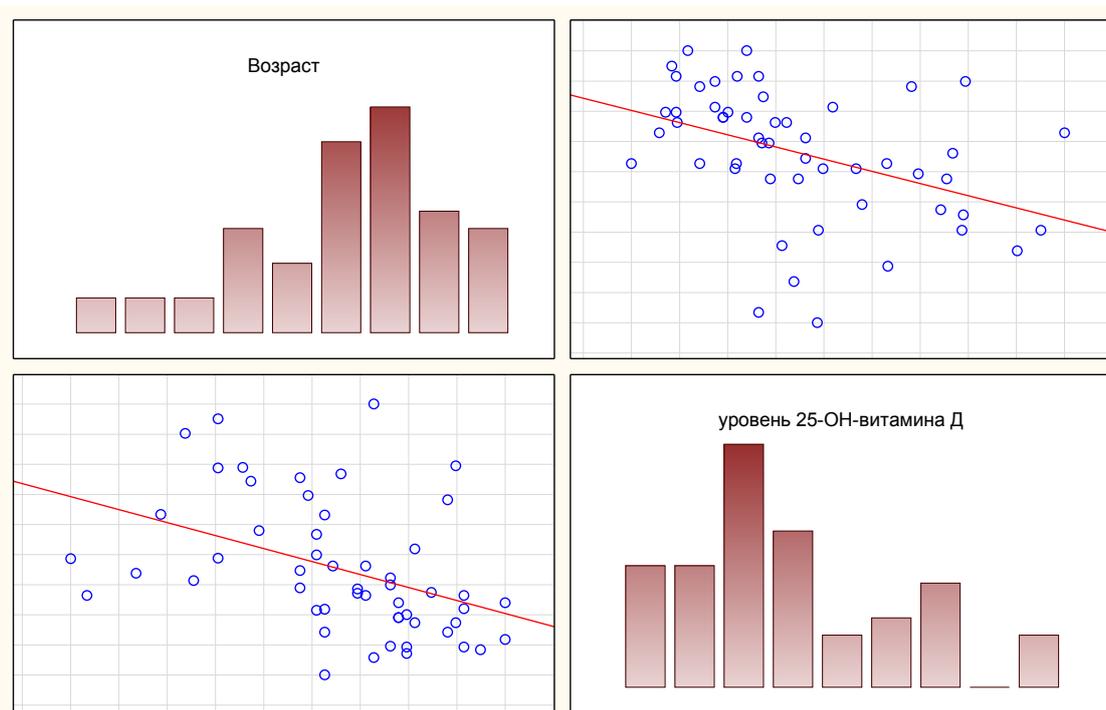


Рисунок 6– Корреляция уровень 25-ОН-витамин Д/возраст в группе с ДППГ

Зависимость показателя гидроксивитамина Д от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{25\text{-ОН-витамин Д}} = -0,299 \times X_{\text{Возраст}} + 37,519$.

При увеличении показателя возраста на один год мы ожидаем уменьшения уровня гидроксивитамина Д на 0,299 (Рисунок 7).

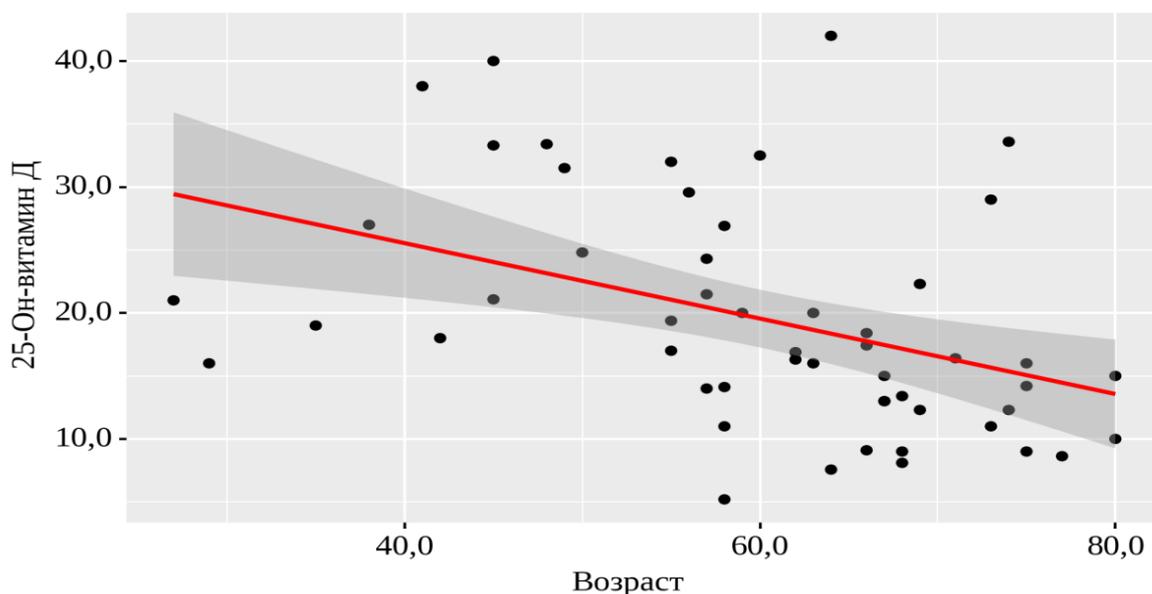


Рисунок 7— Регрессионная модель взаимосвязи между возрастом и уровнем 25-ОН-витамина Д

Т.к. распределение показателя отлично от нормального, корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена. Была выявлена прямая корреляция между возрастом и уровнем гомоцистеина в сыворотке крови (критерий Спирмена 0,588114, p – уровень 0,01 что, по шкале Чеддока свидетельствует об умеренной силе связи) [8]. Также была «выявлена обратная связь между уровнем 25-ОН-витамина Д и гомоцистеином. Уровень критерия Спирмена составил -0,47058 (уровень p – 0,048), что соответствует умеренной связи по шкале Чеддока» [8]. Данные представлены графически на Рисунок 8 и Рисунок 9.

С учетом того, что гомоцистеин является фактором эндотелиальной дисфункции его обратная корреляция с уровнем гидроксивитамина Д среди пациентов с ДППГ может свидетельствовать о влиянии вкладе недостатка этого витамина в развитие эндотелиальной дисфункции, по крайней мере, для пациентов с этой нозологией.

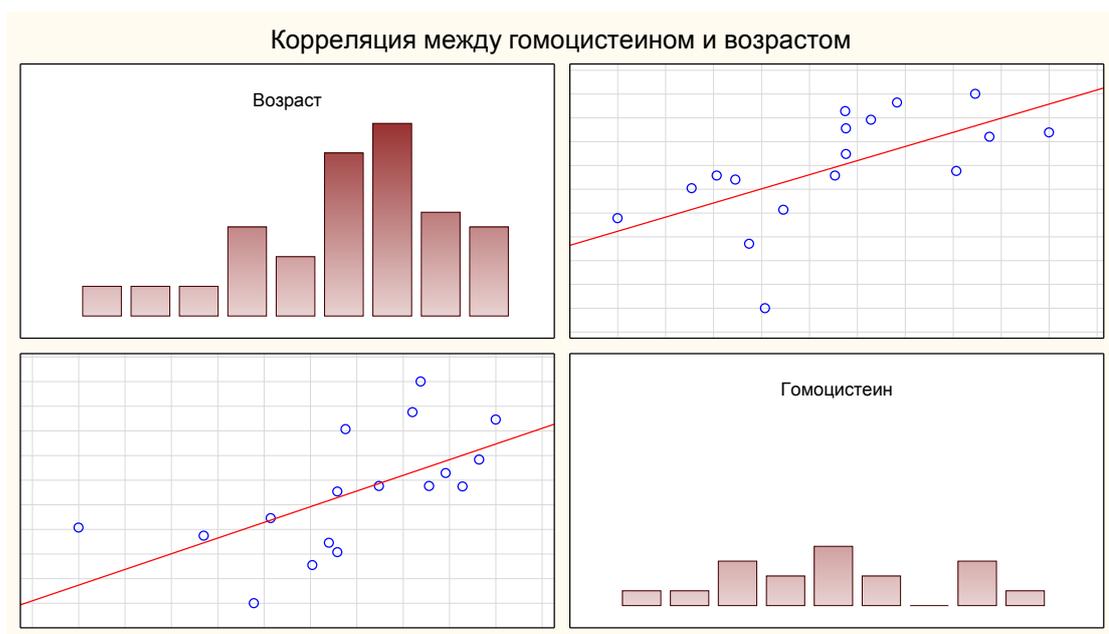


Рисунок 8 – Корреляция между гомоцистеином и возрастом

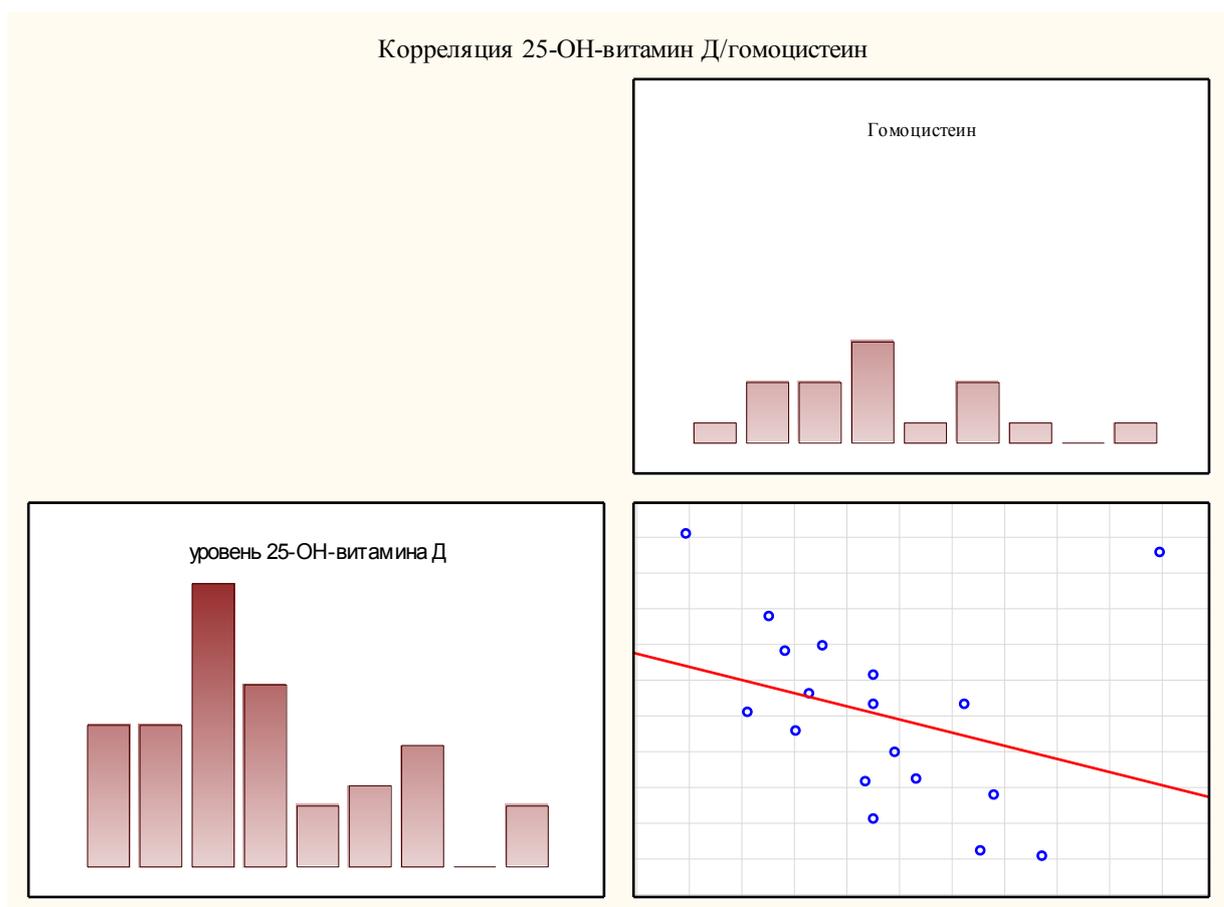


Рисунок 9 – Корреляция между 25-ОН-витамином Д и гомоцистеином

3.3 Результаты тестирования по психоэмоциональным шкалам в группе с ДППГ

Результаты исследования психоэмоциональных шкал объединены в Таблице 4. Средний уровень балла по шкале ШОГ составил 46 ± 24 , что соответствует умеренной тяжести головокружения. Медианное значение по шкале депрессии Бека составило 11 баллов, что соответствует субклинической депрессии. Средний балл ситуативной тревожности составил 42 ± 10 , что соответствует умеренной тревожности, показатель личностной тревожности несколько выше 47 ± 10 . Средний балл по шкале алекситимии tas-26 составил 66 ± 10 , что соответствует пограничным значениям.

Таблица 4– Описательная статистика показателей психоэмоциональных шкал

Показатели	М \pm SD/Me	95% ДИ/Q ₁ – Q ₃	min	max
ШОГ, М \pm SD	46 ± 24	39 – 53	4	88
Тест Бека, Me	11	7 – 14	0	26
Ситуативная тревожность, М \pm SD	42 ± 10	39 – 45	22	71
Личностная тревожность, М \pm SD	47 ± 10	44 – 50	28	67
tas-26, М \pm SD	66 ± 10	63 – 69	43	85

Были выявлены следующие статистически значимые корреляции: положительная корреляция заметной выраженности по шкале Чеддока между ситуативной и личностной тревожностью (показатель Спирмена 0,634842, $p=0,000004$). Также были выявлены положительная корреляция между тестом депрессии Бека и ситуативной тревожностью (показатель Спирмена 0,409887, $p=0,006339$), тестом депрессии Бека и личностной тревожностью (показатель Спирмена 0,472305, $p=0,001385$). Корреляций между психоэмоциональными показателями и лабораторными показателями выявлено не было (Рисунок 10).

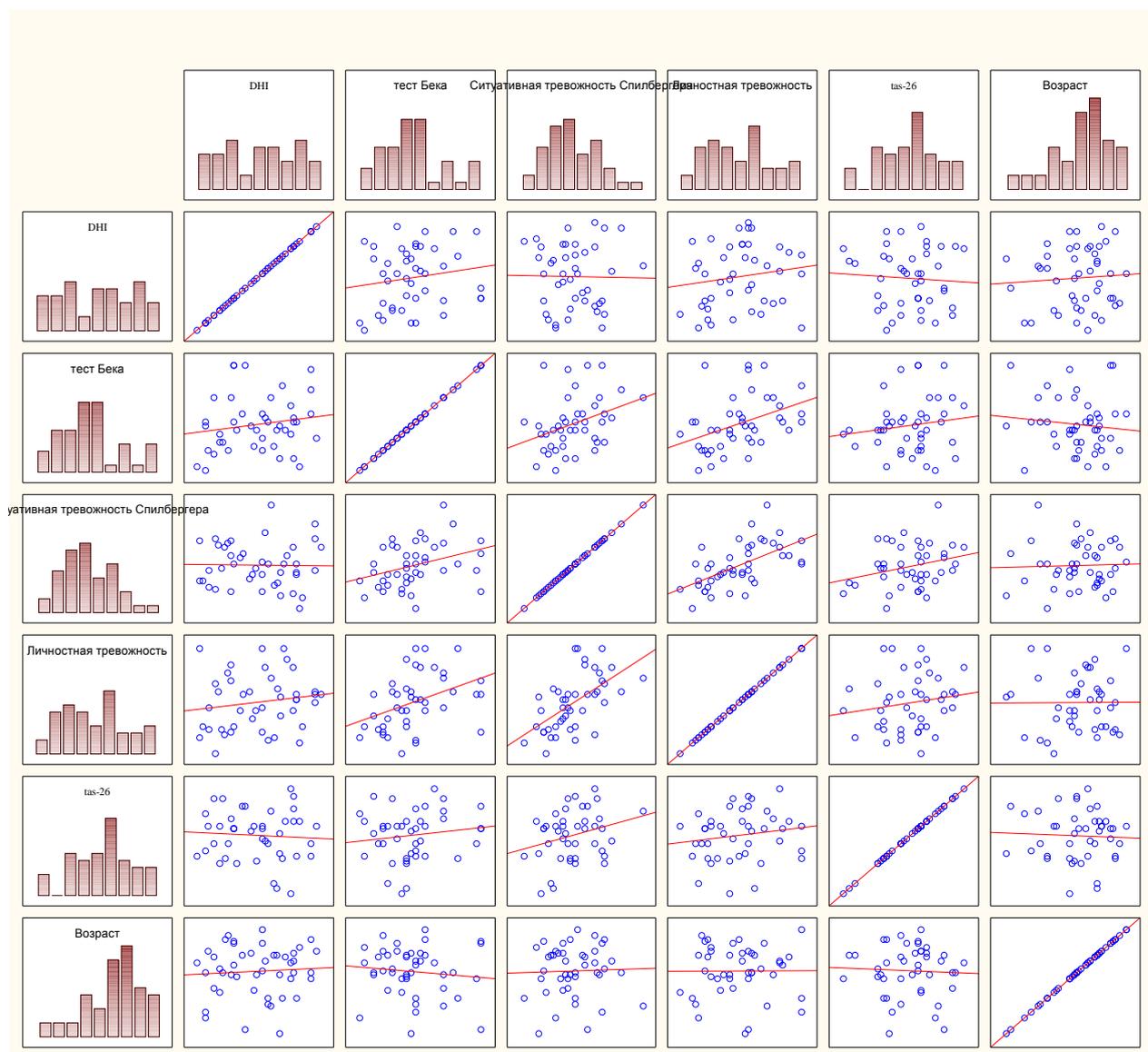


Рисунок 10 – Психоэмоциональные показатели в группе пациентов с ДППГ

Наблюдаемая зависимость показателя «тест Бека» от показателя «Личностная тревожность» описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{тест Бека}} = 0,261 \times X_{\text{Личностная тревожность}} - 0,67$. При увеличении показателя личностной тревожности на один балл следует ожидать увеличение балла по шкале депрессии Бека на 0,261 (Рисунок 11).

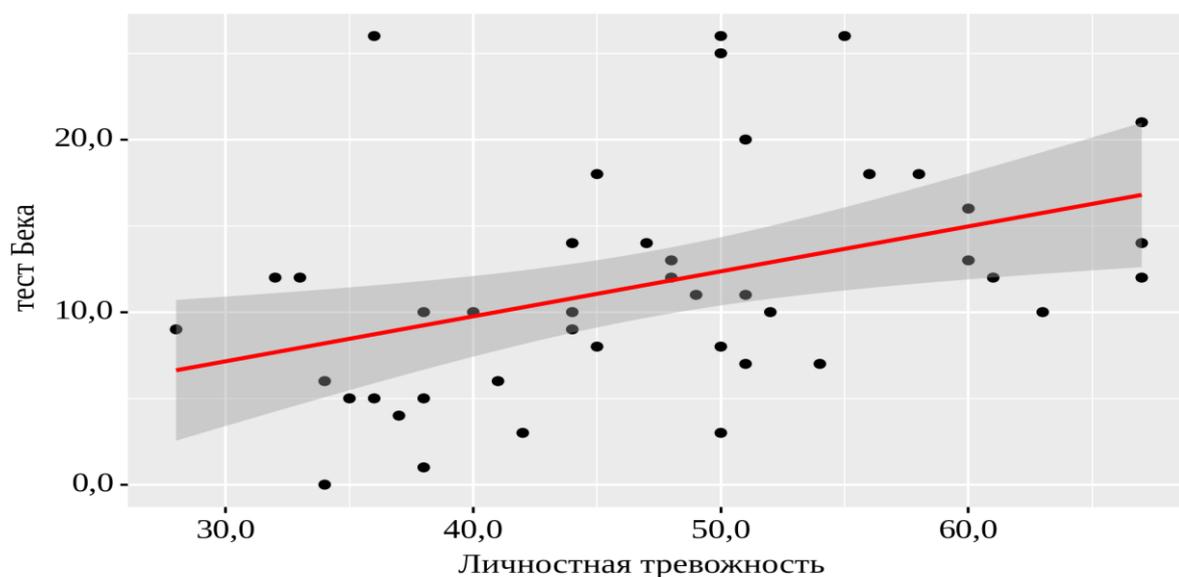


Рисунок 11—Регрессионная модель зависимости депрессии по шкале Бека от личностной тревожности

Наблюдаемая зависимость показателя ситуативной тревожности от личностной тревожности описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{Ситуативная тревожность}} = 0,594 \times X_{\text{Личностная тревожность}} + 14,468$. При увеличении показателя «Личностная тревожность» на 1 балл мы можем ожидать увеличение показателя «Ситуативная тревожность» на 0,594 (Рисунок 12).

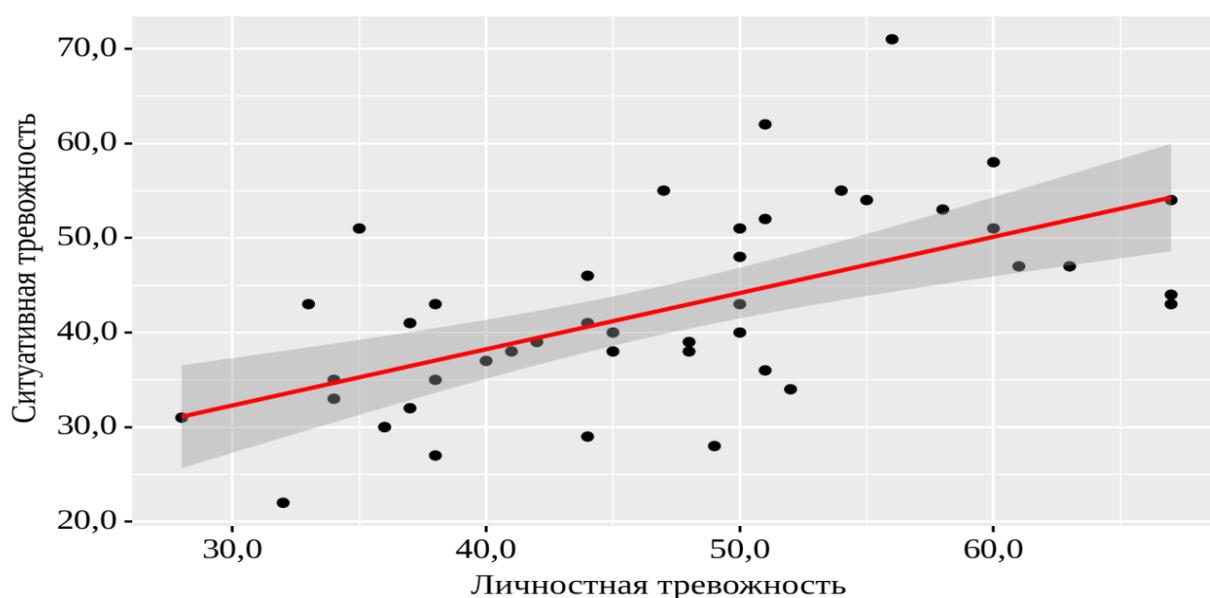


Рисунок 12—Регрессионная модель зависимости ситуативной тревожности от личностной

Таким образом, в нашей выборке в группе пациентов с ДППГ на уровень депрессии и ситуативной тревожности в большей степени влияет преморбидный фон (личностная тревожность), а не выраженность головокружения по шкале ШОГ.

3.4 Сравнение уровня 25-ОН-витамина Д между группой пациентов с ДППГ и группой контроля (здоровые добровольцы)

Группа контроля была сформирована из 25 здоровых добровольцев возрастом от 29 до 80 лет, не имеющих установленного диагноза «остеопороз» и не обращавшихся за медицинской помощью в связи с головокружением (по данным амбулаторных карт). Средний возраст группы контроля составил $56,8 \pm 10,8$. Соотношение мужчин к женщинам составило 6:19 (24 % и 76% соответственно). Группа контроля сопоставима по полу и возрасту с основной группой. Сопоставимость по возрасту оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни (p уровень – 0,124). Сопоставимость по полу оценивалась с помощью точного критерия Фишера (двустороннее $p=1,0$).

Показатель гидроксивитамина Д в группе контроля варьировал от 13,1 до 50,31 нг/мл. Среднее значение составило $27,15 \pm 10,12$ нг/мл (соответствует недостаточности). В связи с тем, что распределение оказалось отличным от нормального по критерию Шапиро-Уилка ($p=0,03679$), ниже приведены другие показатели: медиана равна 24,5 нг/мл, нижний и верхний квартили 20,38 нг/мл и 32,58 нг/мл, соответственно.

Сравнение с группой ДППГ проводилось с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Уровень гидроксивитамина Д оказался статистически значимо ниже в группе с ДППГ ($p=0,00124$), что представлено на Рисунок 13.

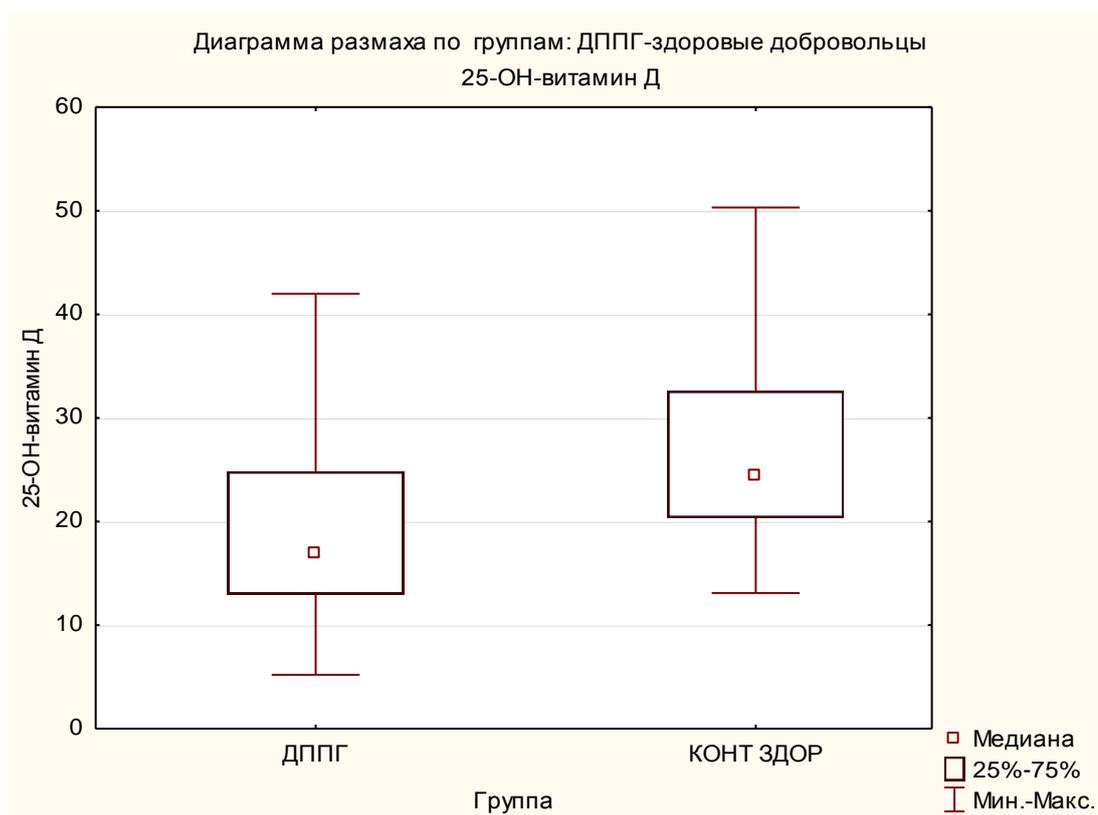


Рисунок 13—Сравнение уровня 25-ОН-витамина Д между пациентами с ДППГ и здоровыми добровольцами (единицы измерения – нг/мл)

3.5 Сравнительный анализ показателей 25-ОН-витамина Д и балла по ШОГ в зависимости от рецидивирования

В зависимости от рецидивирования пациенты с ДППГ были разделены на две подгруппы. У 51% (27) пациентов отмечалось рецидивирование в течение года. У 9 (17%) пациентов рецидивы были частыми (4 и более эпизода ДППГ в течение года). При этом 18,7% пациентов при рекрутировании в исследование уже имели рецидивирующее течение ДППГ (не первый приступ ДППГ на момент обследования и включения в диссертационное исследование, предыдущие эпизоды ДППГ подтверждаются данными медицинской документации). Необходимо отметить, чтобы пациенты с рецидивированием и без него были сопоставимы по возрасту: сравнения возраста производилось с помощью непараметрического критерия U-Манна-Уитни, двустороннее точное p составило 0,316627.

При сравнении показателя «ШОГ (DHI)» в зависимости от рецидивирования, уровень ШОГ (DHI) был статистически значимо выше среди пациентов с рецидивирующим течением ДППГ ($p = 0,002$). Используемый метод: t-критерий Стьюдента (ввиду нормального распределения показателя). Эти данные отражены в Таблица 5 и Рисунок 14.

Таблица 5 – Анализ показателя «ШОГ (DHI)» в зависимости от показателя рецидивирования

Показатель	Категории	DHI			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Рецидив	нерецидив	36 ± 23	25 – 46	22	0,002
	рецидив	56 ± 20	48 – 65	24	

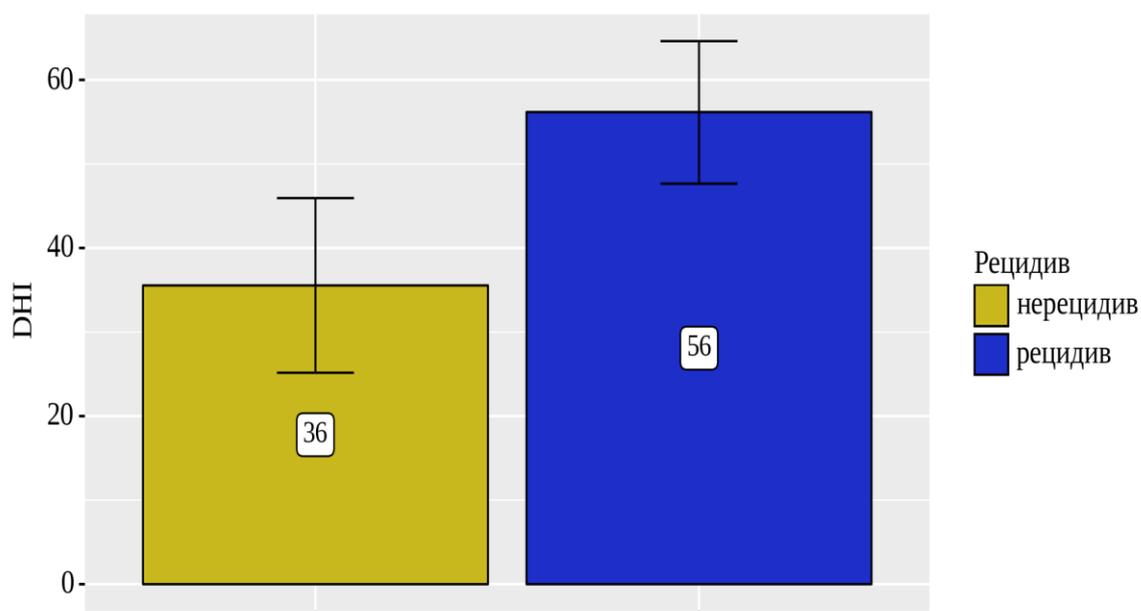


Рисунок 14 – Сравнение показателя ШОГ (DHI) в зависимости от рецидивирования в группе пациентов с ДППГ

Среди пациентов с недостаточностью и дефицитом 25-ОН-витамина Д ($n=44$), лишь у 40,9% ($n=18$) течение ДППГ носило нерецидивирующий характер, рецидивирование наблюдалось у 59,1%, что выше, чем в общей выборке пациентов с ДППГ.

В соответствии с представленными данными (Таблица 4 и Рисунок 15) при сопоставлении показателя уровня 25-ОН-витамина Д в зависимости от рецидивирования, было установлено, что уровень 25-ОН-витамина Д «статистически значимо ниже в подгруппе с рецидивирующим ДППГ ($p = 0,006361$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)» [8].

Таблица 6 – Анализ показателя «25-ОН-витамин Д» в зависимости от показателя рецидивирования в группе пациентов с ДППГ

Показатель	Категории	25-ОН-витамин Д			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Рецидив	нерецидив	22	16 – 32	26	0,006361
	рецидив	15	12 – 20	27	

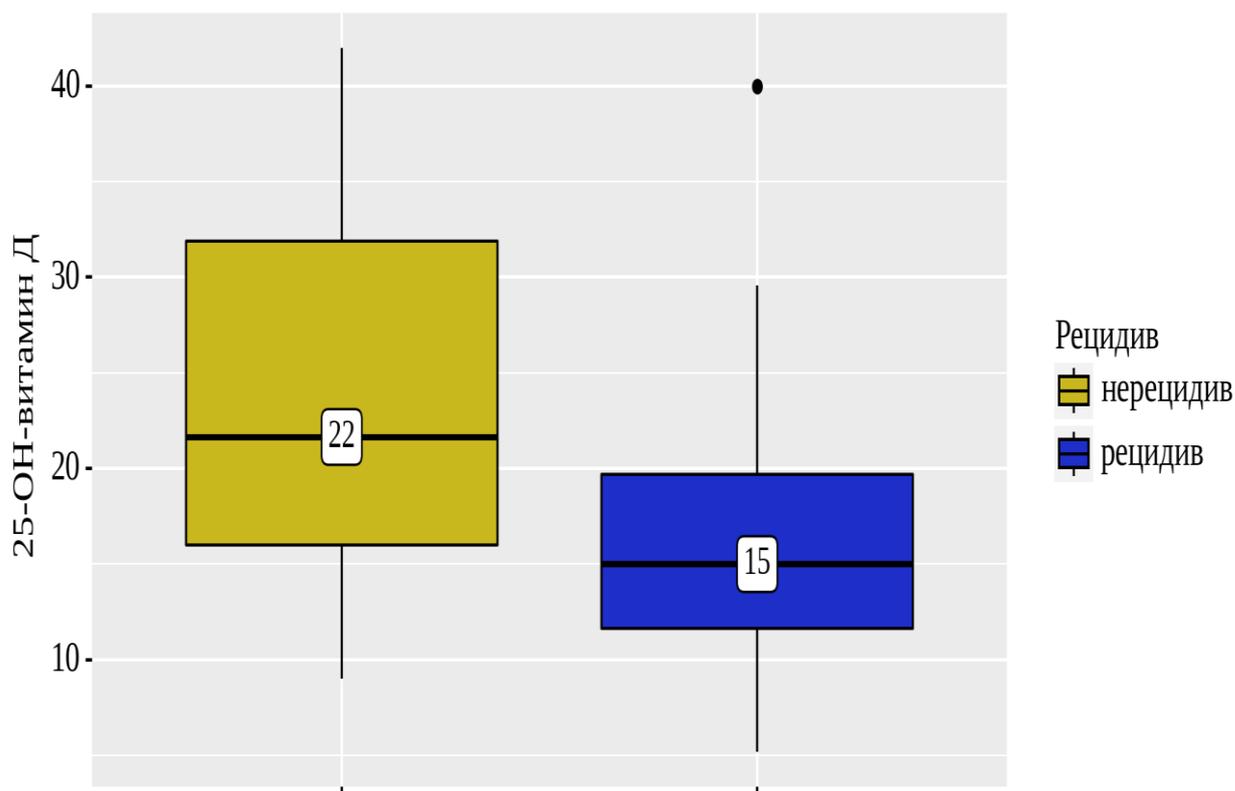


Рисунок 15–Уровень 25-ОН-витамина Д в зависимости от рецидивирования в группе пациентов с ДППГ (единица измерения нг/мл)

Для оценки вероятности рецидивирования от уровня 25-ОН-витамина Д использовался ROC-анализ, ниже представлены его результаты (Рисунок 16, Рисунок 17 и Таблица 7).

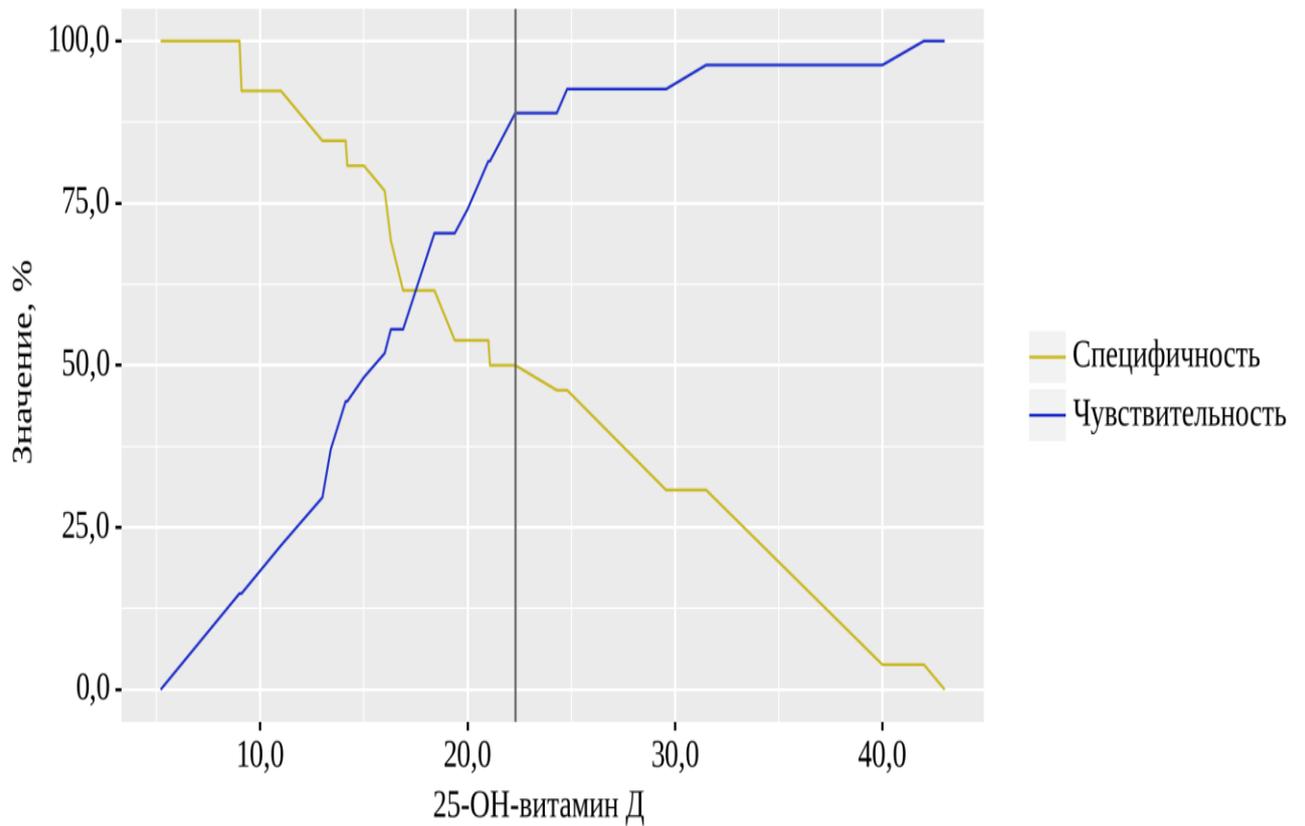


Рисунок 16—ROC-кривая, характеризующая вероятность рецидивирования от уровня 25-ОН-витамина Д

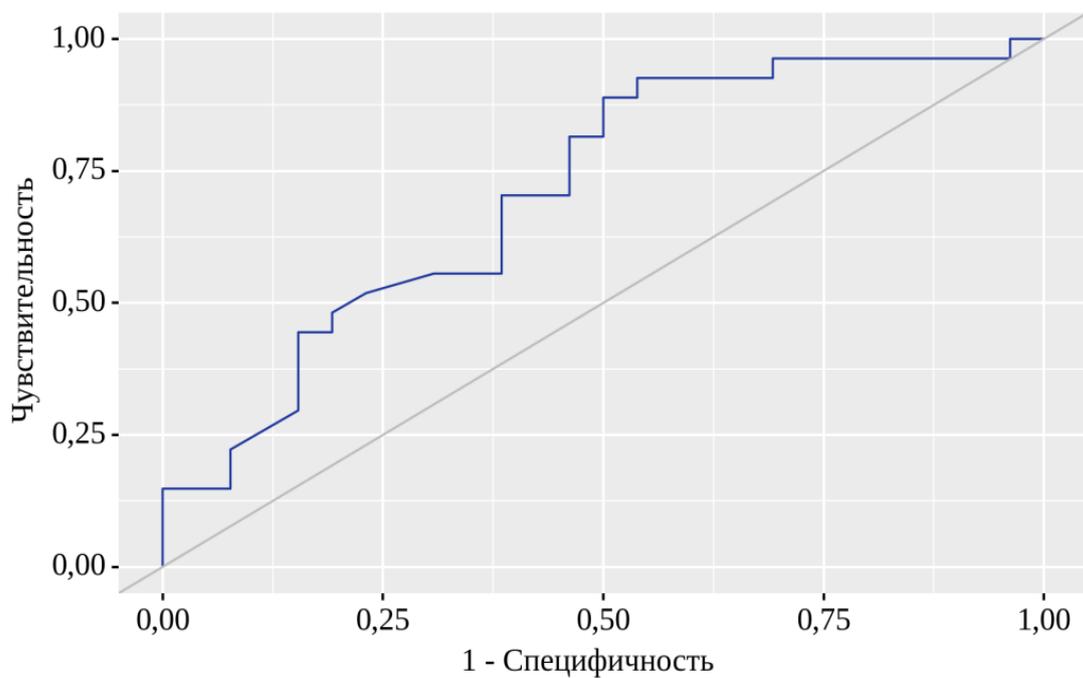


Рисунок 17—Чувствительность и специфичность ROC-модели

Площадь под ROC-кривой – $0,712 \pm 0,071$ с 95% доверительным интервалом: $0,572 - 0,851$. Сформированная модель оказалась статистически значимой: $p = 0,008$. Пороговое значение показателя «25-ОН-витамин Д» в точке, соответствовавшей наивысшему значению индекса Юдена (cut-off), составило 22,3 нг/мл (недостаточность). Рецидивирование можно прогнозировать при уровне 25-ОН-витамина Д ниже или равном данной величине. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9% и 50,0%, соответственно.

Таблица 7 – Пороговые значения показателя «25-ОН-витамин Д»

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
22	88,9	50,0
21	81,5	50,0
21	81,5	53,8
20	74,1	53,8
19	70,4	53,8
18	70,4	61,5
17	55,6	61,5
16	55,6	69,2
16	51,9	76,9

3.6 Клинико-демографическая характеристика пациентов с вестибулярной мигренью

Во вторую группу вошли 34 пациента с вестибулярной мигренью. Возраст пациентов варьировал от 22 до 65 лет, средний возраст пациентов составил $45,9 \pm 13,5$ (Me 45 [33; 58]). Из них 33,3% (11) пациентов были молодого возраста (менее 40 лет), 51,6 % (17) – среднего возраста (40-65 лет), 12,2% (4) – пожилого (65-74 года). Ниже представлена диаграмма распределения возраста пациентов с центральным вестибулярным синдромом (Рисунок 18).

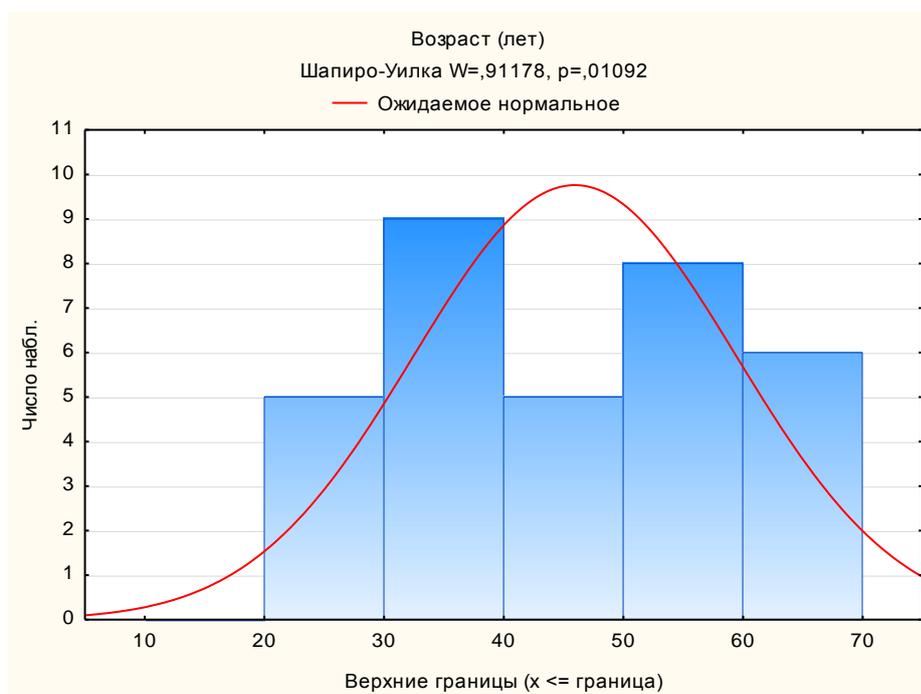


Рисунок 18—Распределение возраста пациентов с вестибулярной мигренью

Диагноз вестибулярной мигрени (ВМ) был установлен в соответствии с международными критериями. Всем пациентам была проведена нейровизуализация не ранее чем за полгода до установления диагноза. 93,9% пациентов составили женщины, 6,1% - мужчины. У 26,5% (9 пациентов) на фоне ВМ отмечаются явления персистирующего постурального перцептивного головокружения (ПППГ). Необходимо также отметить, что у части пациентов данной группы (9%) наряду с вестибулярной мигренью наблюдалась патология с вовлечением периферического вестибулярного анализатора: у 1 пациентки наряду с приступами вестибулярной мигрени был зафиксирован единичный приступ ДППГ, у 2 пациентов также был диагностирован гидропс лабиринта по данным электрокохлеографии (осмотрены оториноларингологом, диагноз болезни Меньера установлен не был). В данной группе пациентов клинически можно выделить 2 варианта течения. При первом варианте эпизод вращательного головокружения (внутреннего или наружного) возникает во время приступа мигренозной головной боли, либо непосредственно перед ним. В межприступный период признаки вестибулярной дисфункции отсутствуют. При втором варианте течения в межприступный период при объективном неврологическом осмотре

выявляются негрубые признаки поражения вестибулярного анализатора: неустойчивость в позе Ромберга, положительный тест с интенсивным встряхиванием головы, горизонтальный мелкоразмашистый нистагм (чаще разнонаправленный), интенция при проведении координаторных проб. Для второго варианта также характерно появление эпизодов вестибулярного головокружения без головной боли. Эти данные сгруппированы в Таблица 8.

Также, особенностью клинической картины вестибулярной мигрени, наблюдаемой у пациентов, является то, что у двух наблюдаемых пациенток в течение года после постановки диагноза развилось ОНМК по ишемическому типу (подтверждено медицинской документацией из профильных учреждений). В обоих случаях ОНМК имел лакунарный подтип. У двух пациентов с ВМ приступы головокружения и приступы мигренозной головной боли не совпадали.

Таблица 8 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в группе с вестибулярной мигренью

	Общая выборка (n=34)	I вариант течения (n=21)	II вариант течения (n=13)
Возраст	45,9 ±13,5	44,1±14,1	49,1±12,3
Пол	М 6,1% Ж 93,9% М:Ж 2:33	М 0% Ж 100%	М 16,6% Ж 83,4% М:Ж 1:6
ПППГ	26,5%	23,8%	30,7%

При сборе анамнеза выяснилось, что 14 пациентов наблюдались ранее у неврологов с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», двум пациенткам устанавливался диагноз «психогенное головокружение», две пациентки госпитализировались в стационар бригадой СМП с диагнозом «ТИА в вертебробазилярном бассейне». Таким образом 54,5 % нашей выборки пациентов с вестибулярной мигренью первично был установлен неверный диагноз.

3.7 Распределение лабораторных показателей в группе с вестибулярной мигренью

Распределение лабораторных показателей в группе с вестибулярной мигренью приведены в Таблица 9.

Таблица 9 – Описательная статистика лабораторных показателей в группе с вестибулярной мигренью

Показатели	M ± SD/ Me	95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	p (Шапиро- Уилка)	min	max
25-ОН-витамин Д, Me	24	16 – 32	p=0,001	8	75
гомоцистеин, M ± SD	10,4 ± 3	9 – 12	p=0,45	5,4	17,5
NLR, Me	1	1 – 2	p=0,00006	1	4

Медиана 25-ОН-витамина Д – 24 нг/мл (недостаточность). При этом нормальные значения (свыше 30 нг/мл) 25-ОН-витамина Д наблюдались лишь у 11 пациентов (33,3%), дефицит и недостаточность у 39,4 % и 27,3% соответственно. Ниже данные результаты представлены графически (Рисунок 19).

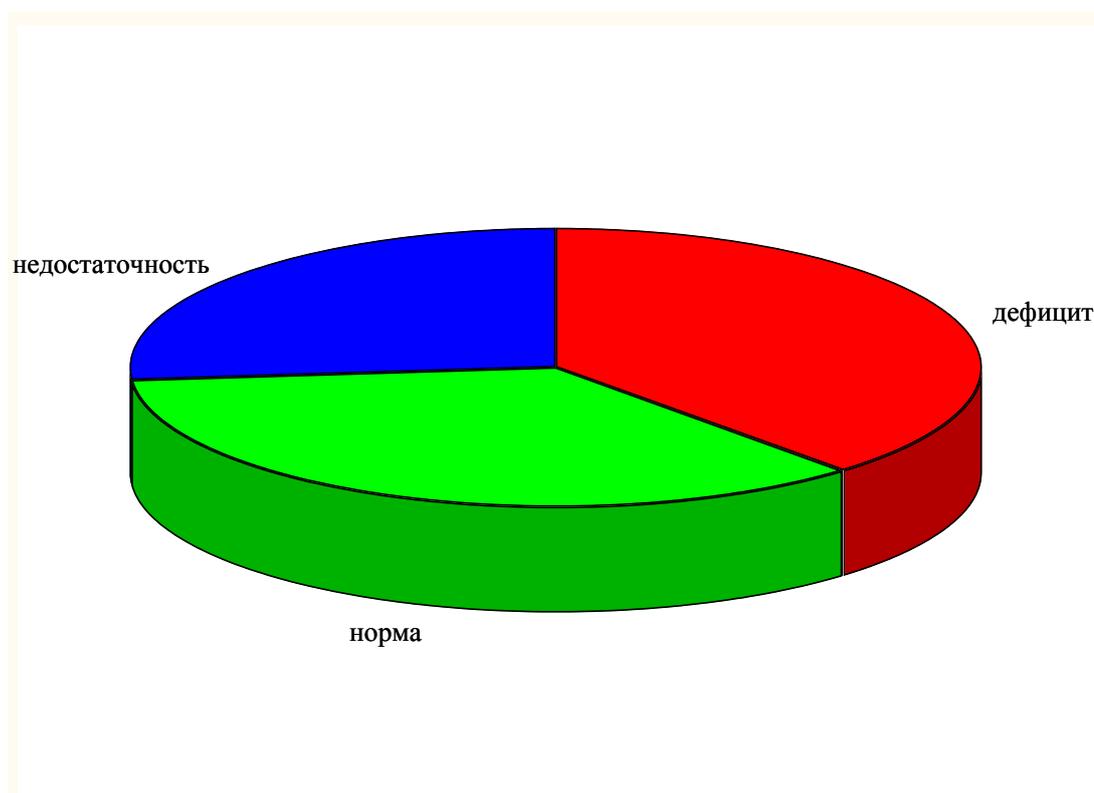


Рисунок 19–Распределение статуса витамина Д (норма/недостаточность/дефицит) среди пациентов с вестибулярной мигренью(проценты, %)

Средние значения гомоцистеина составили 10 ± 3 , что соответствует референсным значениям, данные представлены на Рисунок 20 Медианное значение NLR равно 1 (нижний и верхний квартили 1 и 2 соответственно), что также соответствует референсным значениям. Был проведен корреляционный анализ: статистически значимых взаимосвязей выявлено не было.

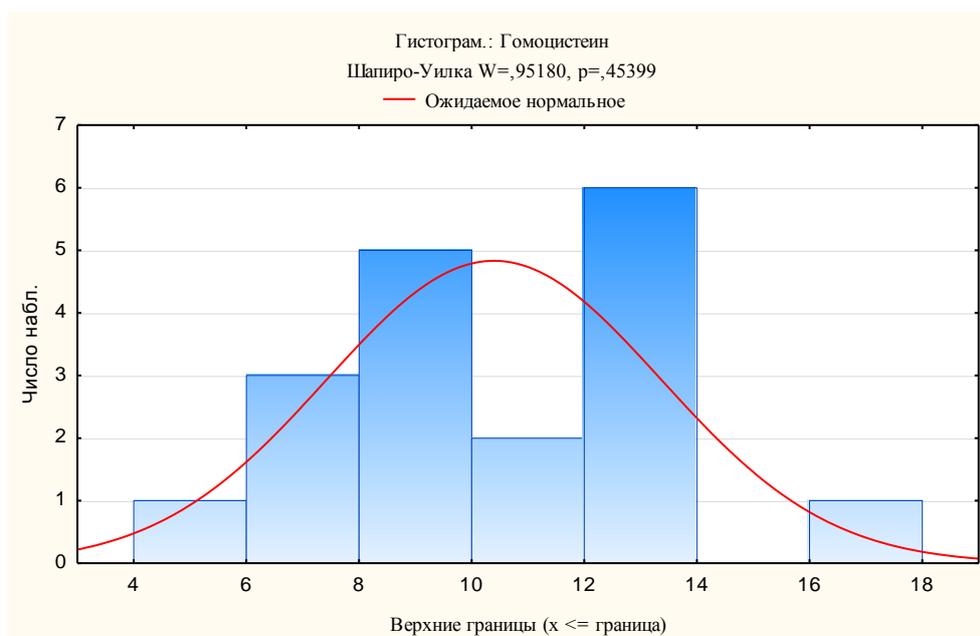


Рисунок 20 – Распределение гомоцистеина в группе с вестибулярной мигренью

3.8 Результаты тестирования по психоэмоциональным шкалам в группе с вестибулярной мигренью

Результаты тестирования по психоэмоциональным шкалам представлены в Таблица 10.

Таблица 10 – Описательная статистика психоэмоциональных шкал в группе с вестибулярной мигренью

Показатели	M ± SD/Me	95% ДИ/Q ₁ – Q ₃	p (Шапиро-Уилка)	min	max
ШОГ, M ± SD	45 ± 20	38 – 52	p=0,222	12	80
тест Бека, Me	13±6	10 – 15	p=0,058	3	26
Ситуативная тревожность, M ± SD	48 ± 9	45 – 52	p=0,606	29	65
Личностная тревожность, M ± SD	52 ± 10	48 – 55	p=0,313	34	70
tas-26, M ± SD	61 ± 10	58 – 66	p=0,067	44	82

Балл по шкале ШОГ варьировал от 12 до 80, среднее значение составило 45 баллов, ДИ 38 - 52, что соответствует умеренной тяжести головокружения. Медианное значение шкалы депрессии Бека составило 13 баллов, что соответствует легкой (субклинической депрессии). Средний балл по ситуативной и личностной тревожности составил 48 ± 9 и 52 ± 10 соответственно (выраженная ситуативная и личностная тревожность). Средний балл по шкале алекситимии tas-26 составил 61 ± 10 балла, что соответствует пограничным значениям.

При проведении корреляционного анализа удалось выявить следующие статистически значимые корреляции. Выявлена прямая корреляция между возрастом и баллом по ШОГ: $r = 0,011396$, уровень критерия Спирмена 0,455641, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока. Выявлена прямая корреляция между баллом по ШОГ и баллом по шкале депрессии Бека: $r = 0,008$, уровень критерия Спирмена 0,474924, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока. Выявлена прямая взаимосвязь между баллом по шкале депрессии Бека и уровнями ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина: $r = 0,009126$, уровень критерия Спирмена 0,467878, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока для ситуативной тревожности и критерий Спирмена 0,631296 с $r = 0,000240$ для личностной тревожности соответственно (заметная сила связи по шкале Чеддока). Личностная тревожность также обладала прямой корреляцией с баллом по ШОГ (критерий Спирмена 0,471848, $r = 0,011245$) и показателем алекситимии по шкале tas-26 (критерий Спирмена 0,454669, $r = 0,013214$) умеренной выраженности по шкале Чеддока соответственно. Необходимо отметить, корреляций между метаболическими показателями и психоэмоциональными факторами выявлено не было. Полученные зависимости графически представлены графически (Рисунок 21).

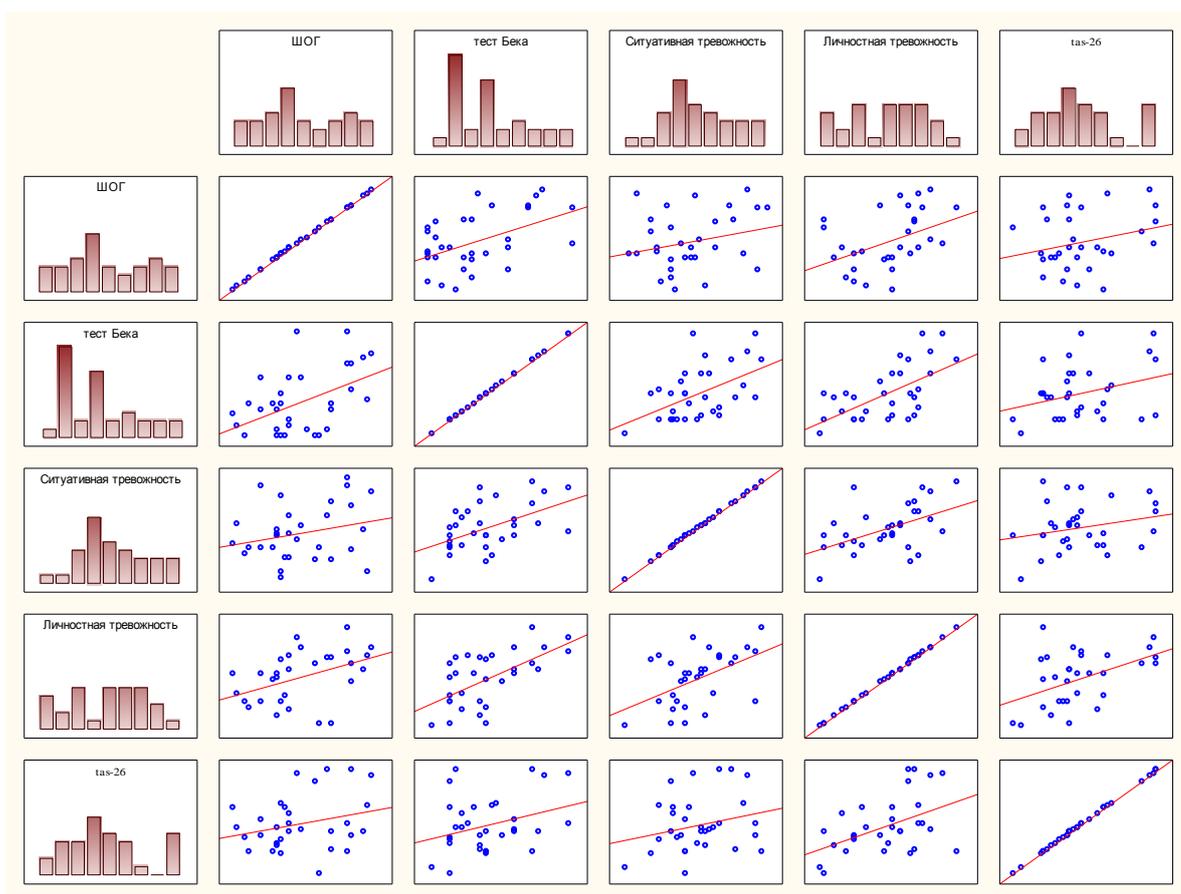


Рисунок 21—Корреляция психоэмоциональных показателей в группе с вестибулярной мигренью

Наблюдаемая зависимость показателя «ШОГ(DHI)» от показателя «тест Бека» описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ШОГ(DHI)}} = 1,689 \times X_{\text{тест Бека}} + 23,217$. При увеличении показателя шкалы депрессии Бека на один балл мы можем ожидать увеличение ШОГ(DHI) на 1,689 (Рисунок 22).

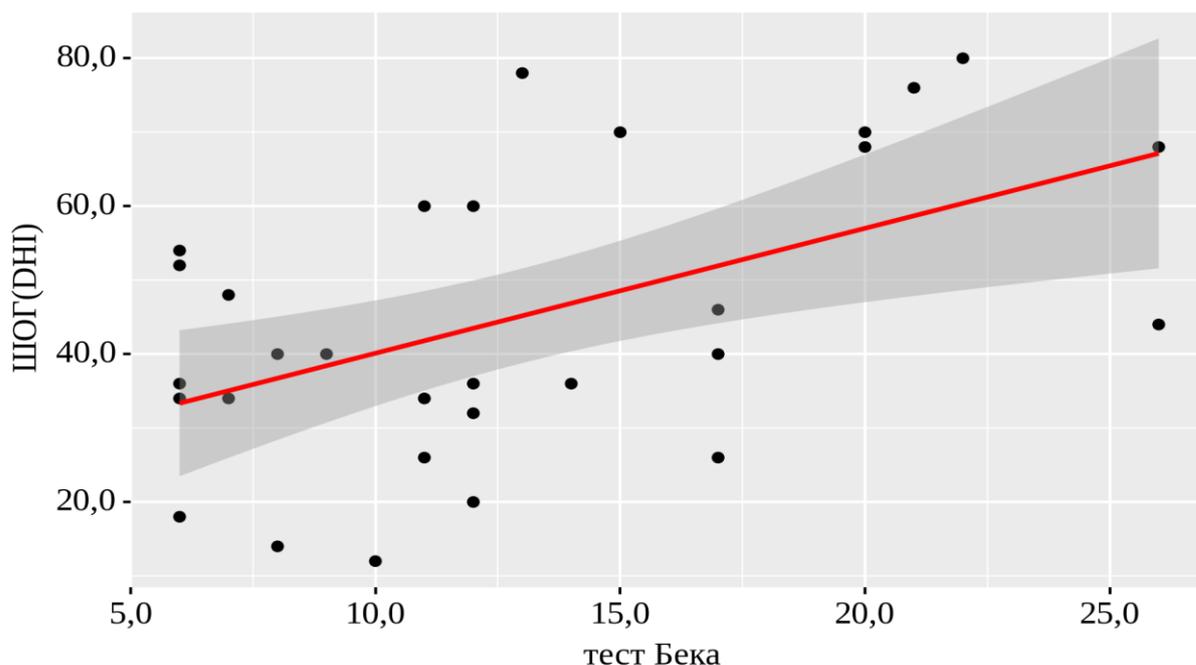


Рисунок 22–Регрессионная модель зависимости показателя ШОГ (ДНІ) от показателя тест Бека

Наблюдаемая зависимость ШОГ(ДНІ) от показателя личностной тревожности описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ШОГ(ДНІ)}} = 0,889 \times X_{\text{Личностная тревожность}} - 1,055$. При повышении показателя личностной тревожности на один балл мы можем ожидать увеличение показателя ШОГ(ДНІ) на 0,889 (Рисунок 23).

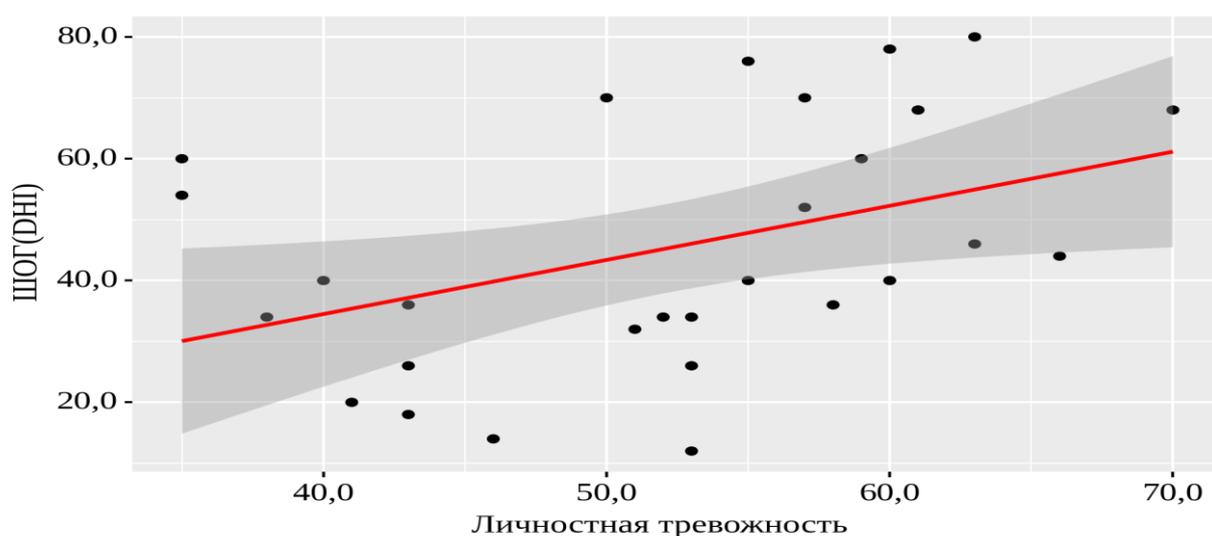


Рисунок 23 – Регрессионная модель зависимости показателя ШОГ (ДНІ) от показателя личностной тревожности

Необходимо отметить, что наличие у пациентов признаков ПППГ ассоциировано с повышенным баллом по шкале депрессии Бека, что представлено в Таблица 8 и на Рисунок 24.

Таблица 11 – Анализ показателя шкалы Бека в зависимости от наличия ПППГ

Показатель	Категории	тест Бека			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Осложнение	Нет	11 ± 5	9 – 14	24	0,036
	ПППГ	17 ± 8	10 – 24	7	

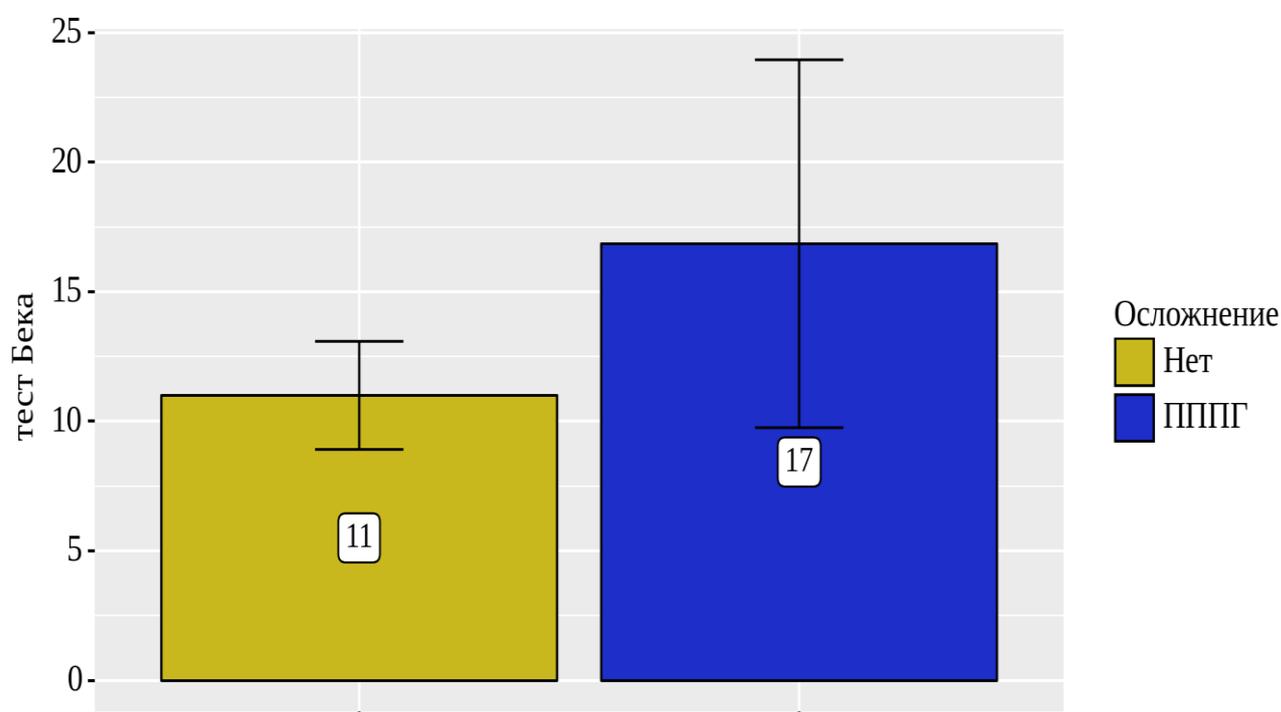


Рисунок 24 – Показатель депрессии по шкале Бека в группе с центральным вестибулярным синдромом в зависимости от наличия ПППГ

3.9 Сравнительный анализ ключевых показателей между двумя группами исследования (пациенты с ДППГ и пациенты с вестибулярной мигренью)

Исходные группы пациентов несопоставимы по возрасту. С целью адекватного сравнительного анализа из группы пациентов с ДППГ мы выбрали 30 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту (метод «match-sampling»).

Сопоставимость по возрасту оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, сопоставимость по полу – с помощью точного критерия Фишера. Возраст пациентов в группе с центральными вестибулярными нарушениями варьировал от 22 до 65 лет, средний возраст пациентов составил $45,94 \pm 13,49$ (Ме 45 [33; 58]). Возраст пациентов в реформатированной группе с ДППГ от 27 до 68, средний возраст составил $52,73 \pm 11,18$ (Ме 56 [45;62]). Статистические значимых различий по возрасту выявлено не было ($p=0,054$). В группе центральных нарушений мужчины составили 6,1%, женщины – 93,9%, в группе с ДППГ 16,7 и 83,3% соответственно. Различия по полу оказались статистически незначимыми (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,243$).

При проведении сравнительного анализа статистически значимых различий по лабораторным показателям выявлено не было. При оценке психоэмоционального статуса обращает на себя внимание, статистически значимо более высокий уровень ситуативной тревожности среди пациентов в группе с вестибулярной мигренью по сравнению с группой ДППГ (отражено в Таблица 9 и Рисунок 24).

Таблица 12–Сравнительный анализ показателей

Показатель	Ме[Q1;Q3]/среднее значение (ДППГ)	Ме[Q1;Q3]/среднее значение [ДИ] (Вестибулярная мигрень)	2-х стороннее точное p
25-ОН-витамин Д	19 [16; 26]	24 [16; 32]	0,213
гомоцистеин	10 ± 5 [7-13]	10 ± 3 [9-12]	0,8941
NLR	2 [1;3]	1 [1;2]	0,277
ШОГ	48 ± 24 [39 – 57]	45 ± 20 [38–52]	0,652
тест Бека	12 ± 6 [9–14]	13 ± 6 [10–15]	0,571
Ситуативная тревожность	42 ± 11 [37–46]	49 ± 9 [46–52]	0,007
Личностная тревожность	47 ± 11 [43–51]	52 ± 10 [48–55]	0,119
tas-26	69 [59;77]	59 [54;66]	0,017

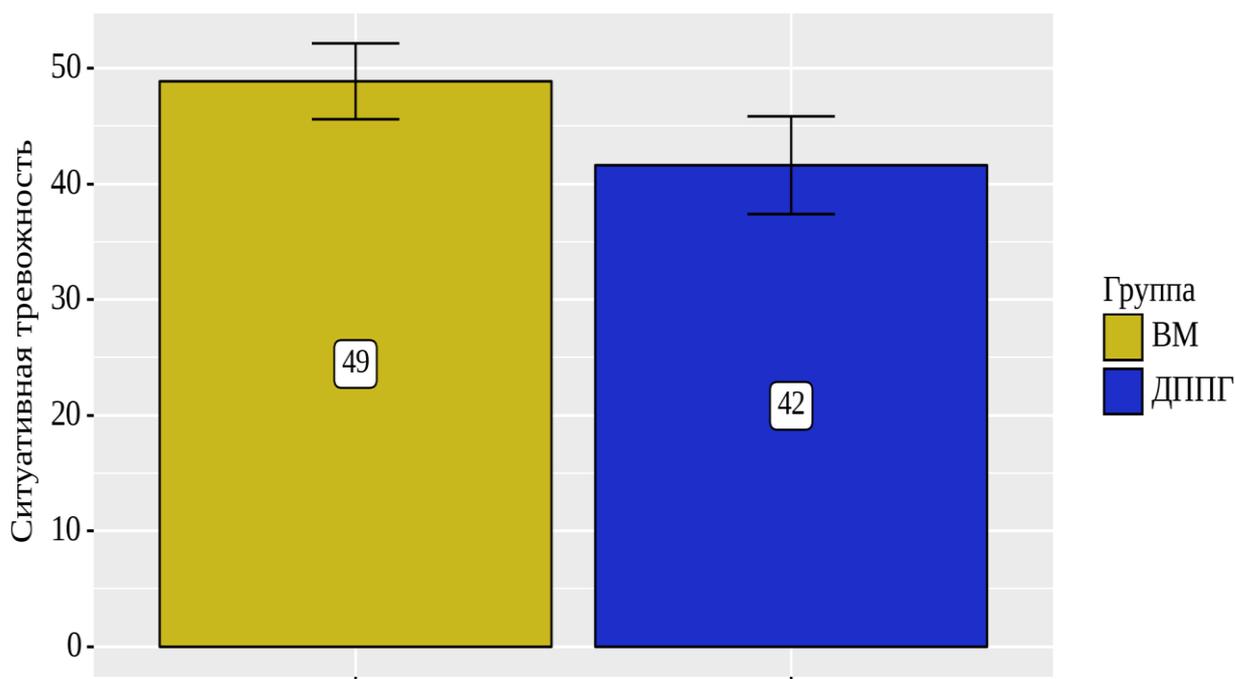


Рисунок 25 – Ситуативная тревожность в группе с ДППГ и вестибулярной мигренью

3.10 Коррекция метаболических нарушений

Среди пациентов в группе с ДППГ 83% (n=44) потребовалась коррекция препаратами витамина Д, т.к. они имели недостаточность или дефицит 25-ОН-витамина Д. Схемы коррекции соответствовали рекомендациям Российского эндокринологического общества. Использовались препараты холекальциферола («Вигантол» или «Аквадетрим»), пациенту предлагалась на выбор одна из двух базовых схем: 1) 50000 МЕ однократно еженедельно (100 капель Вигантола или Аквадетрима) 2) 7000 МЕ ежедневно (14 капель в день Вигантола или Аквадетрима). Длительность приема при дефиците составила 8 недель, при недостаточности – 4 недели. Пациентам, получившим рекомендации по восполнению недостатка 25-ОН-витамина Д проводилось телефонное анкетирование для уточнения приверженности терапии и наличия рецидивов вращательного головокружения. У 59.9% пациентов с недостатком 25-ОН-витамина Д (n=26), ДППГ носило рецидивирующий характер. Среди этих пациентов с рецидивирующим течением после окончания терапии препаратами

25-ОН-витамина Д у 38,45 % (n=10) рецидивы более не наблюдались, у 30,75 % (n=8) частота рецидивирования сократилась от исходных показателей, у 27 % (n=7) рецидивирование осталось на прежнем уровне, при этом 3 из 7 пациентов наряду с ДППГ страдали вестибулярной мигренью, что, вероятно, указывает на более тяжелое течение ДППГ у пациентов с коморбидной вестибулярной патологией, однако, этот вывод носит весьма предварительный характер, и требует верификации на более обширной выборке. У 3,8 % (n=1) наблюдение провести не удалось. Из этих данных можно сделать предварительные выводы об эффективности мероприятий по восполнению недостатка 25-ОН-витамина Д и целесообразности его добавления к стандартным репозиционным маневрам.

Количественно результаты коррекции оценивались с помощью опросника ШОГ (DHI), и сравнения этих результатов с первичным анкетированием по ШОГ (DHI) с помощью критерия Вилкоксона и критерия знаков. Медианное значение балла ШОГ после терапии составил 20 баллов, нижний и верхний квартиль 1 и 46 соответственно (При первичном анкетировании медианное значение ШОГ составило 48 баллов, нижняя квартиль –26, верхняя –66), что представлено на Рисунок 26. По критериям Вилкоксона и критерию знаков показатель ШОГ (DHI) оказался статистически значимо ниже после терапии: $Z=3,23$, $p=0,001$ по критерию знаков, $Z=3,44$, $p=0,0006$ по критерию Вилкоксона.

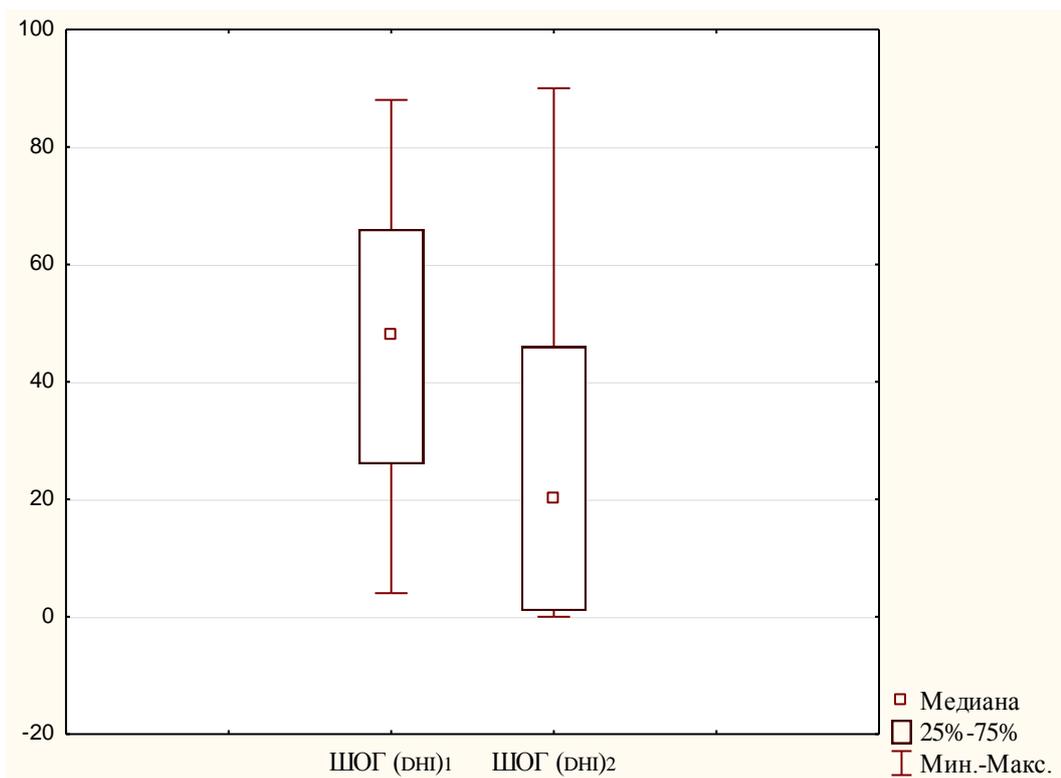


Рисунок 26 – Сравнение показателя ШОГ (DHI) до и после лечения в группе с ДППГ

В группе пациентов с вестибулярной мигренью 66,7% (n=22) пациента нуждались в восполнении дефицита либо недостаточности 25-ОН-витамина Д, и, соответственно, им была назначена терапия препаратами холекальциферола с целью восполнения недостатка. Коррекция проводилась по таким же схемам, что и в группе с ДППГ. Результаты терапии оценивались методом телефонного анкетирования, положительным результатом терапии считалось уменьшение частоты приступов вестибулярного головокружения более чем на 50%. У 61% (n=14) пациентов отмечалась положительная динамика на фоне коррекции дефицита и недостаточности 25-ОН-витамина Д.

Количественно результаты коррекции оценивались с помощью опросника ШОГ (DHI), и сравнения этих результатов с первичным анкетированием по ШОГ (DHI) с помощью критерия Вилкоксона и критерия знаков. Медианное значение балла ШОГ после терапии составил 30 баллов, нижний и верхний квартиль 16 и 52 соответственно (При первичном анкетировании медианное значение ШОГ составило 42 балла, нижняя квартиль –34, верхняя –60), что представлено на

Рисунок 27. По критериям Вилкоксона и критерию знаков показатель ШОГ (DHI) оказался статистически значимо ниже после терапии: $Z=2,18$, $p=0,03$ по критерию знаков, $Z=2,57$, $p=0,01$ по критерию Вилкоксона, что указывает на статистическую значимость

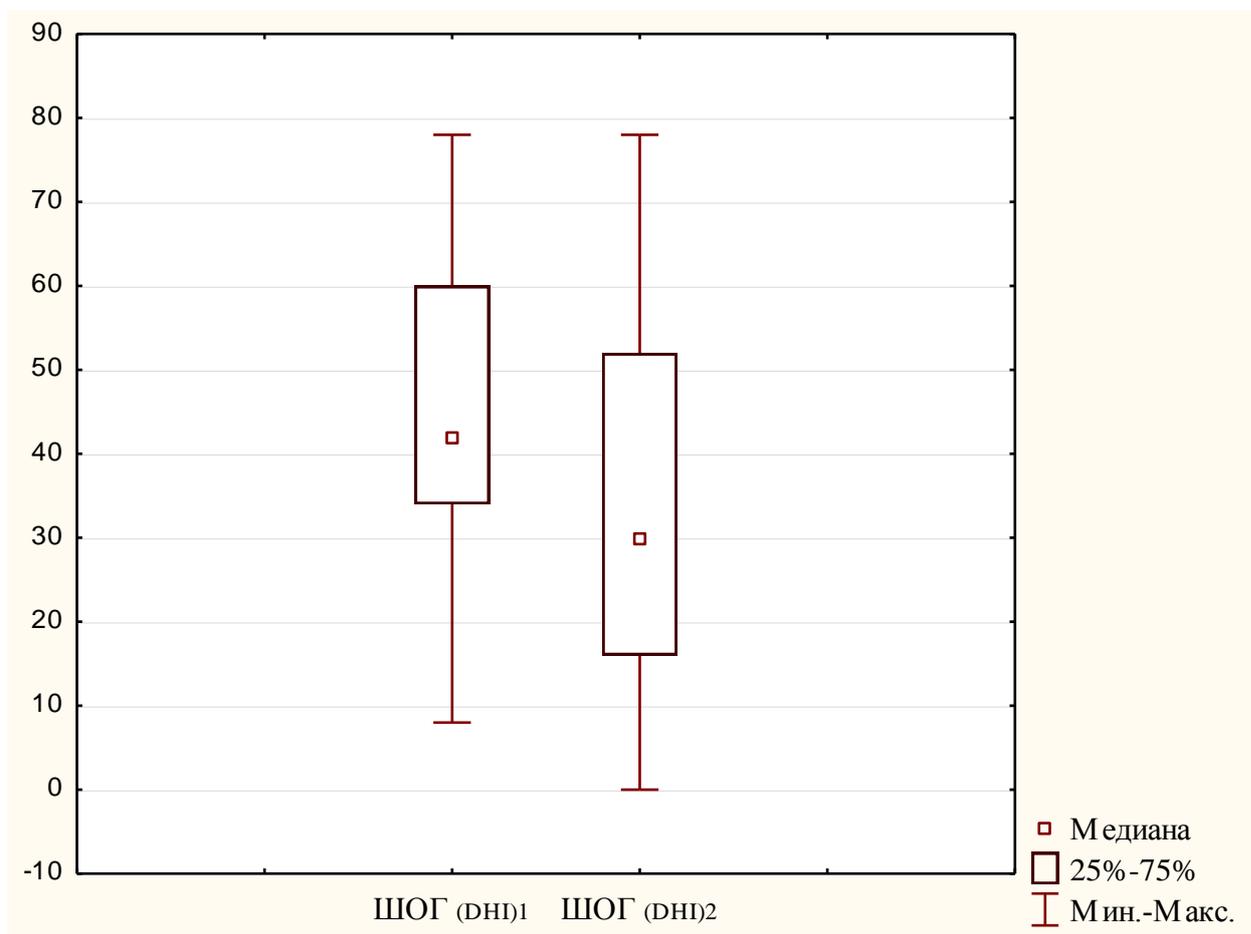


Рисунок 27– Сравнение показателя ШОГ (DHI) до и после лечения в группе с вестибулярной мигренью

Необходимо отметить, что отрицательных реакций на метаболическую терапию в данном исследовании зафиксировано не было не было. Ниже представлены клинические случаи, иллюстрирующие полученные результаты.

3.11 Клинические наблюдения

Клинический случай 1

Пациентка 63 лет поступила в УКБ № 3 с жалобами на частое ежедневное головокружение вращательного характера, усиливающееся при вертикализации пациентки, сопровождающееся внутренним ощущением неустойчивости, периодически потемнением в глазах. Также беспокоило нарушение сна по типу трудности при засыпании и ранних пробуждений, неудовлетворённость своим сном, постоянное ощущение покалывания в пальцах рук с двух сторон, на онемение на тыльной и подошвенной поверхности стопы с двух сторон.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает сахарным диабетом второго типа. В 2008 году пациентку укусил клещ в подглазничной области слева, после чего через неделю начала отмечать общее недомогание, подъём температуры до 38 С, отёк лица слева. Затем присоединились слабость в левых конечностях, лицевой мускулатуре, нарушение сознания и галлюцинации. Была госпитализирована в КНБ им.А.Я. Кожевникова, установлен диагноз «Стволовой энцефалит», проведено лечение в/в инъекцией гамма-глобулина с положительной динамикой в виде улучшения общего самочувствия и нарастания силы в скелетной мускулатуре. Отмечался стойкий прозопарез и атаксия. Обследована на лайм-боррелиоз, не подтвержден. Спустя несколько месяцев после выписки из стационара стала замечать эпизоды вращательного головокружения, в основном при вертикализации, обращалась к неврологу амбулаторно. Данные симптомы расценивались как резидуальная симптоматика после перенесенного энцефалита, был назначен бетагистин. Впоследствии пациентка отмечала обострение головокружения вращательного характера каждый год, в весенний период, в связи с чем сформировался страх ожидания очередного обострения. Длительность обострения варьировала от двух недель до двух месяцев. Принимала бетагистин курсами без существенного эффекта. За две недели до госпитализации отмечалось очередное обострение, сопровождающееся существенной дезадаптацией

пациентки в быту, была госпитализирована в связи с неэффективностью амбулаторного лечения.

В неврологическом статусе обращает на себя внимание левосторонний прозопарез по периферическому типу, атаксия смешанного типа (мозжечковая и сенситивная), умеренная дизартрия, рефлекторно-спастический левосторонний гемипарез. Пациентке проведено расширенное нейровестибулярное обследование: нистагм спонтанный, взор-индуцированный не выявляется, проба Хальмаги – отрицательна (head-impulse test), тест Фукуда – отрицателен, тест с интенсивным встряхиванием головы (shaking test) – отрицателен, проба Дикса-Холпайка – отрицательна, проба Маклюра-Пагнини – положительна (нистагм интенсивнее справа).

В клиническом анализе крови и общем анализе мочи без отклонений. В биохимическом анализе крови выявлена гипергликемия 7,0 мкмоль/л. Уровень 25-ОН-витамина Д – 20 нг/мл (недостаточность), уровень гомоцистеина 11,08 мкмоль/л (соответствует пограничным референсным значениям).

Пациентке установлен диагноз: «Последствия перенесённого стволового энцефалита от 2008г». Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, отолитиаз правого горизонтального канала. Диабетическая сенсорная полиневропатия, декомпенсация. Хроническая инсомния.

Проведен маневр Лемперта. После репозиционного маневра вращательное головокружение полностью регрессировало. В соответствии с выявленной недостаточностью витамина Д назначена следующая терапия: масляный раствор холекальциферола в дозировке 5000 в сутки в течение четырех недель. В дальнейшем, за помощью пациентка не обращалась. При активном дистанционном наблюдении в течение года (телефонный опрос) повторных приступов вращательного головокружения не возникало, отмечает субъективное уменьшение шаткости. Особенностью данного случая является наличие резидуальной симптоматики после перенесенного энцефалита, что затруднило диагноз на первичном приеме. Ежегодное возникновение рецидивов в весенний период указывает на причинно-следственную связь с недостатком витамина Д,

что ранее описано в литературе [146, 220, 235]. Несмотря на многократное рецидивирование по данным анамнеза, коррекция метаболических нарушений позволила предотвратить рецидив в течение года.

Клинический случай 2

Пациентка 68 лет поступила во 2 неврологическое отделение УКБ № 3 с жалобами на частые приступы болей в шее, с распространением на волосистую часть головы, интенсивностью от 4 до 10 по ВАШ, сопровождающиеся тошнотой. Также беспокоят частые приступы вращательного головокружения при поворотах на правый бок, при наклонах вниз, с периодами улучшения регресса симптомов (до 3 месяцев). Эти головокружения сопровождалось тошнотой, пациентка в последнее время отмечала субъективное ощущение неустойчивости при ходьбе.

Из анамнеза известно, что головные боли и боли в шее появились около пяти лет назад после психотравмирующей ситуации и ЗЧМТ (сотрясение головного мозга). Пациентка наблюдается у терапевта по поводу гипертонической болезни (максимальные цифры АД 160/90 мм рт ст). Три года назад появились головокружения, первый приступ был особенно сильным (сопровождался выраженной тошнотой и рвотой, подъемом АД). При обращении к неврологу амбулаторно это головокружение было расценено как проявление хронической ишемии головного мозга, получала курсы нейрометаболической терапии без значимого эффекта. В течение месяца до госпитализации вращательное головокружение возобновилось, в связи с чем была госпитализирована.

В неврологическом статусе обращает на себя внимание умеренная динамическая атаксия (координаторные пробы с интенцией и мимопопаданием). Пациентке проведено расширенное нейровестибулярное обследование: нистагм спонтанный, взор-индуцированный не выявляется, проба Хальмаги (head impulse test) – отрицательна, тест Фукуда – отрицателен, тест с интенсивным встряхиванием головы (shaking test) – отрицателен, проба Дикса-Холпайка – положительна справа, проба Маклюора-Пагнини отрицательная.

В рутинных анализах мочи и крови без отклонений. В биохимическом анализе крови выявлена гиперхолестеринемия (6,52 ммоль/л), за счет увеличения

ЛПНП (5,04 ммоль/л). Уровень 25-ОН-витамина Д – 8,1 нг/мл (выраженный дефицит), уровень гомоцистеина 16,52 мкмоль/л, что соответствует гипергомоцистеинемии.

Дуплексное исследование брахиоцефальных артерий: атеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий: стеноз бифуркации правой общей сонной артерии на 35%. Были выявлены ультразвуковые признаки гипертонической макроангиопатии: S-образный изгиб левой внутренней сонной артерии в средней трети с локальным приростом скорости кровотока, S-образный изгиб правой внутренней сонной артерии на всем протяжении. Непрямолинейность хода позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков.

Пациентке был установлен следующий диагноз: хроническая ишемия головного мозга. Гипертоническая болезнь II ст, риск ССОЗ. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (отолитиаз правого заднего полукружного каналов). Дефицит витамина Д. Гипергомоцистеинемия. Дислипидемия.

Пациентке был проведен маневр Эпли с положительным эффектом. В дополнение к антиагрегантной и антигипертензивной терапии пациентке был назначен масляной раствор холекальциферола в дозировке 7000 МЕ ежедневно в течение восьми недель с дальнейшим наблюдением у эндокринолога для регулярного контроля показателей. По поводу гипергомоцистеинемии назначали комбинированный препарат, содержащий фолиевую кислоту, витамины В6 и В12 (ангиовит), в дозировке 1 таблетка 2 раза в день в течение месяца с рекомендациями последующего контроля через три месяца с проведением повторного курса терапии. После выписки осуществлялось дистанционное наблюдение. Несмотря на рецидивирующий характер ДППГ после метаболической терапии рецидивов вращательного головокружения не наблюдалось.

Клинический случай 3

Пациент 33 лет обратился амбулаторно по поводу эпизодов системного (вращательного) и несистемного головокружения. Считает себя больным в

течение 5 лет, когда впервые стали беспокоить головные боли выраженной интенсивности (7-9 баллов по ВАШ), часть приступов головной боли сопровождалось неустойчивостью и кратковременными эпизодами вращательного позиционного головокружения, также стал беспокоить шум в ушах. Затем был эпизод длительного (в течение нескольких часов), вращательного головокружения, сопровождавшегося выраженной тошнотой и однократной рвотой, был доставлен в приемное отделение стационара бригадой скорой медицинской помощи. В неврологическом статусе отклонений выявлено не было, был установлен предварительный диагноз ДППГ (нейровестибулярное обследование не проводилось), пациент был выписан на амбулаторное обследование. Пациент обратился к отоневрологу амбулаторно в КДЦ УКБ № 3, было проведено нейровестибулярное обследование: нистагм спонтанный, взор-индуцированный отсутствует, проба Хальмаги (head impulse test) – отрицательна, тест Фукуда – отрицателен, тест с интенсивным встряхиванием головы – отрицателен, проба Дикса-Холпайка – отрицательна, проба Маклюра-Пагнини – отрицательна.

Выполнена электрокохлеография - выявлены незначительные признаки гидропса правого лабиринта. Выполнена МРТ головного мозга: картина минимальных арахноидальных ликвординамических нарушений. Данных за наличие изменений очагового характера в веществе мозга не выявлено.

По данным жалоб, анамнеза, клинической картины и инструментального исследования пациенту был установлен диагноз вестибулярной мигрени, в связи с чем пациенту была назначена профилактическая антимигренозная терапия: метопролол 25 мг 2 раза в сутки в течение 9 месяцев. Был проведен анализ крови на 25-ОН-витамина Д - выявлен 12,8 нг/мл, что соответствует дефициту, была назначена стандартная коррекционная терапия. На фоне приема метопролола приступы вращательного головокружения регрессировали (сохраняется несистемное головокружение, субъективное ощущение шума в ушах после приступа головной боли), приступы головных болей стали в два раза реже.

После отмены метопролола обратился к неврологу повторно для определения дальнейшей терапии. Проведено нейровестибулярное обследование: нистагм спонтанный, взор-индуцированный отсутствует, проба Хальмаги (head impulse test) – отрицательна, тест Фукуда – отрицателен, тест с интенсивным встряхиванием головы (shaking test) – слабopоложителен, проба Дикса-Холпайка – отрицательна, проба Маклюра-Пагнини – отрицательна

Уровень 25-ОН-витамина Д – 28 нг/мл (недостаточность), уровень гомоцистеина 17,5 мкмоль/л, что соответствует гипергомоцистеинемии.

Диагноз: Вестибулярная мигрень. Гидропс правого лабиринта. Недостаточность витамина Д, гипергомоцистеинемия.

Пациенту рекомендован курсовой прием препаратов холекальциферола 5000 МЕ ежедневно в течение четырех недель, курсами в осенне-весенний период. Коррекция гипергомоцистеинемии по схеме. На фоне проведенной терапии возобновления приступов вращательного головокружения не наблюдалось.

Клинический случай 4.

Пациентка 38 лет была направлена к неврологу амбулаторно травматологом-ортопедом. Во время катания на электросамокате упала, ударилась затылочной областью. Потерю сознания отрицает, кратковременное потемнение в глазах. Рвоты не было, но постепенно стала нарастать тошнота, головные боли и боли в шее, неустойчивость при ходьбе, в связи с чем обратилась за медицинской помощью.

В неврологическом статусе отмечалась асимметрия глубоких рефлексов (S>D), рефлекс Россолимо-Вендеровича с двух сторон, неустойчивость в позе Ромберга

Проведена рентгенография черепа: свежих костно-травматических изменений не выявлено. Рентгенография шейного отдела: Рентгенологические признаки распространенного остеохондроза, спондилоартроза. Нестабильность двигательных сегментов С2-С4. Проведена МСКТ головы: очаги ушибов, внутричерепные гематомы, переломы костей свода и основания черепа не

выявлены. По данным электроэнцефалографии – без признаков эпилептиформной активности.

Пациентке установлен диагноз: Поверхностная травма головы. Сотрясение головного мозга от 22.05.2021. Нестабильность двигательных сегментов С2-С4. Назначена дегидратационная и анальгетическая терапия. На фоне проводимого лечения в течение трех недель головные боли, неустойчивость и несистемное головокружение полностью регрессировали.

Спустя три месяца появились кратковременные приступы вращательного головокружения при поворотах в постели, сопровождающиеся тошнотой. Стала также отмечать шаткость в межприступный период, в связи с чем обратилась к неврологу. Кроме рутинного неврологического осмотра пациентке было проведено нейровестибулярное обследование, ниже приведены его результаты: проба Хальмаги – отрицательна, тест Фукуда – отрицателен, тест с интенсивным встряхиванием головы – отрицателен, проба Дикса-Холпайка – положительна слева, проба Маклюра-Пагнини – отрицательна.

Дуплексное исследование БЦА: ультразвукографических признаков структурной и гемодинамической патологии на момент исследования не выявлено. Показатель периферического сопротивления сосудистой стенки (RI) по всем исследуемым сосудам в пределах возрастных норма. Ультрасонографические признаки незначительного снижения показателя систолической скорости кровотока по обоим ПА (сегмент V4). Венозный отток - незначительное увеличения показателя систолической скорости кровотока по обеим венам «Розенталя» Определяется незначительное снижение показателя периферического сопротивления сосудистой стенки (RI) по всем исследуемым и доступным на момент исследования артериям. Проведено исследование сыворотки крови на 25-ОН-витамин Д, выявленный уровень – 27 нг/мл (недостаточность).

Пациентке установлен диагноз: посттравматическое доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, отолитиаз левого заднего полукружного канала. Недостаточность витамина Д. Был выполнен маневр Эпли с

положительным эффектом. Был назначен масляный раствор холекальциферола в дозировке 10000 МЕ 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Рецидивирования вертиго не наблюдалось в динамике. Особенностью данного случая можно считать выявление недостаточности витамина Д в молодом возрасте при вторичном генезе ДППГ. Необходимо отметить, что хотя отдельных исследований по вторичным формам ДППГ не проводилось ввиду редкости патологии, дефицит и недостаточность витамина Д среди этих пациентов, вероятнее всего, также может быть фактором рецидивирования.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Головокружение является частым синдромом в неврологической практике, выявление вестибулярного(вращательного, системного) головокружения свидетельствует о повреждении вестибулярного анализатора на центральном или периферическом уровне. Наиболее частыми причинами такого головокружения являются ДППГ и вестибулярная мигрень. Несмотря на значительную распространенность этих состояний и негативное влияние на трудоспособность и качество жизни, терапия, доступная на сегодняшний день, носит зачастую симптоматический характер. Поэтому выявление дополнительных патогенетических факторов является важной задачей научного поиска, в особенности, если выявленные факторы носят обратимый или частично обратимый характер. Целью этой научно-квалификационной работы было оценить наличие метаболических нарушений среди пациентов с нарушениями вестибулярной системы на центральном и периферическом уровнях. В наше диссертационное исследование были включены 87 пациентов, разделенных на две основные группы: в первую группу вошли 53 пациента с различными формами ДППГ, что было подтверждено нейровестибулярным обследованием; во вторую группу вошли 34 пациента с вестибулярной мигренью. Также дополнительной задачей нашего исследования была оценка психоэмоционального статуса и корреляционный анализ между метаболическими и психоэмоциональными характеристиками. В качестве основного показателя был выбран 25-ОН-витамин Д. Этот выбор был обусловлен собранными данными о влиянии дефицита 25-ОН-витамина Д на развитие и рецидивирование ДППГ [7,27, 69, 81, 108, 109]. В 2003 г. впервые была выдвинута гипотеза о взаимосвязи между остеопорозом и ДППГ [213]. Эта гипотеза базировалась на двух основных постулатах: «1) усиление резорбции костной ткани ведет к повышению свободного кальция в эндолимфе, что препятствует растворению отокониев; 2) снижение уровня эстрогенов меняет структуру отокониев.» [213,7] В дальнейшем данная гипотеза подкреплялась результатами других эпидемиологических

исследований [80,121]. В рамках этой теории были проведены исследования, направленные на выявление взаимосвязи между недостатком витамина Д и ДППГ [9,108,123, 227]. В нашей работе было продемонстрировано, что среди пациентов с ДППГ у 81% наблюдаются недостаточность или дефицит 25-ОН-витамина Д (60,4% - имели дефицит, 22,6% - недостаточность), что превышает цифры распространенности дефицита 25-ОН-витамина Д в общей популяции. Между тем, в исследовании, посвященном коморбидной патологии ДППГ, распространенность дефицита витамина Д составила 79% [189], в исследовании Maslovara и соавт. нормальные значения 25-ОН-витамина Д наблюдались лишь у 17,5% [145], что сопоставимо с нашими результатами.

В нашем исследовании уровень 25-ОН-витамина Д среди пациентов с ДППГ сравнивался как у пациентов с центральным вестибулярными синдромом, так и у ретроспективно сформированной группы здоровых добровольцев. Уровень 25-ОН-витамина Д оказался статистически значимо ниже среди пациентов с ДППГ по сравнению со здоровыми добровольцами. Эти результаты коррелируют со многими предыдущими работами [69,81,123,133,229], хотя есть несколько исследований [49,102,127], в которых статистически значимых отличий между пациентами с ДППГ и здоровыми добровольцами не продемонстрировано. Ввиду противоречивости отдельных исследований, представляется целесообразным обратиться к систематическим обзорам и метаанализам. В 2018г. Al Garni и соавт. при формировании систематического обзора не смогли продемонстрировать статистически значимых различий по уровням 25-ОН-витамина Д между пациентами с ДППГ и здоровыми добровольцами, что сами авторы связывают с ошибками формирования групп контроля (часть из них пациенты больниц, имеющие патологию респираторного тракта, что само по себе ассоциировано с низкими уровнями 25-ОН-витамина Д) [49]. В 2020 г. ChenJ. и соавт. опубликовали результаты мета-анализа, посвященного факторам риска развития ДППГ, изучив результаты 19 работ, представленных с 2006 по 2019 гг. Согласно полученным результатам дефицит витамина Д среди прочих факторов может быть отнесен к факторам риска ДППГ [81]. В другом систематическом

обзоре, включавшем результаты 18 исследований, выполненных в различных регионах мира, было подтверждено, что уровень 25-ОН-витамина Д статистически значимо выше среди пациентов с ДППГ, чем в группе контроля. Более того, дефицит 25-ОН-витамина Д (значения менее 20 нг/мл) является независимым предиктором развития ДППГ [229]. Таким образом, несмотря на некоторую противоречивость результатов предыдущих работ, в этой части результаты нашего исследования согласуются с ключевыми предшествующими работами.

Эти результаты связаны, наиболее вероятно, с тем, что отокониальный аппарат, включающий в себя соли кальция, чувствителен к нарушениям кальциево-фосфорного обмена, одним из ключевых участников которого безусловно является 25-ОН-витамин Д. 25-ОН-витамин Д способствует абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции его в почечных канальцах, соответственно, его недостаток ведет к нарушениям плотности всех кальций-содержащих структур, в том числе, повышает хрупкость отокониев, что приводит к их спонтанному отделению от отокониальной мембраны и попаданию в полукружные каналы.

Вторая группа пациентов нашего исследования была сформирована из пациентов с центральным вестибулярным синдромом. Для формирования гомогенной репрезентативной группы нами был взят клинически наиболее распространенный вариант – вестибулярная мигрень. Диагноз вестибулярной мигрени устанавливался согласно совместно утвержденным критериям общества Барани и Международного общества головной боли. Необходимо отметить, что по данным эпидемиологических исследований вестибулярная мигрень действительно является широко распространенным поражением вестибулярного анализатора, возникая примерно в 10% случаев мигрени [15]. При этом приступы мигрени и приступы вращательного головокружения могут не совпадать по времени с эпизодом мигренозной головной боли [18, 32]. Необходимо отметить, что распространенность вестибулярной мигрени в Российской популяции не оценивалась, однако есть данные, позволяющие говорить о том, что в рутинной

амбулаторной практике происходит, вероятнее всего, гиподиагностика данного состояния, [11, 15, 85]. В нашем исследовании из 34 пациентов с вестибулярной мигренью 14 пациенток до включения в исследование наблюдались у невролога с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», 2 пациентки имели диагноз психогенного головокружения, 2 пациентки доставлялись в стационар скорой медицинской помощью с диагнозом «ТИА в ВББ».

Среди пациентов с вестибулярной мигренью широко распространены недостаточность и дефицит 25-ОН-витамина Д (соответственно), нормальные значения наблюдались лишь у 36,1% испытуемых. Показатели распространения дефицита и недостаточности оказались выше, чем в среднем в популяции. Эти результаты можно связать с преобладанием среди группы с центральными вестибулярными нарушениями пациентов с вестибулярной мигренью. Необходимо подчеркнуть, что не проводилось отдельных исследований по распространенности недостатка 25-ОН-витамина Д среди пациентов с вестибулярной мигренью, однако, нет убедительных предпосылок предполагать наличие принципиальных отличий по этому показателю по сравнению с другими формами мигрени. По последним данным дефицит и недостаточность активных форм витамина Д среди пациентов с различными формами мигрени распространены шире, чем в общей популяции, достигая 77-80% [203, 232]. В нашем собственном пилотном исследовании, включавшем 23 пациента с вестибулярной мигренью, «средний уровень 25-ОН-витамина Д составил 23 ± 15 нг/мл (что соответствует недостаточности)» [10].

Необходимо отметить, что исходная группа пациентов с ДППГ была несопоставима по возрасту с пациентами с центральным вестибулярным синдромом. Это связано с разницей среднего возраста манифестации нозологий. Для адекватного статистического анализа из исходной группы пациентов с ДППГ были выбраны 30 сопоставимых по возрасту пациентов. При сравнении статистически достоверных отличий выявлено не было. Необходимо отметить, что в зарубежных работах сравнение уровня 25-ОН-витамина Д среди пациентов с ДППГ проводилось преимущественно только со здоровыми добровольцами.

Исследований, сопоставляющих уровень 25-ОН-витамина Д среди пациентов с ДППГ и центральными вестибулярными нарушениями, ранее не проводилось. Однако, группой ученых из Казани в 2021 г. было опубликовано исследование, где уровень гидроксивитамина Д среди пациентов с ДППГ сопоставлялся с пациентами с другими вестибулярными нарушениями, как периферического, так и центрального генеза (вестибулярный нейронит, болезнь Меньера, ОНМК в вертебробазидном бассейне, вестибулярная мигрень, ПППГ и некоторые другие) [27]. Их исследование продемонстрировало статистически значимые различия между этими двумя группами. Необходимо подчеркнуть, что группа сравнения в этом исследовании была весьма гетерогенна и включала в себя заболевания с абсолютно разными патогенетическими механизмами. Напротив, в нашем исследовании вторая группа испытуемых была представлена преимущественно пациентами с вестибулярной мигренью, и полученные нами результаты позволяют предположить, что недостаток витамина Д является важным патофизиологическим звеном в развитии вестибулярной мигрени, что и привело к отсутствию статистически значимых различий между группами с ДППГ и центральным вестибулярным синдромом. Принципиально другие результаты были опубликованы в 2021 г. немецкими учеными. В этом исследовании сравнение концентрации 25-ОН-витамина Д проводилось между пациентами с ДППГ и другими вестибулярными нарушениями. Статистически значимых различий получено не было, более того средние значения в группе с другими вестибулярными нарушениями были даже несколько ниже. При этом в данном исследовании группа с другими вестибулярными нарушениями была даже более гетерогенна (включала функциональное головокружение) [102]. Все эти результаты требуют дальнейшей оценки в последующих исследованиях.

Наше исследование подтверждает наличие связи между недостатком 25-ОН-витамина Д и частотой рецидивирования ДППГ. Группа пациентов с ДППГ была разделена на 2 подгруппы в зависимости от рецидивирования. Рецидивирование наблюдалось в 51% случаев, что сопоставимо с данными, полученными в других исследованиях [67, 164]. Статистически значимо ниже

показатель 25-ОН-витамина Д оказался в группе пациентов с рецидивированием. Эти результаты коррелируют с результатами, полученными в зарубежных исследованиях, а также в исследовании, опубликованном научной группой из Казани. Даже в систематическом обзоре, не продемонстрировавшем статистически значимых различий по показателю 25-ОН-витамина Д между группами с ДППГ и здоровыми добровольцами, были выявлены статистически значимо более низкие показатели гидроксивитамина Д среди пациентов с рецидивирующими формами. Более того, в упомянутом выше систематическом обзоре 2020 г. оценивалась не только связь между дефицитом 25-ОН-витамина Д и возникновением ДППГ, но и между дефицитом 25-ОН-витамина Д и рецидивированием и была доказана связь между частотой рецидивирования и более низкими показателями гидроксивитамина Д. Все эти результаты также подтверждают теорию структурных изменений отокониального аппарата при ДППГ. Очевидно, что возникающие на фоне недостатка 25-ОН-витамина Д нарушения кальциево-фосфорного обмена ведут к невозможности адекватного восстановления структурных компонентов отолитовой мембраны и происходят повторные отрывы отолитов с дальнейшим их смещением в полукружные каналы. Особенностью нашей работы стало выявление с помощью построения модели ROC-анализа, порогового значения 25-ОН-витамина Д. Значение ниже этого уровня (22,3 нг/мл) является предикторным для развития рецидивов, что позволяет индивидуализировать тактику ведения каждого пациента с ДППГ. Ранее Rhim G и соавт. в своем исследовании показали, что риск рецидивирования ДППГ возрастает при значениях 25-ОН-витамина Д менее 15 нг/мл (статистически был использован метод бинарной логистической регрессии) [180]. Также важной находкой в нашем исследовании стало обнаружение обратной взаимосвязи между показателем 25-ОН-витамина Д и возрастом пациента. Это корреляция еще раз подчеркивает, что вклад недостатка витамина Д в развитие ДППГ связан, прежде всего, с его классическими эффектами на кальциево-фосфорный обмен. С возрастом отмечается повышение распространенности остеопении/остеопороза. Остеопороз характеризуется дисметаболическими

изменениями сразу нескольких показателей крови, включая 25-ОН-витамин Д (характерно его снижение).

Необходимо отметить, что у пациентов с ДППГ, вошедших в наше исследование, средний возраст был несколько выше, чем средний возраст таких пациентов в популяции по данным эпидемиологических исследований [161, 215]. Это, вероятнее всего, было связано с процедурой рекрутирования в исследование (преимущественно, госпитализированные пациенты неврологического отделения клиники).

Также в нашем исследовании в качестве дополнительных факторов оценивались нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение (NLR), и гомоцистеин. Гомоцистеин является одним из интегративных факторов эндотелиальной дисфункции. Его преимуществом является его широкое использование в рутинной клинической практике и доступность для изучения. Необходимо отметить, что ранее было проведено исследование, демонстрировавшее худшие результаты вестибулярной компенсации после перенесенного вестибулярного нейронита [177], однако для пациентов с ДППГ исследований гомоцистеина ранее не проводилось. В группе с ДППГ среди пациентов были выявлены следующие статистически значимые корреляции. Была выявлена прямая связь между возрастом пациента и уровнем гомоцистеина в плазме крови. Также была выявлена обратная взаимосвязь между гомоцистеином и показателем 25-ОН-витамина Д [8]. Адекватная интерпретация полученных результатов требует дальнейших исследований, однако эти данные позволяют говорить о потенциальном вкладе недостатка 25-ОН-витамина Д в нарушения микроциркуляторного русла, что косвенно подтверждается результатами работ, указывающих на связь между недостатком 25-ОН-витамина Д и цереброваскулярной патологией [153, 175], что, возможно, связано с модулирующим эффектом активных форм витамина Д на синтез оксида азота. Кроме того, Vela Vuki и соавт. опубликовали оригинальную гипотезу о влиянии неклассических эффектов (прежде всего, иммуномодулирующего эффекта) в развитие отоневрологических расстройств [71]. Однако механизмы подобных

неклассических эффектов 25-ОН-витамина Д пока не до конца ясны. Зарубежными коллегами опубликовано несколько не связанных друг с другом исследований, демонстрирующих выявление маркеров сосудистого неблагополучия (атеросклероз брахиоцефальных артерий, гиперлипидемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа) среди пациентов с ДППГ чаще, нежели в общей популяции. Также были опубликованы данные единичных исследований, указывающих на повышение среди пациентов с ДППГ других факторов эндотелиальной дисфункции (фактор фон Виллебранда, VCAM-1) [155,104], снижение антиоксидантной защиты (снижение уровня СОД-1) [143]. Таким образом, учитывая результаты собственного исследования, есть возможность формирования гипотезы о взаимосвязи между развитием ДППГ и нарушениями микроциркуляции: нарушение микроциркуляции вследствие эндотелиальной дисфункции в области отоконияльного аппарата ведет к его дистрофическим изменениям, формированию несовершенных отокониев, и как следствие к более легкому отделению отолитов от мембраны с последующим их попаданием в полукружные каналы. Однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения на фактическом материале с исследованием большего числа показателей и большего числа пациентов. Необходимо отметить, что статистически значимых различий по уровню гомоцистеина между пациентами с ДППГ и пациентами с центральными вестибулярными нарушениями не наблюдалось.

Ранее исследований, посвященных маркерам эндотелиальной дисфункции среди пациентов с центральным вестибулярным синдромом, не проводилось. Однако ввиду подавляющей доли вестибулярной мигрени в этой группе, мы можем с некоторыми допущениями попробовать сопоставить результаты нашей работы с результатами других работ, оценивающих маркеры эндотелиальной дисфункции, в том числе уровень гомоцистеина среди пациентов с мигренью. Зарубежными коллегами были проведены исследования, рассматривающие вклад различных факторов эндотелиальной дисфункции, с достаточно противоречивыми результатами. Наиболее однозначными нарушениями функции

эндотелия можно считать повышение асимметричного диметиларгинина (ингибирует синтез оксида азота) [165, 204], эндотелина-1 (один из основных вазоконстрикторов) [94,126,165]. По данным некоторых исследований можно говорить об изменениях показателей коагуляции: повышение активности тромбоцитов, уровня фибриногена и протромбина [165,203]. Значительное место в плеяде этих исследований занимает оценка гомоцистеина. Несмотря на то, что часть исследований не демонстрирует более высоких уровней гомоцистеина по сравнению с группой контроля [142], в нескольких исследованиях повышение уровня гомоцистеина крови по сравнению с группой контроля было отмечено [64,72,96]. Более того, в одном исследовании у пациентов с мигренью были зафиксированы повышенные показатели гомоцистеина в ликворе [119]. Эти данные, вероятнее всего, связаны с мутациями в генах MTHFR фолатного цикла, по некоторым данным такие мутации чаще выявляются у пациентов с мигренью, чем в общей популяции [205]. По результатам нашего исследования пациенты с центральным вестибулярным синдромом имели нормальные значения гомоцистеина (среднее значение 10 мкмоль/л), гипергомоцистеинемия наблюдалась лишь у 3 пациентов. Статистически значимых различий с группой с ДППГ также выявлено не было. Впрочем, сравнения со здоровыми добровольцами не проводилось, а выше мы уже упоминали о потенциальном вкладе в патогенез ДППГ эндотелиальной дисфункции.

Показатель нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения оказался выше в группе с ДППГ (медианное значение 1,94 в группе с ДППГ, медианное значение 1 в группе с центральными вестибулярными нарушениями). Однако эти различия были статистически незначимыми. Также необходимо отметить отсутствие его корреляции нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения с другими исследуемыми лабораторными или клиническими показателями, включая рецидивирование.

В нашем исследовании применялся ряд шкал. Тяжесть головокружения оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести головокружения - ШОГ (валидизированный перевод ДНН). В группе пациентов с ДППГ средний балл по

шкале соответствовал умеренной тяжести головокружения, что в целом, соответствует результатам коллег в этой области [27, 33, 234]. Между тем, уровень ШОГ оказался статистически значимо выше в группе с рецидивирующим головокружением, что указывает на целесообразность оценки пациента по этой шкале. Среди пациентов с ДППГ повышен уровень как ситуативной, так и личностной тревожности, отмечается положительная корреляция между этими показателями. В некоторых исследованиях была продемонстрирована прямая корреляция между показателем ШОГ и уровнем тревоги [234]. Однако в нашем исследовании подобной взаимосвязи не наблюдалось, что, вероятнее всего, также связано с особенностями рекрутирования (пациенты стационара, которым был установлен диагноз ДППГ, чаще всего, имели длительный анамнез головокружения, что могло несколько сгладить уровень ситуативной тревожности). Следует отметить, что в рутинной клинической практике оценку тревоги и депрессии обязательно проводят при выявлении диагноза персистирующего постурального перцептивного головокружения (ПППГ), тогда как в случае с ДППГ необходимость оценки этих показателей не очевидна. Между тем негативный преморбидный психоэмоциональный фон может препятствовать достижению комплайенса, и, возможно, способствовать сохранению резидуальных симптомов в дальнейшем. Более того, по данным ретроспективного исследования Тайваньских ученых, пациенты с повышенным уровнем тревоги имеют более высокий риск развития ДППГ [82], эти результаты нуждаются в дальнейшем осмыслении и оценке в совокупности с другими факторами риска.

В группе с вестибулярной мигренью уровень ситуативной и личностной тревожности выше, чем в группе с ДППГ, но эта разница оказалась статистически незначимой. Необходимо отметить, что в обеих группах средний балл по шкале депрессии Бека составил 11 баллов, что соответствует субклинической депрессии. Однако в группе с центральными нарушениями были выделены пациенты, у которых на фоне центрального вестибулярного синдрома развилось ПППГ. Эти пациенты имели более высокие значения депрессии по шкале депрессии Бека. Более того, при проведении ROC-анализа, было выявлено пороговое значение

шкалы Бека (12 баллов), которое является предиктором развития ПППГ в группе пациентов свестибулярной мигренью. Кроме того, в группе пациентов с вестибулярной мигренью отмечается прямая взаимосвязь между баллом по шкале депрессии Бека и уровнем тяжести головокружения по шкале ШОГ. Необходимо подчеркнуть, что по опубликованным данным зарубежных авторов до 25% пациентов после острого вестибулярного синдрома в дальнейшем имеют риск развития ПППГ [174]. При этом не учитывалось, был ли этот острый вестибулярный синдром однократным (как например, в случае однократного приступа ДППГ либо вестибулярного нейронита), или же рецидивирующим (как чаще всего и бывает при вестибулярной мигрени). Хотелось бы отметить, что отдельных исследований психоэмоциональных факторов у пациентов с вестибулярной мигренью немного. Так в 2019г. Ven и соавт. были опубликованы результаты такого исследования. Среди описанных психогенных расстройств преобладали тревога (70,2%) и депрессия (40,5%) [59]. В другом исследовании, сравнивавшем психоэмоциональные показатели между пациентами с вестибулярной мигренью и пациентами с другими формами мигрени, средний уровень депрессии Бека у пациентов с вестибулярной мигренью оказался равен 14 баллов, что даже выше результатов нашего исследования (11 баллов), тревога оценивалась по другой шкале (Гамильтонская шкала оценки тревожности) [132]

Ранее были опубликованы работы, указывающие на взаимосвязь низкого уровня 25-ОН-витамина Д и показателей депрессии и тревоги [52,53,115]. Мы провели корреляционный анализ между психопараметрическими показателями и метаболическими, однако статистически значимых корреляций не получили, что, вероятнее всего, указывает на другие механизмы формирования психоэмоциональных расстройств у пациентов с вестибулярными нарушениями.

Полученные данные указывают на то, что у пациентов с вестибулярными нарушениями необходимо в рутинной клинической практике объективно оценивать уровень тревоги и депрессии, с тем чтобы в дальнейшем разрабатывать индивидуальную программу вестибулярной реабилитации с учетом психоэмоциональных нарушений и, в том числе, фармакологической коррекции.

Таким образом, проведенное исследование указывает на необходимость дальнейшей разработки диагностических алгоритмов при выявлении системного головокружения, внедрения в скрининг анализа метаболических факторов в плазме крови, активное использование базовых шкал оценки психоэмоционального состояния пациентов с головокружением. Также проведенная работа позволяет сформулировать новую гипотезу зависимости состояния отоконияльного аппарата от состояния микроциркуляторного русла, приоткрывая нам потенциальные направления дальнейших исследований в этой области неврологии.

ВЫВОДЫ

1. При доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении снижен уровень 25-ОН-витамина Д, что может иметь значение в патогенезе заболевания вследствие нарушения формирования отоконияльного аппарата, вызванного влиянием 25-ОН-витамина Д на кальциево-фосфорный обмен. Среди пациентов с вестибулярной мигренью широко распространен дефицит 25-ОН-витамина Д, что указывает на возможное влияние недостатка 25-ОН-витамина Д на развитие центральных вестибулярных нарушений.
2. При доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении уровень гомоцистеина обратно пропорционален уровню 25-ОН-витамина Д, что указывает на влияние недостатка 25-ОН-витамина на эндотелиальную дисфункцию, наблюдается также прямая корреляция между уровнем гомоцистеина и возрастом. Соотношение лейкоцитов не коррелирует с гомоцистеином или 25-ОН-витамином Д, что указывает на невоспалительный генез взаимосвязи.
3. При нейровестибулярных нарушениях широко распространены психоэмоциональные нарушения, преимущественно тревожно-депрессивного характера. Среди пациентов с ДППГ более высокий уровень по шкале ДНІ имеют пациенты с рецидивирующим течением ДППГ. Более высокий балл по шкале депрессии Бека ассоциирован в группе с вестибулярной мигренью с наличием ПППГ.
4. При рецидивирующем доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении уровень 25-ОН-витамина Д ниже 22,3 нг/мл является предиктором рецидивов заболевания. Уровень 25-ОН-витамина Д статистически значимо ниже среди пациентов с ДППГ по сравнению со здоровыми добровольцами.
5. Статистически значимых различий по лабораторным показателям между пациентами с ДППГ и вестибулярной мигренью не выявлено. Уровень

ситуативной тревожности выше среди пациентов с вестибулярной мигренью по сравнению с ДППГ.

6. При выявлении недостаточности или дефицита 25-ОН-витамина добавление препаратов 25-ОН-витамина Д (холекальциферола) способствует снижению частоты рецидивов ДППГ и уменьшению выраженности и частоты приступов вестибулярной мигрени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с рецидивами ДППГ и вестибулярной мигренью с частыми приступами желательно проводить исследование 25-ОН-витамина Д в плазме крови с последующей коррекцией при выявлении снижения.
2. При выявлении у пациента с ДППГ уровня 25-ОН-витамина Д 22 нг/мл или ниже целесообразно включение пациента в группу диспансерного наблюдения ввиду высокого риска рецидивирования.
3. Всем пациентам с вестибулярной мигренью целесообразно оценивать наличие тревоги и депрессии, при высоком уровне депрессии следует обсудить применение антидепрессантов.
4. При доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении следует проводить оценку уровня гомоцистеина, если у пациента выявлен дефицит 25-ОН-витамина Д.
5. При выявлении дефицита или недостаточности 25-ОН-витамина Д среди пациентов с ДППГ и вестибулярной мигренью целесообразно назначение препаратов 25-ОН-витамина Д (холекальциферола).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- DWI – diffusion-weighted imaging, диффузионно-взвешенное изображение
- VCAM -1 - Vascular cell adhesion molecule first type
- АД – артериальное давление
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ВМ– вестибулярная мигрень
- ГТР – генерализованное тревожное расстройство
- ДИ – доверительный интервал
- ДППГ – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение
- ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ЛЗПК – левый задний полукружный канал
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- Me – медиана
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПЗПК – правый задний полукружный канал
- ПППГ – персистирующее постуральное перцептивное головокружение
- СОД-1 – супероксиддисмутаза первого типа
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ЦНС – центральная нервная система
- ШОГ (DHI) – шкала оценки тяжести головокружения (Dizziness handicap inventory)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулина О.В. Частота, причины, лечение и прогноз острого вестибулярного головокружения в неотложной неврологии: дисс. канд. мед.наук: 14.00.13/ Абдулина Ольга Владимировна. – М. –, 2007- 92с.
2. Алексеева Н.С. Головокружение. Отоневрологические аспекты / Н.С.Алексеева. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2017. – 184 с.
3. Антоненко Л.М. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению./ Л.М.Антоненко, Е.Н. Застенская//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019.-№11(4).-С.136-144
4. Антоненко Л. М. Вестибулярное головокружение./ Л.М. Антоненко, В.А. Парфенов// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020—Т.120— №6.—С.125—130.
5. Антоненко Л.М.Лекарственная терапия периферического вестибулярного головокружения /Л.М. Антоненко, В.А. Парфенов// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2017. — Т. 9. —№ 1. — С. 106–110.
6. Антоненко Л.М. Психогенное головокружение./Л.М. Антоненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2016. — Т. 8. — № 2. — С. 50–54.
7. Беденко А.С. Нарушения метаболизма а патогенезе различных причин головокружения и неустойчивости/ А.С. Беденко, Л.М. Антоненко, А.Н. Баринов // Вестник РАМН. —2020. — Т 75. — №6. –С. 605—608.
8. Беденко А.С. Витамин D и гомоцистеин при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении/ А.С. Беденко, Л.М. Антоненко//Медицинский Совет. — 2022.— №2. —С.63-69.
9. Беденко А.С. Дефицит витамина D при доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении./А.С. Беденко, Антоненко Л.М.//Consilium Medicum. —2021.—Т.23— №11).—С.858–861.

10. Беденко А.С. Метаболические нарушения у пациентов с вестибулярной мигренью. / А.С. Беденко, Л.М. Антоненко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2021. — Т.13 — №4. — С.359—366.
11. Беденко А.С. Вестибулярная мигрень как причина головокружения: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и терапии. / А.С. Беденко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2020. — Т.12 — №3. — С.177—181.
12. Беденко А.С. Метаболические факторы в патогенезе мигрени и головокружения / А.С. Беденко // Медицинский алфавит. — 2020. — №33. — С.18-20.
13. Беденко А.С. Системное головокружение в практике невролога: редкие причины — сложные решения. / А.С. Беденко // Медицинский алфавит. — 2019. — Т.2 — №19. — С.34—36
14. Брандт Т. Головокружение / Т. Брандт, М. Дитерих, М. Штрупп ; [Пер. с англ. под ред. Замерграда М. В.]. — Москва : Практика, 2009. — 200 с.
15. Бронштейн А. Головокружение / А. Бронштейн, Т. Лемперт. — Москва: ГЭОТАР—Медиа, 2019. — 216 с.
16. Вейс Г. Головокружение // Неврология Подред. М. Самуэльса / Г. Вейс. — Москва: Практика, 1997. — С.94—120.
17. Гассиева Д.М. Взаимосвязь мигрени и вестибулярных расстройств. / Д.М. Гассиева, М.В. Замерград, Г.Р. Табеева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2019. — Т.11 — № 1. — С.88–96.
18. Гусева Е.И. Неврология: национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С.1156—1160.
19. Диагностика и лечение нарушений равновесия при заболеваниях нервной системы [Текст]: клинические рекомендации / под общей редакцией д.м.н., проф. М. В. Замерграда. - 2-е изд. - Москва : МЕДпресс-информ, 2019. — С.101

20. Древаль А.В. Внекостные эффекты витамина Д (обзор литературы)/ А.В. Древаль, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков, Л.Х. Тевосян//Российский медицинский журнал. —2017. — №1. — С. 53—56.
21. Замерград М.В. Мигрень-ассоциированное головокружение./М.В. Замерград// Медицинский совет. —2013.—№4. —С.28.
22. Замерград М. В. Дифференциальный диагноз и лечение вестибулярного головокружения/М.В. Замерград, В.А. Парфенов, О.В. Косивцова О. В.// Медицинский совет. — 2012. —№4. —С.48—53.
23. Иванова Т.А.Вестибулярная мигрень. /Т.А.Иванова, Е.Г. Филатова. //Фарматека. —2015.— № 19.—С.21–27
24. Кадыков А.С.Тесты и шкалы в неврологии./А.С.Кадыков, Л.С. Манвелова —Москва: МЕДпресс-информ, 2015.—224 с.
25. Кадыкова А.С. Практическая неврология: руководство для врачей./А.С.Кадыкова, Л.С. Манвелова, В.В. Шведкова— М.: Гэотар-Медиа, 2014. — С. 36–52.
26. Казанцев А.Ю.Дефицит витамина Д как возможный фактор риска доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения: обзор литературы. /А.Ю. Казанцев, Э.З. Якупов. //Неврологический вестник. — 2017. — Т. XLIX. —№3. — С. 60—63.
27. Казанцев А.Ю. Исследование дефицита витамина Д у пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением: ретроспективное клиническое исследование./ А.Ю. Казанцев, Э.З. Якупов.//Фарматека. —2020. — №3. —89—95.
28. Камчатнов П.Р. Головокружение в практике невролога. /П.Р.Камчатнов//Российский медицинский журнал— 2005. — №12. —С. 824.
29. Кунельская Н.Л.Эффективный алгоритм диагностики и лечения доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. /Н.Л. Кунельская , А.Л. Гусева А, Е.В. Байбакова, С.Д. Чистов, М.А. Чугунова//Вестник оториноларингологии, 2015. — №5. — С19—22.

30. Лебедева Н.В. Диагностика и лечение больных с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением в повседневной клинической практике/Н.В. Лебедева, М.В. Замерград, В.А.Парфенов, Л.М. Антоненко// Терапевтический архив. —2017. — Т. 89. — № 1. — С. 57–61
31. Левина Ю.В. Эпидемиологическая характеристика больных, страдающих кохлеовестибулярными нарушениями при гидропсе лабиринта./ Ю.В. Левина, Н.Л. Кунельская, А.А. Красюк, Я.А. Бауш //Вестник оториноларингологии. — 2011. — №4.—С.40—42.
32. Ли А.В.Вестибулярная мигрень: диагностика и оптимизация терапии./А.В. Ли, Е.В. Пархоменко, А.Н. Баринов//Журналневрологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. —2017. —Т. 117. —№ 8. — 59—66.
33. Макаров С.А. Клинико-психологические особенности пациентов при впервые возникших и рецидивирующих приступах доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. / С.А. Макаров, А.Л. Гусева, Г.М. Дюкова, В.Л. Голубев, А.Б. Данилов// Вестник оториноларингологии. — 2020. — Т. 85 — №5. — С. 51—56.
34. Мельников О.А. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Ж./О.А. Мельникова, М.В. Замерград//Лечащий врач. — 2000. — №1 —С. 15—19.
35. Пальчун В.Т. Болезнь Меньера: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. /В.Т. Пальчун, А.Л. Гусева, Ю.В. Левина//Consilium Medicum. 2016. — Т.18. —№ 3. —С. 107—116.
36. Пальчун В.Т. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: особенности клинической картины и их влияние на выбор тактики врача./Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гусева А.Л., Макаров С.А.//Вестник оториноларингологии. 2021—Т.86— №4. —С.4—8.
37. Парфенов В.А.Периферическая вестибулопатия под маской инсульта./В.А.Парфенов, О.В. Абдулина, М.В. Замерград.//Неврологический журнал. — 2005. — №6. — 28— 32.

38. Парфенов В.А. Вестибулярный нейронит. /В.А.Парфенов //Медицинский Совет. — 2021. —№ 2. — С. 31— 36.
39. Парфенов В.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. 3-е изд./В.А. Парфенов, М.В. Замерград, О.А.Мельников. —Москва: МИА, 2019.—208 с.
40. Петрушкина А.А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации./А.А.Петрушкина, Е.А Пигарова, Л.Я. Рожинская//Остеопороз и остеопатии. 2018. —Т.21— №3. —С.15—20.
41. Пигарова Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина у взрослых./Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е.Белая и др.//Проблемы эндокринологии. — 2016.— Т.62.— № 4— С.60–84.
42. Рукавицын, О. А. Гематология : национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 224-227 с.
43. Самарцев И.Н. Острые приступы головокружения в неврологической практике: вопросы эпидемиологии./И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов//Известия Российской Военно-медицинской академии. — 2019. —Т. 38. — №3 (Прил). —С. 222—223.
44. Старостина Е.Г. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных./Е.Г.Старостина, Г.Д.Тэйлор, Л.К. Квилти Л и др.//Социальная и клиническая психиатрия.—2010. —Т.4—№4. —С.31—38.
45. Степанченко А.В. Головокружение: руководство для врачей/ А. В. Степанченко, Н.А. Петухова, С.А.Трущелев. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 271 с.
46. Филатова Е.Г. Диагностика и принципы терапии головокружения у пациентов с мигренью./Е.Г. Филатова, Т.А.Иванова //РМЖ. —2018. — Т.4 — № 2. — С.55–59.
47. Adam A.M. Benign positional vertigo and hyperuricaemia./A.M.Adam// East Afr Med J. – 2005. – Vol. 82(7). – P.376 – 37–38.

48. Albernaz P.L.M. Menière's Disease and Disorders of the Carbohydrate Metabolism Involving the Inner Ear./ P.L.M. Albernaz// *Int Arch Otorhinolaryngol.*–2019.–Vol.23(2).–P.218–220. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673698>.
49. Al.Garni M. A. Association of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. / M. A. Al.Garni, A. A. Mir-za, A. A. Althobaiti [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* – 2018. – Vol. 275, № 11. – P. 2705–2711. doi.org/10.1007/s00405-018-5146-6
50. Almeida O.P. Aspirin decreases the risk of depression in older men with high plasma homocysteine./O.P. Almeida, L. Flicker, B.B. Yeap//*Transl Psychiatry.*–2012.–Vol.2(8)–e151. doi: 10.1038/tp.2012.79.
51. Amoozegar F. Depression comorbidity in migraine./F. Amoozegar//*Int Rev Psychiatry.*–2017.–Vol. 29 (5).–P.504–155. doi:10.1080/09540261.2017.1326882.
52. Anglin R.E.Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis./R.E.Anglin, Z. Samaan, S.D.Walter, S.D. McDonald.//*Br J Psychiatry.*–2013.–Vol.202.–P.100–107. doi:10.1192/bjp.bp.111.106666
53. Armstrong D.J.Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia.//D.J.Armstrong, G.K. Meenagh, I. Bickle/*Clin Rheumatol.* – 2007.–Vol.26(4).–P.551–554. doi: 10.1007/s10067-006-0348-5.
54. Atkinson M. Meniere's disease. The case for intensive vitamin therapy./M. Atkinson//*Eye Ear Nose Throat Mon.*–1963.–Vol.42.–P.40–50.
55. Aydın E.The relationship of homocysteine, vitamin B12, folic acid levels with vertigo./E. Aydın , S.T. Babakurban , O.N. Ozgirgin, L.N. OzlÜođlu.//*Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.*–2012.–Vol.22(4).–P.214–218. doi:10.5606/kbbihtisas.2012.041
56. Ayzenberg I.The burden of headache in Russia: validation of diagnostic questionnaire in a population based sample./I. Ayzenberg, Z. Katsarova, R. Mathalikov et al.//*European journal of neurology.*–2010.–Vol.18.–P.454–459.
57. Balaban C.D. Migraine, vertigo and migrainous vertigo: links between vestibular and pain mechanisms./C.D.Balaban//*Journal of vestibular research.*–2011.–Vol.21 (6).–P.315–321. doi:10.3233/VES-2011-0428.

58. Bayazit Y. Assessment of migraine-related cochleovestibular symptoms./Y. Bayazit, M. Yilmaz, S. Mumbuc, M. Kanlikama//Revue Laryngol Otol Rhinol.–2001. – Vol.122. –P.85–88.
59. Beh S.C.The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings./S.C.Beh, S. Masrour, S.V. Smith, D.I. Friedman//Headache.–2019.–Vol.59(5).–P.727–740. doi: 10.1111/head.13484. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30737783.
60. Bertone-Johnson E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence?/E.R. Bertone-Johnson//Nutr Rev.–2009.–Vol.67(8).–P.481–92. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00220.x.
61. Bhattacharyya N. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo /N. Bhattacharyya//Otolaryngol Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 139, № 5. – P. 47–81. doi: 10.1016/j.otohns.2008.08.022.
62. Bi J. Study on the Bone Metabolism Indices and Otoconin-90 in Benign Paroxysmal Positional Vertigo./J. Bi, B. Liu, Y. Zhang, Q. Zhou.//Otol Neurotol.–2021.–Vol.42(6).–e744–e749. doi: 10.1097/MAO.0000000000003087.
63. Bisdorff A. R. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders /A. R. Bisdorff, J. P. Staab, D. E. Newman-Toker//Neurol Clin. – 2015. – Vol. 33, № 3 – P. 541–550. doi: 10.1016/j.ncl.2015.04.010.
64. Bokhari F.A. Plasma homocysteine in patients of migraine without aura./ F.A. Bokhari, T.A. Shakoori, S.A.Hassan et al. //J Ayub Med Coll Abbottabad.–2010.–Vol.22 (2).–P.52–55.
65. Bowyer S.M. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. /S.M.Bowyer, K.S. Aurora, J.E. Moran et al.//Ann. Neurol. –2001.–Vol.50. –P.582–587. doi:10.1002/ana.1293.
66. Brandt T. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders./T. Brandt, T. Huppert, K. Hofner et al.//Restor Neurol Neurosci.–2010.–Vol.28(1)–P.69-82.

67. Brandt T. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6-17 years) of 125 patients./T. Brandt,Huppert D., Hecht J., Karch C., Strupp M.//Acta Otolaryngol.– 2016. – Vol. 126, № 2. – P. 160–163. doi: 10.1080/00016480500280140.
68. Bronstein A.M. Dizziness:A Practical Approach to Diagnosis and Managment./A.M. Bronstein, T.Lempert.Cambrige University Press, 2007.–P.83–91.
69. Büki B. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo/B. Büki, M. Ecker, H. Jünger, Y. W. Lundberg // Med Hypotheses. – 2013. – Vol. 80, № 2 – P. 201–204. doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.029.
70. Büki B. Vitamin D supplementation may improve symptoms in Meniere's disease./B. Büki , H. Jünger , Y.W. Lundberg//Med Hypotheses. –2018.–Vol.116.–P.44–46. doi:10.1016/j.mehy.2018.04.019
71. Buki B. The price of immune responses and the role of vitamin D in the inner ear./B.Buki, H. Junger, Y. Zhang, Y.W. Lundberg//Otol Neurotol.–2019.–Vol.40(6).–P.701–709. doi:10.1097/MAO.0000000000002258
72. Cacciapuoti F. Migraine homocysteine-related: old and new mechanisms/F. Cacciapuoti//Neurol Clin Neurosci. – 2017. – Vol.5(5). – P.137 – 40. doi:10.1111/ncn3.12128.
73. Calabrese V. Oxidative stress, redox homeostasis and cellular stress response in Ménière's disease: role of vitagenes./ V. Calabrese, C. Cornelius , L. Maiolino.etal.// Neurochem. Res. –2010–Vol.35.– P.2208–2217. doi: 10.1007/s11064-010-0304-2.
74. Carrillo V. Anomalies de la tolérance glucidique et pathologie du labyrinthe [Disorders of glucose tolerance and pathology of the labyrinth]/V. Carrillo, R. De Hertogh, J. Van den Eeckhaut , C. Peiffer//Acta Otorhinolaryngol Belg. –1984.–Vol.38(5).–P.474–484.
75. Casseb G.A.S. Levels of 25-hydroxyvitamin D₃, biochemical parameters and symptoms of depression and anxiety in healthy individuals./G.A.S.Casseb, G. Ambrósio, A.L.S. Rodrigues, M.P. Kaster//Metab Brain Dis.–2019.–Vol.34(2).–P.527–535. doi: 10.1007/s11011-018-0371-7.

76. Cavestro C. Novelty in Inflammation and Immunomodulation in Migraine./ C.Cavestro, M. Ferrero, S. Mandrino et al.//*Curr Pharm Des.*–2019.–Vol. 25 (27).–P.2919–2936. doi:10.2174/1381612
77. Celikbilek A. Do platelet indices have role in benign paroxysmal positional vertigo?/A. Celikbilek, N. Tanik, G. Zararsiz et al.//*Neurol Res.*–2014–Vol.36(8).–P.763–768. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000315.
78. Cesar J. M. Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis./ J.M. Cesar, A. Garcia-Avello, A.M. Vecino et al.//*Acta Neurol Scand.* –1995.– Vol. 91. –P.412–413.
79. Chan K-C. Osteoporosis is associated with increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population-based study./K.C.Chan, Y.T. Tsai, Y.H. Yang//*Arch Osteoporos.*–2017.–Vol.12(1).–P.106.
80. Cha Y. H. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients./Y.H.Cha, H.Lee, L.S. Santell, R.W. Baloh//*Cephalalgia.* –2009. – Vol.29.–P.550–55. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01770.x.
81. Chen J. Risk Factors for the Occurrence of Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review and Meta-Analysis/J. Chen, W. Zhao, X. Yue, P. Zhang//*Front Neurol.* – 2020. – Vol. 506, № 11. doi:10.3389/fneur.2020.00506
82. Chen Z.J. Increased risk of benign paroxysmal positional vertigo in patients with anxiety disorders: a nationwide population-based retrospective cohort study./Z.J. Chen, C.H. Chang, L.Y. Hu et al//*BMC Psychiatry.* –2016. –Vol.16. –P.238. doi: 10.1186/s12888-016-0950-2.
83. Choi H.G. Osteoporosis increases the risk of benign paroxysmal positional vertigo: a nested case-control study using a national sample cohort./H.G. Choi, J.K. Lee, I.G. Kong et al.//*Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019.–Vol.276(2).–P.335–342. doi: 10.1007/s00405-018-5230-y.
84. Chu C. H. Migraine is associated with a increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population- based study/C.H Chu, C.J. Liu, L.Y. Li. et al.//*J Headache Pain.* –2015.–Vol.16.–P.62. doi:10.1186/s10194–015–0547-z.

85. Comolli L. Schwindelerkrankungen in einem tertiären HNO-Notfallzentrum [Dizziness and vertigo in a tertiary ENT emergency department]./L. Comolli, M. Goeldlin, J. Gaschen et al.//HNO. –2020.–Vol.68(10).–P.763–772. doi:10.1007/s00106-020-00857-6
86. D'Avila. Glucose and insulin profiles and their correlations in Ménière's disease. / C. D'Avila, L. Lavinsky //Int Tinnitus J.–2005.–Vol.11(2).–P.170–176.
87. Dieterich, Marianne. Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness./M. Dieterich, J. P. Staab.//Current opinion in neurology. –2017. –Vol.30 (1).–P.107–113.
88. Dresler T.Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications./T.Dresler, S. Caratozzolo, K. Guldolf et al.//J Headache Pain.–2019.–Vol. 20 (1).–P.51. doi:10.1186/s10194-019-0988-x.
89. Eckhardt-HennA.Psychiatric disorders in otoneurology patients./A. Eckhardt-Henn, M. Dieterich//Neurol Clin. –2005.–Vol. 23. –P.731–749.
90. Eid A.Vitamin D supplementation ameliorates severity of generalized anxiety disorder (GAD). /A. Eid, S. Khoja, S. AlGhamdi et al.//Metab Brain Dis.–2019.–Vol.34(6).–P.1781–1786. doi: 10.1007/s11011-019-00486-1.
91. Elliott M.E. Osteoporosis assessment strategies for male nursing home residents./M.E. Elliott, P.J. Drinka, P. Krause et al.//Maturitas.–2004.–Vol.48(3).–P.225–233. doi:10.1016/j.maturitas.2003.11.005
92. Folstein M.The homocysteine. hypothesis of depression./M. Folstein, T. Liu, I. Peteretal.//Am J Psychiatry.–2007.–Vol.164.–P.861–867
93. Formeister E.R.The Epidemiologyof Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study.//E.R. Formeister, K. Habib, S. Jeffrey Michael /Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology.–2018.–Vol. 39. doi:10.1097/MAO.0000000000001900.

94. Furman J.M. migraine: clinical aspects and pathophysiology./J.M.Furman, D.A. Marcus, C.D. Balaban//Lancet Neurol.–2013.–Vol.12(7).–P.706–715.
doi:10.1016/S1474-4422(13)70107-8.
95. Gallai V. Endothelin-1 in migraine and tension-type headache./V. Gallai, P. Sarchielli, C. Firenze et al.//Acta Neurol Scand. – 1994. –Vol. 89.–P.47–55.
96. Gavgani S. C. Comparative study on homocysteine levels in migraine patients and normal peoples./S.C. Gavgani, M.M. Hoseinian//Ann Biol. Res.–2012.–Vol. 3. – P.1804–1807.
97. Gazerani P. A randomized, doubleblinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine./P. Gazerani, R. Fuglsang, J.G. Pedersen et al.//Curr Med Res Opin.–2019.–Vol.35 (4).–P.715–23.
doi:10.1080/03007995.2018.1519503.
98. Gazquez I.Genetics of recurrent vertigj and vestibular disorders./I. Gazquez, J.A. Lopez-Escamez.//CurrGenomics.–2011.–Vol.12.–P.443–450.
doi:10.2174/138920211797248600.
99. Ghorbani Z. The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial./Z.Ghorbani, P. Rafiee, A. Fotouhi et al. //J Headache Pain. –2020.– Vol.21 (1).–P.22. doi:10.1186/s10194-020-01090-w.
100. Ghorbani Z.Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature./Z.Ghorbani, M. Togha, P. Rafiee et al.//Neurol Sci.–2019.–Vol.40 (12).– P.2459–77. doi:10.1007/s10072-019-04021-z.
101. Gioacchini F.M.Hyperglycemia and diabetes mellitus are related to vestibular organs dysfunction: truth or suggestion? A literature review./F.M. Gioacchini, R. Albera, M. Re et al.//Acta Diabetol.–2018. –Vol.55(12). –1201–1207. doi: 10.1007/s00592-018-1183-2
102. Goldschagg N. No evidence for a specific vitamin D deficit in benign paroxysmal positional vertigo./N. Goldschagg, D. Teupser, K. Feil, M. Strupp//Eur J Neurol.–2021. –Vol.28(9).–P.3182–3186. doi: 10.1111/ene.14980.

103. Gopen Q. Epidemiologic study to explore links between Meniere syndrome and migraine headache./Q Gopen, E. Viirre, J. Anderson//Ear, Nose and Throat Journal. – 2009. –Vol. 88 (11).–P.1200–1204. doi: 10.1111/j.1526–4610.2009.01557.x.
104. Goto F. The possible contribution of angiitis to the onset of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV)/.F. Goto, K.Hayashi, T. Kunihiro, K. Ogawa//Int Tinnitus J.– 2010. –Vol.16 (1).– P.25–28.
105. Guilemany J. M. Clinical and epidemiological study of vertigo at an outpatient clinic./J.M. Guilemany, P. Martinez E. Prades et al.//Acta Otolaryngol. –2004. – Vol.124(1).–P.49–52.
106. Guldiken B, Demir M, Guldiken S, Turgut N, Ozkan H, Kabayel L, Tugrul A. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in migraine during the interictal period./B. Guldiken, M. Demir, S. Guldiken et al.//J Clin Neurosci.–2009.–Vol.16(5)– P.672–4. doi: 10.1016/j.jocn.2008.08.015. Epub 2009 Mar 17.
107. Güçlütürk M.T. The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Benign Paroxysmal Positional Vertigo/M.T. Güçlütürk, Z.N. Ünal, O. İsmi et al.//J Int Adv Otol. –2016.–Vol.12.–P.101–105.
108. Gu X. [Study on the serum 25-hydroxyvitamin D levels of benign paroxysmal positional vertigo patients]./X. Gu et al.//Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck–2017.–Vol.31(12).–P.924–926. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.12.007. PMID: 29798413.
109. Hamed S. A. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: Relationship to atherosclerosis./S.A.Hamed, E.A Hamed, A.M. Ezz Eldin et al.//J Stroke Cerebrovasc Dis– 2010.–Vol.19– P.92–103.
110. Han K. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D in subtypes of idiopathic benign paroxysmal positional vertigo/K. Han, Y. M. Yun, S. G. Moon, S. H. Kim//Am J Otolaryngol. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 102313. doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102313
111. Han W.W. Characteristics of bone metabolism in postmenopausal female patients with different types of idiopathic benign paroxysmal positional vertigo: A single-centre

- retrospective study./W.W. Han, Y.Q. Wu, Z.Y.Fan et al.//Am J Otolaryngol.–2021.–Vol.42(6).–103–149. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103149.
112. Havia M. Prevalence of Meniere's disease in general population of Southern Finland./M. Havia, E. Kentala, I. Pyykkö//Otolaryngol Head Neck Surg.–2005.–Vol. 133.–P.762–768.
113. Heinrichs N. Predicting continued dizziness after an acute peripheral vestibular disorder./N. Heinrichs, C. Edler, S. Eskens et al.//Psychosom Med.–2007.–Vol.69(7).–P.700-707. doi:10.1097/psy.0b013e318151a4dd
114. Holle D. Persistent Postural-Perceptual Dizziness: A Matter of Higher, Central Dysfunction?/ D. Holle, B. Schulte-Steinberg, S. Wurthmann et al.//PLoS One.–2015.–Vol.10(11).–e0142468. doi: 10.1371/journal.pone.0142468.
115. Hoogendijk W.J. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults./W.J.Hoogendijk, P. Lips, M.G.Dik et al.//Arch Gen Psychiatry.–2008.–Vol.65(5).–P.508–512. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.508.
116. Hosseinnézhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective./A. Hosseinnézhad, M.F. Holick//Mayo Clin Proc.–2013.–Vol.88(7).–P.720–755. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011
117. Iljazi A. The Role of Endothelin in the Pathophysiology of Migraine—a Systematic Review. /A. Iljazi, C. Ayata, M. Ashina et al.//Curr Pain Headache Rep.–2018.–Vol.22(4)–P.27. doi:10.1007/s11916-018-0682-8.
118. Ishiyama A. Temporal Bone Histopathology of First-Generation Cochlear Implant Electrode Translocation./A. Ishiyama, G. Ishiyama, I.A. Lopez et al.//Otol Neurotol.–2019.–Vol.40(6).–e581–e591. doi: 10.1097/MAO.0000000000002247.
119. Isobe C. Remarkable increase in total homocysteine concentrations in the CSF of migraine patients with aura./C. Isobe, Y. Terayama Y.//Headache. –2010.–Vol.50 (10).–P.1561–1569. doi:10.1111/j.1526–4610.2010.01713.x.
120. Jang Y.S. Relationship between bone mineral density and clinical features in women with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo./Y.S.Jang, M.K.Kang //Otol Neurotol.–2009.–Vol.30(1).–P.95–100. doi: 10.1097/MAO.0b013e31818f5777

121. Jáuregui-Renaud K. Utricular hypofunction in patients with type 2 diabetes mellitus./K. Jáuregui-Renaud K, C. Aranda-Moreno, A. Herrera-Rangel//Acta Otorhinolaryngol Ital. –2017.–Vol.37(5).–P.–430–435. doi: 10.14639/0392-100X-1243.
122. Jen J.Clinical spectrum of episodic ataxia type 2./J.Jen, G.W. Kim, R.W. Baloh.//Neurology.–2004.– Jan 13. 62(1):–P.17–22. doi:10.1212/01.wnl.0000101675.61074.50.
123. Jeong S. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo/S. Jeong, J. Kim, J. Shin [et al.] //J Neurol. – 2013. – Vol. 260. – P. 832–838.
124. Jeong S. H. Prevention of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D supplementation. A randomized trial/S. H. Jeong, J. S. Kim, H. J. Kim [et al.]//Neurology. – 2020. – Vol. 95, № 9. – P. 1117–1125. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010343.
125. KahramanS.S.Calcium Homeostasis During Attack and Remission in Patients With Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo /S.S. Kahraman, O. Ozcan, C. Arlietal.//Otol Neurotol. 2016–Vol. 37(9).–P. 1388–1392. doi: 10.1097/MAO.0000000000001167.
126. Kallela M.Endothelin in migraine patients./M. Kallela, M. Faërkilaë, O. Saijonmaa et al. //Cephalalgia. 1998.–Vol.18. –P.329–332.
127. Karataş A. Association of Benign Paroxysmal Positional Vertigo with Osteoporosis and Vitamin D Deficiency: A Case Controlled Study/A. Karataş, G. Acar Yüceant, T. Yüce [et al.]//J Int Adv Otol. – 2017. – № 13. – P. 259–265. DOI: 10.5152/iao.2016.2640
128. Kathleen R. Merikangas. Contributions of Epidemiology to Our Understanding of Migraine./Kathleen R. Merikangas.//Headache. 2013.–Vol.53 (2).–P.230–246. doi:10.1111/head.12038.
129. Kaźmierczak H. Metabolic disorders in vertigo, tinnitus, and hearing loss./H. Kaźmierczak, G. Doroszewska//Int Tinnitus J.–2001–Vol.7(1).–P.54–58.
130. Knutsen K. V.Effect of vitamin D on musculoskeletal pain and headache: a randomized, double blind, placebo-controlled trial among adult ethnic minorities in Norway./K.V.Knutsen, A.A. Madar, M. Brekke et al.//Pain.–2014.–Vol.155(12)–P.2591–2598.

131. Koping M., Shehata-Dieler W., Schneider D. et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease./M. Koping, W. Shehata-Dieler, D. Schneider D. et al.//Orphanet J Rare vertigo. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.*–2016.–Vol.–1(6).–P.150–153.
132. Kutay Ö. Vestibular migraine patients are more anxious than migraine patients without vestibular symptoms. *J Neurol.*/Ö. Kutay, G. Akdal, P. Keskinoglu et al.//–2017–Vol.264(Suppl 1)–P.37-41. doi: 10.1007/s00415-017-8439-6.
133. Lee S. B. Biochemical markers of bone turnover in benign paroxysmal positional vertigo/S. B. Lee, C. H. Lee, Y. J. Kim, H. M. Kim //PLoS One. –2017. –Vol. 12(5). –P. 0176011. doi:10.1371/journal.pone.0176011
134. Lempert T. Vestibular migraine./T.Lempert.//Seminars in neurology. –2013.–Vol.33(3).–P.212–218. doi:10.1055/s-0033-1354596.
135. Lempert T. Handbook of ClinicalNeurology./T. Lempert, M. vonBrevern.–2016.–Vol.137.–P.301–316. doi:10.1016/B978-0-444-63437-5.00022-4
136. Liampas I.N. Pyridoxine, folate and cobalamin for migraine: A systematic review. /I.N. Liampas,V. Siokas, A.M.Aloizou, et al.//Acta Neurol Scand. – 2020.–Vol.142(2).–P.108–120. doi:10.1111/ane.13251
137. Lin Y.T. Association between gout and vertigo in a Taiwanese population. /Y.T.Lin, H.W. Lin, Y.C. Huang et al.//J Clin Neurosci. –2013.–Vol.20(6)–P.857–861.
138. LionA.Biological determinants of postural disorders in elderly women./A. Lion, R.S.Spada, G.Bosser et al.//Int J Neurosci–2013.–Vol.123(1):–P.24–30. doi:10.3109/00207454.2012.722570.
139. Lin Y.T.Association between gout and vertigo in a Taiwanese population./Y.T. Lin, H.W.Lin, Y.C. Huang et al.//J Clin Neurosci.–2013–Vol. 20(6)–P.857–861. doi: 10.1016/j.jocn.2012.05.036.
140. Lins U. The otoconia of the guinea pig utricle: internal structure, surface exposure, and interactions with the filament matrix./U. Lins, M. Farina, M. Kurc et al.//J Struct Biol. –2000–Vol.131(1) –P.67–78.

141. Lippi G, Cervellin G, Mattiuzzi C. No evidence for an association of vitamin D deficiency and migraine: a systematic review of the literature./G. Lippi, G. Cervellin, C. Mattiuzzi//Biomed Res Int. –2014.–Vol.2014. –827635. doi: 10.1155/2014/827635.
142. Lippi G., Mattiuzzi C., Meschi T. et al. Homocysteine and migraine. A narrative review. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry./G. Lippi, C. Mattiuzzi, T. Meschi et al.//–2014.–Vol.433.– P.5 –11. doi:10.1016/j.cca.2014.02.028.
143. Li J. Serum levels of superoxide dismutases in patients with benign paroxysmal positional vertigo./J. Li, R. Wu, B. Xia et al.//Biosci Rep.–2020.–Vol.40(5)–BSR20193917. doi:10.1042/BSR20193917.
144. Mariani P.Epidemiology of paroxysmal positioning vertigo: correlation with seasons, climate, and pollution./P. Mariani, M.Pelagatti, A. Hahn, D. Alpini.//Int Tinnitus J.–2008.–Vol.14(2).–P.168-174.
145. Maslovara S. 25 (OH) D3 levels, incidence and recurrence of different clinical forms of benign paroxysmal positional vertigo./S. Maslovara,S. Butkovic Soldo, A. Sestak et al.//Braz J Otorhinolaryngol.–2018.–Vol.84(4).–P.453-459. doi:10.1016/j.bjorl.2017.05.007.
146. Meghji S. The Seasonal Variation of Benign Paroxysmal Positional Vertigo/S. Meghji, D. Murphy, I. Nunney, J. S. Phillips//Otol Neurotol. – 2017. – Vol. 38, № 9. – P. 1315–1318. doi: 10.1097/MAO.0000000000001534.
147. Melis A. Relationship between calcium metabolism and benign paroxysmal positional vertigo in north Sardinia population./A. Melis, D. Rizzo, R. Gallus et al.//J Vestib Res.–2020.–Vol.30(6). –P.375-382. doi: 10.3233/VES-200025.
148. Messina A. Italian survey on benign paroxysmal positional vertigo./A. Messina, A.P. Casani, M. Manfrin et al.//Acta Otorhinolaryngol Ital.–2017– Vol.37(4). –P.328–335. doi: 10.14639/0392-100X-1121.
149. Miclea A. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis./ A. Miclea, M. Bagnoud, A. Chan, R. Hoepner.//Front Immunol.–2020. –Vol.11–P.781. doi:10.3389/fimmu.2020.00781

150. Milenkovic, Markovic J. Vitamin D immunomodulatory effect./J. Milenkovic, Markovic,D.Velickov et al.//Acta Medica Mediana.–2012.–Vol. 51.–P.58–64. doi:10.5633/amm.2012.0409
151. Minasyan A. Vestibular dysfunction in vitamin D receptor mutant mice./A. Minasyan, T. Keisala, J. Zou et al.//J Steroid Biochem Mol Biol. –2009. –Vol.114(3–5).–P.161–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.01.020>.
152. Mottaghi T. Effect of vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. J Res Med Sci./T.Mottaghi, G. Askari, F. Khorvash, M.R. Maracy//–2015.–Vol.20 (5)–P.477–482. doi:10.4103/1735-1995.163971.
153. Mpandzou G. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: a review./G. Mpandzou, E. Haddou, W. Reagraui et al.//Rev Neurol.–2016. –Vol.172. –109–122. doi:10.1016/j.neurol.2015.11.005
154. Nabi H. Association of serum homocysteine with major depressive disorder: results from a large population-based study./H.Nabi, M. Bochud, J. Glaus et al. //Psychoneuroendocrinology.–2013.–Vol.38(10).–P.2309–2318. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.04.018.
155. Nagura M. Endothelial dysfunction in elderly patients with idiopathic benign positional vertigo/ M. Nagura, K. Mizuta, S. Iwasaki, S. Takebayashi, G. Oshima, H. Usui, H. Mineta //Otolaryngology Head and Neck surgery.–2003.– Vol. 129(2).–P.213. doi:10.1016/S0194-5998(03)00740-X
156. Nagpal S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands./S. Nagpal S. Na R. Rathnachalam //Endocr Rev. – 2005. –Vol.26(5)–P.662–87. doi: 10.1210/er.2004-0002.
157. Nakada T. Difference in Serum Levels of Vitamin D Between Canalolithiasis and Cupulolithiasis of the Horizontal Semicircular Canal in Benign Paroxysmal Positional Vertigo./ T. Nakada, S.Sugiura, Y. Uchida et al.//Front Neurol. –2019.–Vol.1(10)–P.176. doi: 10.3389/fneur.2019.00176.
158. Nattero G. Nitric oxide, endothelin-1, and transcranial Doppler in migraine. Findings in interictal conditions and during migraine attack./G. Nattero, G. Mengozzi, T. Inconis et al//Headache.–1996. –Vol. 36– P.307–311.

159. Nelson J.A., Viire E. The Clinical Differentiation of Cerebellar Infarction from Common Vertigo Syndromes./J.A.Nelson, E. Viire//West J Emerg Med. –2009.–Vol.10(4) –P.273–277.
160. Newman-Toker D.E. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis./D.E.Newman-Toker, J.C. Kattah, J.E. Alvernia, D.Z. Wang//Neurology.–2008–Vol.70:–P.2378–2385.
doi:10.1212/01.wnl.0000314685.01433.0d.
161. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo./H.K. Neuhauser//Curr Opin Neurol. 2007–Vol.20(1).–P40–46. doi: 10.1097/WCO.0b013e328013f432.
162. Neuhauser H.K. Burden in dizziness and vertigo in the community./H.K.Neuhauser., A. Radtke, M. von Breven et al.//Arch Int Med/–2008.–Vol. 168–P.2118–2124.
163. Neuhauser H. K. Migrainous vertigo: Prevalence and impact on quality of life. H.K.Neuhauser., A. Radtke, M. von Brevern et al.//Neurology.–2006–Vol.67– P.1028–1033. doi: 10.1212/01. wnl.0000237539.09942.06.
164. Nunez R. A. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo / R. A Nunez, S. P. Cass, J. M. Furman//Otolaryngol Head Neck Surg. – 2000. – Vol. 122, № 5. – P. 647–652.
165. Paolucci M. The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathophysiology and Cerebrovascular Effects of Migraine: A Narrative Review. /M. Paolucci, C. Altamura, F. Vernieri. //J Clin Neurol. –2021.Vol.17(2) –P.164–175. doi: 10.3988/jcn.2021.17.2.164.
166. Parham K. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study / K Parham, G Leonard, RS Feinn et al.//Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, № 11 – P. 2834–2839. doi: 10.1002/lary.24162.
167. Parham K. A Relationship Between Blood Levels of Otolin-1 and Vitamin D./K.Parham, G.A. Kuchel, J.E. Mc Elhaney, L. Haynes.//Otol Neurotol.–2018–Vol. 39(4)–e269-e273. doi: 10.1097/MAO.0000000000001747.

168. Parker G.B. Vitamin D and depression./G.B.Parker, H. Brotchie, R.K. Graham.// *J Affect Disord.*–2017.–Vol.208.–P.56-61. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.082. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27750060.
169. Patel U. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study./U. Patel, N. Kodumuri, P. Malik et al.//*Medicina (Kaunas).*– 2019–Vol.55(8).–P.407. doi: 10.3390/medicina55080407.
170. Pelajo C.F.Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders./C.F. Pelajo, J.M. Lopez-Benitez, L.C. Miller//*Autoimmun Rev.*–2010.–Vol.9(7).–P.507–10. doi: 10.1016/j.autrev.2010.02.011.
171. Picciotti P. M. Comorbidities and recurrence of benign paroxysmal positional vertigo: personal experience/P. M. Picciotti, D. Lucidi, E. De Corso [et al.]//*Int J Audiol.* – 2016. – Vol. 55, № 5. – P. 279–284.
172. Pieskä T. Concomitant diseases and their effect on disease prognosis in Meniere's disease: diabetes mellitus identified as a negative prognostic factor./T. Pieskä, J. Kotimäki, M. Männikko et al.//*Acta Otolaryngol.* –2018. –Vol.138(1) –P.36–40. doi: 10.1080/00016489.2017.1373850.
173. Pollak L. Anxiety in the first attack of vertigo./L. Pollak, C. Klein, S. Rafael et al.//*Otolaryngol Head Neck Surg.*–2003.–Vol.128(6)–P.829–834. doi:10.1016/s0194-5998(03)00454-6
174. Popkirov S. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness./S. Popkirov, J.P. Staab, J. Stone. //*Practical Neurology.*–2018–Vol.18–P.5–13.
175. Puttachandra P. Vitamin D status and vascular dementia due to cerebral small vessel disease in the elderly Asian Indian population./P. Puttachandra, S. Chandra, S. Mhn et al.//*J Neurol Sci.*–2015.–Vol.359(1–2)–P.108–111. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.050>
176. Radtke A. Vestibular migraine-validity of clinical diagnostic criteria./A. Radtke, H. Neuhauser, M.von Brevern et al.//*Cephalalgia.*–2011.–Vol.31(8).–906–913. doi:10.1177/0333102411405228

177. Raponi G. Postural control in patients after a recent vestibular neuritis with hyperhomocysteinemia./G.Raponi, R. Teggi, O.Gatti et al.//Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.–2013.–Vol.65(2). –146–150. doi:10.1007/s12070-012-0610-x
178. Rapisarda L. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study./L.Rapisarda, M.R. Mazza, F. Tosto et al.//Neurol Sci. 2018.–Vol.39 (Suppl. 1).–P.167–168. doi:10.1007/s10072-018-3384-4.
179. Rhim G. I. Serum Vitamin D and Long-term Outcomes of Benign Paroxysmal Positional Vertigo/G. I. Rhim //Clin Exp Otorhinolaryngol. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 273–278. doi:10.21053/ceo.2018.00381
180. Rhim G. Serum vitamin D and recurrent benign paroxysmal positional vertigo./G. Rhim//Laryngoscope Investig Otolaryngol.–2016.–Vol.1(6).–P.150–153. doi: 10.1002/lio2.35.
181. Rybak L.P. Metabolic disorders of the vestibular system./L.P.Rybak //Otolaryngol Head Neck Surg. –1995.–Vol.112(1).–P.128–132. doi:10.1016/S0194-59989570312-8
182. Sacks D. Preliminary Report on the Investigation of the Association Between BPPV and Osteoporosis Using Biomarkers./D.Sacks, K. Parham//Otol Neurotol. –2015 – Vol.36(9). – P.1532 – 1536. doi: 10.1097/MAO.0000000000000853.
183. Saeed B. M. Climatic variations and benign paroxysmal positional vertigo/B. M. Saeed, A. F. Omari//J Otol. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 33–37. doi: 10.1016/j.joto.2016.03.002.
184. Santos M.D.Vertigo and metabolic disorders./M.D. Santos, R.S. //Int Tinnitus J. – 2012. –Vol.17(1) –16–20.
185. Sanyelbhaa H. Vestibular-evoked myogenic potentials and subjective visual vertical testing in patients with vitamin D deficiency/insufficiency./H. Sanyelbhaa, A. Sanyelbhaa//Eur Arch Otorhinolaryngol.–2015.–Vol.272(11)–P.3233–3239. doi:10.1007/s00405-014-3395-6
186. Saraswathy K.N. Association of vitamin B12 mediated hyperhomocysteinemia with depression and anxiety disorder: A cross-sectional study among Bhil indigenous

- population of India./K.N Saraswathy, S.N.Ansari, G. Kaur et al.//Clin Nutr ESPEN. 2019.–Vol.30 –P.199–203. doi:10.1016/j.clnesp.2019.01.009
187. Sekitani T. Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan./T. Sekitani, Y. Imate, T. Noguchi et al.//Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl.–1993. –Vol.503– P.9–12.
188. Sheikhzadeh M. Influence of supplemental vitamin D on intensity of benign paroxysmal positional vertigo: A longitudinal clinical study/M. Sheikhzadeh, Y. Lot-fi, A. Mousavi [et al.] //Caspian J Intern Med. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 93–98.
189. Sreenivas V. The Role of Comorbidities in Benign Paroxysmal Positional Vertigo. /V. Sreenivas, N.H. Sima, S. Philip.//Ear Nose Throat J. – 2021.–Vol.100(5).– P225–230. doi: 10.1177/0145561319878546. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31565984.
190. Shojaku H. Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures./H. Shojaku, Y. Watanabe, M. Fujisaka et al. //ORL J Otorhinolaryngol Relat. –2005. –Vol.67(5). –P.305-309.
191. Silva C. Benign paroxysmal positional vertigo-a review of 101 cases./C. Silva, A.M. Amorim, A. Paiva.//Acta Otorrinolaringol Esp.–2015–Vol.66(4)–P.205–209. doi:10.1016/j.otorri.2014.09.003
192. Song Tae-Jin C. Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine./C. Song Tae-Jin, S. Min, A. Jong-Hee.//Journal of Clinical Neurology. – 2018. –Vol.14 (3).–P.366. doi:10.3988/jcn.2018.14.3.366.
193. Staab J.P. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society./J.P.Staab, A. Eckhardt-Henn, A. Horii//J Vestib Res.– 2017. – Vol.27(4).–P.191–208. doi: 10.3233/VES-170622
194. Staab J. P.Chronic dizziness and anxiety: effect. of course of illness on treatment outcome./J.P.Staab, Ruckenstein M.J.//Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.–2005.– Vol.131–P.675–679. doi:10.1001/archotol.131.8.675.
195. Stolte B.Vestibular migraine./B. Stolte, D. Holle, S. Naegel.//Cephalalgia.– 2015.–Vol.35 (3).–P.262–270. doi:10.1177/0333102414535113.

196. Strupp M. The Treatment and Natural Course of Peripheral and Central Vertigo. / M. Strupp, M. Dieterich, T. Brandt // *Deutsches Arzteblatt International*. 2013. – Vol. 110 (29–30). – P. 505–516. doi:10.3238/arztebl.2013.0505.
197. Tabtabai R. Age-Related Increase in Blood Levels of Otolin-1 in Humans. / R. Tabtabai, L. Haynes, G.A. Kuchel. // *Otol Neurotol*. 2017. – Vol. 38(6). – P. 865–869. doi: 10.1097/MAO.0000000000001426. PMID: 28498270; PMCID: PMC5464974.
198. Tae-Jin Song. Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine. / Tae-Jin Song, Min-Kyung Chu, Jong-Hee Sohn et al. // *J Clin Neurol* – 2018. – Vol. 14 (3). – P. 366–373. doi:10.3988/jcn.2018.14.3.366.
199. Takeyama I. [Inner ear function in diabetes mellitus]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. – 1970. – Vol. 73(4). – P. 433–443.
200. Takumida M. Radical scavengers for Ménière's disease after failure of conventional therapy: a pilot study. / M. Takumid, M. Anniko, M. Ohtani // *Acta Otolaryngol*. – 2003. – Vol. 123(6). – P. 697–703. doi:10.1080/00016480310000728a
201. Talaat H. S. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. / H. S. Talaat, G. Abuhadied, A. S. Talaat, M. S. Abdelaal // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2015. – Vol. 272, № 9. – P. 2249–2253. doi: 10.1007/s00405-014-3175-3.
202. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. // *Cephalgia*. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 1–211. doi:10.1177/0333102417738202.
203. Tietjen G. E. Increased von Willebrand factor in migraine. / G.E. Tietjen, M.M. Al Qasbi, K. Athanas et al. // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 334–336.
204. Togha M. Serum Vitamin D Status in a Group of Migraine Patients Compared With Healthy Controls: A Case-Control Study. / Togha M., S. Razeghi Jahromi, Z. Ghorbani et al. // *Headache*. – 2018. – Vol. 58 (10). – P. 1530–40.
205. de Tommaso M. Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. / M. de Tommaso, O. Difruscolo, M. Sardaro et al. // *Headache*. – 2007. – Vol. 47(2). – P. 253–65. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00690.x.

206. Trinidad A., Goebel JA. Persistent Postural-Perceptual Dizziness-A Systematic Review of the Literature for the Balance Specialist./A.Trinidad, J.A. Goebel//Otol Neurotol. –2018.Vol. –39(10).–P.1291-1303. doi:10.1097/MAO.0000000000002010
207. Tyrrell J.S. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Ménière's disease./J.S.Tyrrell, D.J. Whinney, O.C.Ukoumunne et al.//Ear Hear–2014– 35 (4) – e162-9. doi: 10.1097/AUD.0000000000000041.
208. Udut E.V. Pathogenetic Role of Endothelial Dysfunction in Idiopathic Vestibulopathy./E.V.Udut, P.P. Shchetinin, T.V.Rudenko et al.//Bull Exp Biol Med.–2018.– Vol.164(6)–P.726–729. doi: 10.1007/s10517-018-4067-0.
209. Uncie H.Dizziness: Approach to evaluation and management./H.Uncie, M.S. Sirman, E. James//American Family Physician.–2017–Vol.95(3).–154–162.doi: <https://doi.org/afp/2017/0201/p154.html>
210. Patel U. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study./Patel U., Kodumuri N., Malik P. et al//Medicina.–2019 – Vol.55.–P.407. doi:10.3390/medicina55080407.
211. Uzar E., Evliyaoglu O., Toprak G., et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine./E. Uzar, O. Evliyaoglu, G.Toprak et al.// J Headache Pain.– 2011.– Vol.12.–P. 239–243.
212. Vellekkatt F. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials./F. Vellekkatt, V. Menon//J Postgrad Med. – 2019.–Vol.65(2).–P.74–80. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_571_17. PMID: 29943744; PMCID: PMC6515787.
213. Vibert D. Benign paroxysmal positional vertigo in older women may be related to osteoporosis and osteopenia/D. Vibert, M. Kompis, R. Häusler//Ann Otol Rhi-nol Laryngol. – 2003. – Vol. 112, № 10. – P. 885–889.
214. Vibert D. Ultrastructural Changes in Otoconia of Osteoporotic Rats./D.Vibert, A. Sans, M. Kompis et al.//Audiol Neurootol.–2008.–Vol.13(5)–293–301.doi: <https://doi.org/10.1159/000124277>

215. von Brevern M. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria./M. von Brevern P. Bertholon, T. Brandt et al.//Journal of Vestibular Research – 2015 –Vol. 25–P. 105–117. doi: 10.3233/VES-150553
216. Wada M. Association between smoking and the peripheral vestibular disorder: a retrospective cohort study./M. Wada, T. Takeshima, Y. Nakamura et al.//Sci Rep. – 2017. –Vol.7(1).–P.16889. doi:10.1038/s41598-017-17294-1
217. Ward B.K. Characterization of Vestibulopathy in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus./B.K.Ward, A. Wenzel, R.R. Kalyani et al.//Otolaryngol Head Neck Surg. –2015.–Vol.153(1)–P.112–118. doi: 10.1177/0194599815576717.
218. Warninghoff J.C.Co-morbidities of vertiginous diseases./J.C.Warninghoff , O. Bayer, U.Ferrari et al.//BMC Neurol.–2009.–Vol.9–P.29. doi: 10.1186/1471-2377-9-29.
219. Wei W. Presence of Anxiety and Depression Symptoms Affects the First Time Treatment Efficacy and Recurrence of Benign Paroxysmal Positional Vertigo/W. Wei, Z. N. Sayyid, X. Ma [et al.]//Front. Neurol. – 2018. – Vol. 178, № 9. – P. 43–47. doi: 10.3389/fneur.2018.00178
220. Weiller C. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks./C.Weiller, A. May, V. Limmroth et al.//Nat Med.–1995.–Vol.1–P.–658–660. doi:10.1038/nm0795-658.
221. Welch K. M. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features./K.M.Welch., A.W. Brandes, L. Salerno, J. Brandes// Headache. – 2006.– Vol.46 (2).–P. 197–19.
222. Whitman G. T. Seasonality of benign paroxysmal positional vertigo / G. T. Whitman, R. W. Baloh // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2015. – Vol. 141, № 2. – P. 188–189. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2941.
223. Wilkins C.H.Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults./C.H.Wilkins, Y.I.Sheline, C.M. Roe et al. //Am J Geriatr Psychiatry. 2006 Dec;14(12):1032-40. doi: 10.1097/01.JGP.0000240986.74642.7c.
224. Wladislavosky-Waserman P. Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980./P. Wladislavosky-Waserman, G.W. Facer,

- B. Mokri, L.T. Kurland//Laryngoscope.–1984.–Vol.94 (8).–P.1098–1102. doi: 10.1288/00005537-198408000-00020
225. Wu Y. Increased Otolin-1 in Serum as a Potential Biomarker for Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo Episodes./Y. Wu, W. Han, W. Yan et al.//Front. Neurol. –2020. –Vol.11.–P.367. doi:10.3389/fneur.2020.00367.
226. Wu Y. Decreased 25-Hydroxyvitamin D levels in patients with vestibular neuritis./ Y. Wu, Z. Hu, M. Cai, et al.//Front Neurol. –2019. –Vol.10–P.863. doi:10.3389/fneur.2019.00863
227. Yamanaka T. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo./T. Yamanaka, S. Shirota, Y. Sawai et al.//Laryngoscope.– 2013.– Vol.123 (11) – P.2813– 2816.
228. Yamanaka T. The prevalence and characteristics of metabolic syndrome in patients with vertigo/T.Yamanaka, T. Fukuda, S. Shirota et al.//PLoS One. – 2013. – Vol. 8(12) –e80176. doi:10.1371/journal.pone.0080176.
229. Yang B. Association between serum vitamin D levels and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review and meta-analysis of observational studies / B. Yang, Y. Lu, D. Xing [et al.]/Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2020. – Vol. 277. – P. 169–177. doi.org:10.1007/s00405-019-05694-0
230. Yang X. Association Between Serum Uric Acid Levels and Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. / X.Yang, B.Yang, M. Wu [et al.]/Front. Neurol.–201.–Vol.10.P.91. doi.org:10.3389/fneur.2019.00091.
231. Yu S. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. /S.Yu, F. Liu, Z. Cheng, Q.Wang.//BMC Neurol. –2014. – Vol.14(1). –P.110. doi.org/10.1186/1471-2377-14-110
232. Zandifar A. Vitamin D status in migraine patients: a case-control study./A. Zandifar, S.S. Masjedi, M. Banihashemi et al.//Biomed Res Int.–2014.–P. 514782. doi.org:10.1155/2014/514782.

233. Zou J. Progressive hearing loss in mice with a mutated vitamin D receptor gene./ J. Zou, A. Minasyan, T. Keisala et al.//*Audiol Neurotol.* – 2008. –Vol.13(4) –P.219–230. doi: 10.1159/000115431.
234. Zhu C. Dizziness handicap and anxiety depression among patients with benign paroxysmal positional vertigo and vestibular migraine./C. Zhu, Y. Li, Y. JuY., X. Zhao. //*Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99 (52). – e23752. doi.org:10.1097/MD.00000000000023752.
235. Ziavra N.V., Bronstein A.M. Is uric acid implicated in benign paroxysmal positional vertigo?/N. V.Ziavra, A.M. Bronstein// *J Neurol* –2004. –Vol.251(1) –P.115.
236. Zucca G. Why do benign paroxysmal positional vertigo episodes recover spontaneously?/G. Zucca, S. Valli, P. Valli et al//*J Vestib Res.* –1998.–Vol.8–P.325–329. doi: [https://doi.org/10.1016/S0957-4271\(97\)00080-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4271(97)00080-3)
237. Zuma e Maia. Seasonality and solar radiation variation level in benign paroxysmal positional vertigo. /Zuma e Maia., Francisco Carlos, Rayane Brum de Fraga et al.//*Acta Oto-Laryngologica.* 2019–Vol.139. –P. 497 – 499.

Приложение А. Шкала оценки головокружения –ШОГ (Dizziness Handicap Inventory) [19]

P1. Ухудшается ли у Вас головокружение или способность сохранять равновесие когда Вы смотрите вверх?	Да Иногда Нет
E2 Вас раздражают головокружение или проблемы с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
F3. Ограничиваете ли Вы себя в командировках или путешествиях из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
P4. Ухудшается ли у Вас головокружение ли способность сохранять равновесие, когда Вы идете по проходу между полками в универсаме?	Да Иногда Нет
F5. Испытываете ли вы трудности из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия, когда ложитесь в кровать или встаете с нее?	Да Иногда Нет
F6. Сильно ли Вас ограничивает головокружение или проблемы с сохранением равновесия в общении с другими?	Да Иногда Нет
F7. Испытываете ли вы трудности при чтении из-за головокружения жения или проблем с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
P8. Ухудшается ли у Вас головокружение или способность сохранять равновесие, когда Вы занимаетесь делами, требующими больше физических усилий, такими как спорт, танцы или работа по хозяйству?	Да Иногда Нет
E9. Боитесь ли Вы выходить их дома без сопровождения из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
E10. Стыдитесь ли Вы головокружения или проблем с сохранением равновесия перед кем-либо?	Да Иногда Нет
P11. Ухудшается ли у Вас головокружение или способность сохранять равновесие, когда Вы быстро двигаете головой ?	Да Иногда Нет

F12. Избегаете ли Вы высоты из-за головокружения или проблем с сохранением?	Да Иногда Нет
P13. Ухудшается ли у Вас головокружение, когда Вы поворачиваетесь в кровати?	Да Иногда Нет
F14. Трудно ли Вам из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия заниматься работой по хозяйству, требующей физических усилий?	Да Иногда Нет
E15. Беспокоитесь ли Вы, что из-за того, что у Вас есть головокружение или проблемы с сохранением равновесия, люди подумают, что Вы находитесь под воздействием алкоголя или наркотиков ?	Да Иногда Нет
F16. Трудно ли Вам самостоятельно ходить из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
P17. Ухудшается ли у Вас головокружение или способность сохранять равновесие, когда Вы идете по тротуару?	Да Иногда Нет
E18. Трудно ли вам сосредоточиться из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
F19. Трудно ли Вам из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия ходить по дому в темноте?	Да Иногда Нет
E20. Бойтесь ли вы оставаться дома в одиночестве из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
E21. Чувствуете ли вы себя физически неполноценным из-за Вашего головокружения или проблем с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
E22. Создавало ли головокружение или проблемы с сохранением равновесия напряженность в Ваших отношениях с членами семьёй или друзьями?	Да Иногда Нет
E23. Чувствуете ли вы подавленность из-за головокружения или проблем с сохранением равновесия?	Да Иногда Нет
	Да

F24. Мешает ли Вам головокружение или способность сохранять равновесие в работе или работе по дому?	Иногда Нет
P25. Ухудшается ли у Вас головокружение или способность сохранять равновесие когда Вы наклоняетесь?	Да Иногда Нет