

На правах рукописи

КАЗАНЦЕВ
Александр Юрьевич

**КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ НАРУШЕ-
НИЙ И ОЦЕНКА УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРО-
КАЧЕСТВЕННЫМ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМ ПОЗИЦИОННЫМ ГОЛО-
ВОКРУЖЕНИЕМ**

3.1.24 – неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Якупов Эдуард Закирзянович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты:

Замерград Максим Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Амелин Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «14» сентября 2021 г. в 9:00 часов на заседании объединённого диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49 и на сайте организации – <http://www.kazangmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
канд. мед. наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Жалобы на головокружение являются одной из самых частых причин обращения пациента к врачу-неврологу (Замерград М.В., 2009; Брандт Т. с соавт. 2009). Традиционным является подразделение на системное и несистемное головокружение (Дайхес Н.А. с соавт., 2016). Системное головокружение зачастую характеризуется острым дебютом и крайне выраженными клиническими проявлениями, что вынуждает пациента обращаться за экстренной и неотложной медицинской помощью. Установление причины системного головокружения нередко является клинической дилеммой для врача приемного отделения и сопровождается ошибками (Амелин А.В. с соавт., 2018; Zwergal A. et al., 2020). Эти ошибки обусловлены как объективными причинами (гетерогенность феномена головокружения, низкая степень информативности инструментальных и лабораторных методов исследования, возможность сочетания нескольких форм головокружения), так и субъективными причинами (малая информативность врачей о причинах головокружения, недостаточный объективный осмотр, неиспользование специфических вестибулярных диагностических тестов) (Богданов Э.И., 2012; Von Brevern M., 2007; Newman-Toker D.E. et al., 2014).

Крайне важно исключить потенциально жизнеугрожающие заболевания с поражением центральной нервной системы, такие как инсульт, аномалии краниовертебрального перехода, объемные образования, инфекционные и токсические поражения, которые составляют до 20% от всех причин системного головокружения (Zwergal A. et al., 2020). Тем не менее, согласно литературным данным, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в т.ч. транзиторная ишемическая атака (ТИА), может быть ошибочно не диагностировано до 35% пациентов на этапе приемного отделения (Kerber KA., 2006).

Самой частой причиной системного головокружения по данным многочисленных исследований является доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ) (Strupp, M. et al., 2013). По данным различных авторов, на ДППГ приходится до 35% всех причин головокружения, а примерно каждый третий человек старше 70 лет хотя бы раз испытывал приступ позиционного головокружения. В более чем 90% случаев этиология заболевания остается неизвестной – идиопатическое ДППГ (Брандт Т. с соавт., 2009).

Ведущим патогенезом ДППГ, согласно теории каналолитиаза, является наличие свободно плавающих в эндолимфе полукружных каналов отолитовых частиц, отделившихся от отолитовой мембраны утрикулуса (эллиптический мешочек) (Parnes L.S., 1991). Остается открытым вопрос, почему отолиты отделяются от отолитовой мембраны. Еще в начале XXI века была обнаружена взаимосвязь между ДППГ, остеопорозом и остеопенией (Vibert D. et al., 2003). С тех пор ряд независимых исследований подтвердили взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием ДППГ, указывая, что наиболее выраженный дефицит витамина D встречается у пациентов с рецидивирующими формами ДППГ (Kahraman S.S. et al., 2016; Kang S. et al., 2020). По данным ряда авторов, назначение витамина D способствует улучшению функционального исхода у пациентов с ДППГ (Talaat H.S. et al., 2015; Carneiro de Sousa P.G., 2019), в особенности у пациентов с рецидивирующим течением заболевания (Jeong S.H., 2020). Также имеются данные, что наибольшее количество рецидивов ДППГ случается в весенние месяцы, в период наибольшего дефицита витамина D (Liang S. et al., 2019). Вышеописанные данные становятся еще более весомыми, если учитывать, что среди больных ДППГ преобладают женщины 50-70 лет (Silva C. et al., 2015), а отолит по своему химическому строению близок к костной ткани и основной неорганический матрикс состоит из карбоната кальция (Lundberg Y.W. et al., 2006).

Однако, данная теория не является доказанной. Так некоторые исследователи отмечают, что, несмотря на выявленную взаимосвязь между дефицитом витамина D и ДППГ, выявленные изменения не коррелировали с полом и возрастом (Jeong S. et al., 2013). Имеются данные и об отсутствии корреляции между дефицитом витамина D и ДППГ (Karataş A. et al., 2017). Некоторые авторы отмечают взаимосвязь между ДППГ и остеопорозом, но считают, что она не является причинно-следственной (Sacks D. et al., 2015).

В последние годы были опубликованы три небольших мета-анализа, в которых обобщаются имеющиеся в настоящее время данные о вопросе взаимосвязи между ДППГ и дефицитом витамина D. Их заключения являются противоречивыми. В первых двух мета-анализах не было выявлено взаимосвязи между дефицитом витамина D и развитием ДППГ, несмотря на более низкий уровень сывороточного витамина D у пациентов с рецидивирующим течением ДППГ, а терапия витамином D не способствовала значимому уменьшению рецидивов заболевания (Al.Garni M.A. et al., 2018; Rhim G.I., 2019). Однако, выводы последнего и более крупного по выборке пациентов мета-анализа отличаются от предыдущих: дефицит витамина D является не только фактором риска рецидивирующего течения ДППГ, но и развития заболевания в целом. Уровень витамина D ниже 20 нг/мл был определен как независимый фактор риска развития этой патологии (Yang B. et al., 2020).

Таким образом, исходя из обзора литературы, патология вестибулярной системы и взаимосвязь ДППГ с дефицитом витамина D представляется актуальной темой исследования.

Цель исследования: изучить структуру и клинические особенности острых вестибулярных расстройств, а также оценить наличие взаимосвязи между ДППГ и дефицитом витамина D.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру и оценить распространенность жизнеугрожающих состояний среди пациентов с острым системным головокружением в приемном покое неврологического профиля.
2. Оценить уровень витамина D у пациентов с ДППГ.
3. Определить взаимосвязь между дефицитом витамина D и вероятностью рецидивирующего течения заболевания ДППГ.
4. Определить влияние дефицита витамина D на тяжесть клинического течения заболевания у пациентов с ДППГ.
5. Оценить клинический эффект восполнения дефицита витамина D у пациентов с ДППГ.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации было проведено нейровестибулярное обследование у пациентов с острыми вестибулярными нарушениями, обратившимися за экстренной и неотложной медицинской помощью. Показана нозологическая структура у данной группы больных. Самой частой причиной острого системного головокружения является ДППГ – 57% всех случаев, среди них у 42% заболевание имело рецидивирующий характер. Выявлена распространенность жизнеугрожающих причин системного головокружения – 11%.

Впервые у пациентов с ДППГ было проведено исследование дефицита витамина D и его взаимосвязь с течением заболевания. Выявлено, что дефицит витамина D является фактором риска развития ДППГ, в особенности способствует развитию рецидивирующих форм заболевания, а также вызывает более тяжелое течение заболевания и более выраженную интенсивность приступов головокружения.

Практическая и теоретическая ценность работы

В работе представлена структура острых вестибулярных нарушений, с которыми сталкивается врач приемного покоя неврологического отделения, в том числе показана распространенность жизнеугрожающих причин вестибулярных расстройств. Выявлено, что дефицит витамина D ассоциирован не только с развитием ДППГ в целом, особенно рецидивирующих форм заболевания, но и с более тяжелым течением заболевания. Наличие данной взаимосвязи позволяет выделять группу риска пациентов и прогнозировать степень тяжести течения заболевания. Выявляя дефицит витамина D и проводя его восполнение, ожидается более эффективное лечение и профилактика ДППГ, а также осуществляется профилактика прочих заболеваний, которые связаны с дефицитом витамина D.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Периферическая и функциональная причина вестибулярных нарушений составляет 84% у пациентов с острым системным головокружением в приемном покое неврологического профиля в Российской Федерации. Среди них ДППГ диагностируется у 57% пациентов. 11% пациентов имеют жизнеугрожающую причину острого системного головокружения. Очаговая неврологическая симптоматика является основным «красным флагом» жизнеугрожающего состояния.
2. Пациенты с ДППГ имеют статистически значимый низкий уровень витамина D по сравнению с больными, страдающими иной вестибулярной патологией ($p=0,014$), на основании чего можно предположить, что дефицит витамина D является фактором риска ДППГ.
3. Дефицит витамина D является фактором риска развития рецидивирующего течения ДППГ. Больные с рецидивами ДППГ имеют статистически значимый уровень дефицита витамина D по сравнению с пациентами, имеющими 1 атаку ДППГ в анамнезе ($p=0,008$).

4. Дефицит витамина D вызывает более интенсивные приступы ДППГ и создает предпосылки к более тяжелому течению заболевания.

Личный вклад автора

Была проанализирована современная отечественная и англоязычная литература по изучаемой проблеме, сформированы и обоснованы цель, задачи, основные положения, выносимые на защиту.

Автором лично проводился набор материала с изучением анамнеза, проведением клинического, неврологического и инструментальных методов обследования, интерпретацией результатов и данных дополнительных методов исследования и проводимых смежных консультаций. Выполнена статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные результаты работы были представлены на V Всероссийской научно-практической конференции «Неотложная помощь в современной медицинской многопрофильной организации: проблемы, задачи, перспективы» (22-23 ноября 2018, г. Казань), III Всероссийской (с международным участием) конференции молодых ученых «Будущее неврологии» (11-12 февраля 2019 г., г. Казань), XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (15-19 июня 2019 года, Санкт-Петербург).

Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии «Неврология. Нейрохирургия. Психиатрия. Медицинская реабилитация» ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 22 декабря 2020 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, 3 из которых в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Диссертационное исследование выполнено на клинических базах кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Работа была одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст сопровождается 18 таблицами и 19 рисунками, имеется 3 приложения. Указатель литературы включает 201 источников, в их числе 24 – отечественных, 177 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Набор пациентов основной и контрольной группы осуществлялся параллельно в следующих клиниках г. Казани: ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 г. Казани», ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18 г. Казани», ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», а также ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье»» с 2016 по 2020 гг.

Всего было обследовано 106 пациентов с острым системным головокружением. Нозологическое распределение пациентов представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов с вестибулярными нарушениями

Заболевание	Количество пациентов (n)
ДППГ	60
Вестибулярный нейронит	13
Ишемический инсульт и ТИА	11
Вестибулярная мигрень	5
Болезнь Меньера	5
Постурально-перцептивное (функциональное) головокружение	5
Синдром Рамзее-Ханта	3
Перилимфатическая фистула	1
Вестибулярная пароксизмия	1
Двусторонняя вестибулопатия	1
Аномалия Арнольда-Киари	1

Были сформированы 2 группы сравнения: 1 группа – 60 пациентов с ДППГ, 2 группа – 46 пациентов с прочими установленными заболеваниями вестибулярного характера (центрального и периферического генеза). Демографическая и возрастная структура основной контрольной группы отображена в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение обследованных лиц в зависимости от демографических показателей

Группа	N (чел)	Me, возраст (лет)	Пол (чел)	
			Мужской	Женский
Основная группа	60	60,5 [50, 67]	18 (30%)	42 (70%)
Контрольная группа	46	61 [45, 68]	15 (32%)	31 (68%)

Пациенты, включенные в основную группу, соответствовали всем критериям включения и характеризовались отсутствием всех критериев исключения. Критериями включения пациентов в исследование являлись: согласие пациента, возраст старше 18 лет, установление несомненного диагноза ДППГ, отсутствие приема препаратов витамина D. Критериями исключения пациентов из исследования были следующие: наличие смешанных форм головокружения, наличие в анамнезе прогрессирующей патологии периферической и/или центральной нервной системы, некорректируемые расстройства зрения и опорно-двигательного аппарата, тяжелой декомпенсированной соматической патологии, наличие психических заболеваний, вторичные формы ДППГ; наличие в анамнезе таких заболеваний как туберкулез, саркоидоз, хронические грибковые инфекции, лимфомы, что исключало прием препаратов витамина D.

После определения сывороточного витамина D, все больные основной группы были разделены на 2 подгруппы: первая – с уровнем витамина D менее 12 нг/мл (включительно) (n=19 человек), вторая – с уровнем витамина D более 12 нг/мл (n=41 человек).

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе выполнялось подписание информированного согласия, сбор данных анамнеза, проведение неврологического осмотра, определение уровня витамина D в лаборатории ИНВИТРО, при необходимости инструментальные и прочие лабораторные

методы обследования и консультации смежных специалистов. На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта. Пациентам основной группы проводилось тестирование для оценки интенсивности головокружения по визуальной аналоговой шкале головокружения (ВАШ-Г), шкалы оценки головокружения (DHI), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Часть пациентов (n=19 человек) основной группы получали терапию витамином D при наличии показаний по схеме, которая показана пациентам при уровне витамина D менее 20 нг/мл (50000 ЕД еженедельно в течение 8 недель внутрь). Подгруппу контроля составили 29 пациентов.

На втором этапе проводилось динамическое наблюдение за пациентами основной группы, сравнение первой и второй подгрупп. При возникновении повторных приступов ДППГ проводилась повторная консультация и проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Были использованы непараметрические методы и параметры. В качестве описательных параметров использовались Ме – медиана (оценка середины выборки), Мин, Макс – минимальное и максимальное значение выборки, LQ и UQ – квантили нижний (25%) и верхний (75%), характеризующие размах выборки, интерквартильный размах.

Для выявления различий данных между группами использовался рекомендованный критерий непараметрической статистики – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, или U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$ (уровень вероятности более 95%). Для выявления статистически значимых различий между подгруппами пациентов, которые получали или не получали терапию витамином D, использовался хи-квадрат Пирсона. Конечной точкой в данных подгруппах был факт рецидива ДППГ.

Наличие корреляционных связей выявлялось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данный метод является также непараметрическим, что позволяет его использование при распределении, отличном от нормального, для оценки силы, направления и тесноты связи между исследуемыми явлениями. Сила связей определялась с использованием шкалы Чеддока, где теснота $r < 0,1$ расценивается как незначимая, $r = 0,1-0,3$ – слабая, $r = 0,3-0,5$ – умеренная, $r = 0,5-0,7$ – заметная, $r = 0,7 - 0,9$ – высокая, $r = 0,9-0,99$ – весьма высокая.

Результаты. При анализе жалоб пациентов с острой вестибулярной патологией, было выявлено, что в 100% случаев пациенты ожидаемо жаловались на нарушение равновесия, 98% пациентов жаловались на ощущение вращения окружающего пространства. Более 50% пациентов предъявляли жалобы на тошноту/рвоту, ощущение сердцебиения, потливость. Также частыми симптомами являлись чувства паники, головная боль, шум в ухе/ушах. Редко (менее 10%) пациенты предъявляли жалобы на ощущение потери сознания, снижение слуха, слабость в конечностях, асимметрию лица.

Из 106 пациентов в основной и контрольной группе 11% ($n=12$) пациентов имели жизнеугрожающее состояние, которое обычно связано с ОНМК (таблица 1). Наличие очаговой неврологической симптоматики является основным «красным флагом» в структуре вестибулярных нарушений. Среди данной группы пациентов, только у 17% пациентов не выявлялось очаговой симптоматики и был диагностирован изолированный острый вестибулярный синдром. В 50% очаговая симптоматика была представлена признаками динамической мозжечковой атаксии, которая зачастую вызывает трудности при объективном осмотре. 17% пациентам потребовалось жизнесохраняющее нейрохирургическое лечение (декомпрессия задней черепной ямки).

Были анализированы сопутствующие заболевания пациентов с ДППГ. Лишь 20% ($n=12$) пациентов считали себя здоровыми и не имели сопутствующих заболеваний. Чаще всего сопутствовала патология сердечно-сосудистой

системы – у 60% (n=36) пациентов, среди которых преобладала гипертоническая болезнь – у 86% (n=31) пациентов.

У 52% (n=31) пациентов выявлялось правостороннее поражение, у 38% (n=23) пациентов – левой стороны, у 10% (n= 6) пациентов выявлялось сочетанное поражение. У 4 пациентов было диагностировано поражение горизонтального полукружного канала. Таким образом, в 83% (n=50 пациентов) встречалось поражение заднего полукружного канала (типичные формы ДППГ), у 17% (n=10) пациентов встречалось поражение горизонтального полукружного канала или двустороннее поражение (атипичные формы ДППГ). У одной пациентки было диагностировано поражение сразу 3 полукружных каналов: обоих задних и правого горизонтального.

На момент включения в исследование все пациенты согласно данным анамнеза были распределены по количеству рецидивов заболевания следующим образом: дебют заболевания (1 обострение) и рецидивирующие формы (1 более рецидив заболевания). В нашей выборке количество пациентов с рецидивами заболевания составляет 42% (у 25 из 60 пациентов), что несколько выше среднестатистических цифр, где процент рецидивов составляет по данным различных источников 20,5 - 37% (Bhattacharyya N., 2017; Luryi AL et al., 2018), хотя в некоторых исследованиях достигает 56% (Брандт Т. с соавт., 2009). Процент рецидивов ДППГ меньше в более современных исследованиях. В международных клинических рекомендациях ДППГ от 2008 года рецидивы составляют 37–50% (Bhattacharyya N., 2008), в то время как в рекомендациях 2017 года – 36% (Bhattacharyya N., 2017). Возможно, это связано с улучшением уровня диагностики заболевания. У мужчин рецидивы заболевания случались в 28% случаев (у 5 из 18), у женщин - 48% (у 20 из 42). Таким образом, в нашей выборке пациентов с ДППГ выявлен большой процент рецидивов головокружения, что, возможно, может быть связано с дефектом диагностики заболевания при предыдущих обострениях.

Исследование параметров кальциевого обмена показало статистически значимое различие у пациентов основной и контрольной группы, исходя из

уровня сывороточного витамина D. Таким образом, можно сделать вывод, что низкие цифры витамина D связаны с развитием ДППГ. При этом отсутствовали статистически значимые различия по остальным параметрам кальциевого обмена (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение результатов исследования параметров кальциевого обмена у обследованных лиц

Показатель	Основная группа Me	Группа сравнения Me	p
Витамин D (нг/мл)	15 [11,5; 19]	19,5 [14,5; 25]	=0,014
Паратгормон (пмоль/л)	5,02 [3,73; 5,98]	4,30 [2,52; 5,11]	>0,05
Кальций общий (ммоль/л)	2,31 [2,26; 2,40]	2,33 [2,26; 2,43]	>0,05
Кальций ионизированный	1,13 [1,11; 1,15]	1,16 [1,12; 1,19]	>0,05

Далее пациенты с ДППГ были разделены на 2 подгруппы: пациенты с дебютом заболевания (n=25), и пациенты с рецидивирующим течением заболевания (n=35) (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение результатов исследования параметров кальциевого обмена у пациентов в зависимости от рецидивов заболевания

Показатель	Пациенты без рецидивов, Me	Пациенты с рецидивами, Me	P
Витамин D (нг/мл)	18 [15, 23]	12 [10, 14]	=0,008
Паратгормон (пмоль/л)	3,47 [2,99; 5,39]	5,02 [3,72; 6,23]	>0,05
Кальций общий (ммоль/л)	2,40 [2,33; 2,49]	2,35 [2,24; 2,42]	>0,05
Кальций ионизированный	1,12 [1,11; 1,16]	1,14 [1,12; 1,18]	>0,05

Как видно из таблицы, у пациентов с рецидивами ДППГ высокий уровень статистической значимости различий ($p < 0,01$), что означает, что дефицит

витамина D вызывает рецидивирующие формы заболевания. Полученные результаты подтверждают данные большинства научных исследований о взаимосвязи между рецидивирующими формами ДППГ и дефицитом витамина D.

Были сравнены пациенты с типичным (n=50 человек) и атипичным течением ДППГ (n=10 человек). Несмотря на более низкие цифры уровня витамина D у пациентов с атипичным течением ДППГ, не было достигнуто статистической разницы между 2 группами.

Далее сравнивался уровень витамина D у мужчин и у женщин – статистически значимых различий получено не было.

Таким образом, резюмируя полученные результаты, можно сделать вывод, что низкое содержание витамина D является фактором риска развития ДППГ, в особенности рецидивирующего течения заболевания вне зависимости от пола пациента.

Все пациенты с ДППГ были разделены на 2 подгруппы: пациенты с уровнем витамина D менее 12 нг/мл (включительно) (n=21 человек) и пациенты с уровнем дефицита витамина D более 12 нг/мл (n=39 человек). Всем пациентам проводилось тестирование по визуальной аналоговой шкале головокружения (ВАШ-г), шкале оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory – DHI) и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение степени выраженности головокружение в зависимости от уровня витамина D

Шкала	Витамин D $\leq$ 12 Me	Витамин D $>$ 12 Me	P
ВАШ-г	9 [8, 10]	7 [5, 8]	=0,009
DHI	62 [50; 72]	46 [34, 56]	=0,006
HADS	17 [10; 21]	13,5 [11; 19]	>0,05

При оценке степени выраженности головокружения по шкалам DHI и ВАШ-г прослеживается статистически значимое различие интенсивности приступов головокружения у пациентов с более низкими цифрами уровня витамина D ($p < 0,01$). Большинство пациентов с уровнем витамина $D \leq 12$ оценивали интенсивность приступов в 9–10 баллов.

Выявлена умеренная корреляционная связь ($r = 0,41$) между уровнем витамина D и интенсивностью приступов головокружения (рисунок 1). При оценке степени шкалы выраженности головокружения DHI также прослеживается статистически значимое различие выраженности симптомов головокружения у пациентов с более низкими цифрами уровня витамина D (таблица 5). При этом пациенты с уровнем витамина $D \leq 12$ чаще испытывали выраженное головокружение, т.е. набирали по шкале DHI более 61 балла (рисунок 2).

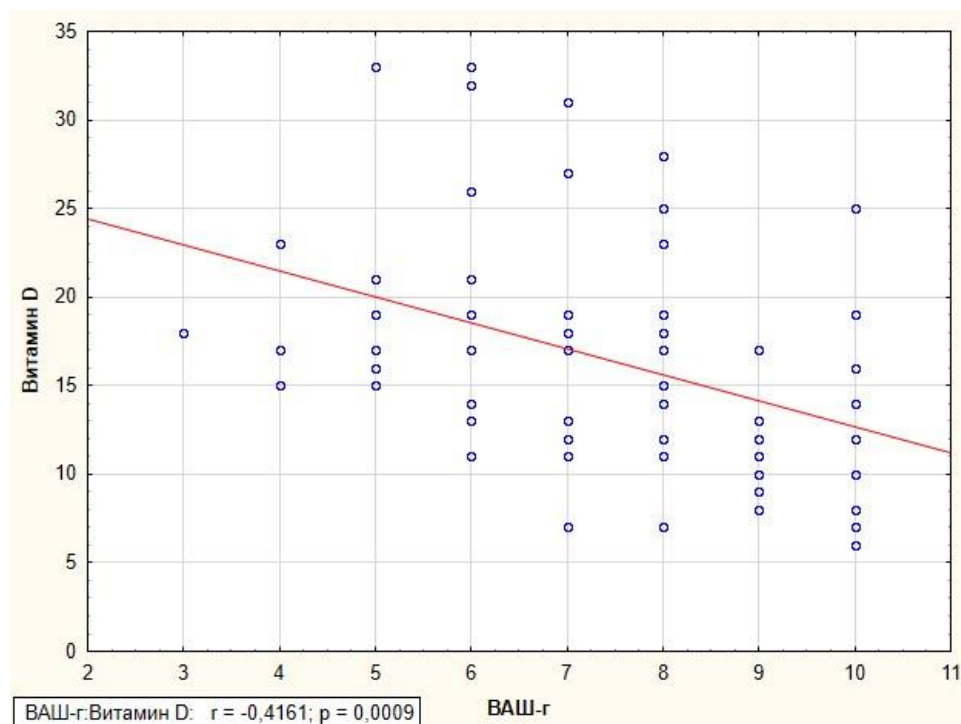


Рисунок 1 – Корреляционная связь между уровнем витамина D и оценкой по ВАШ-г

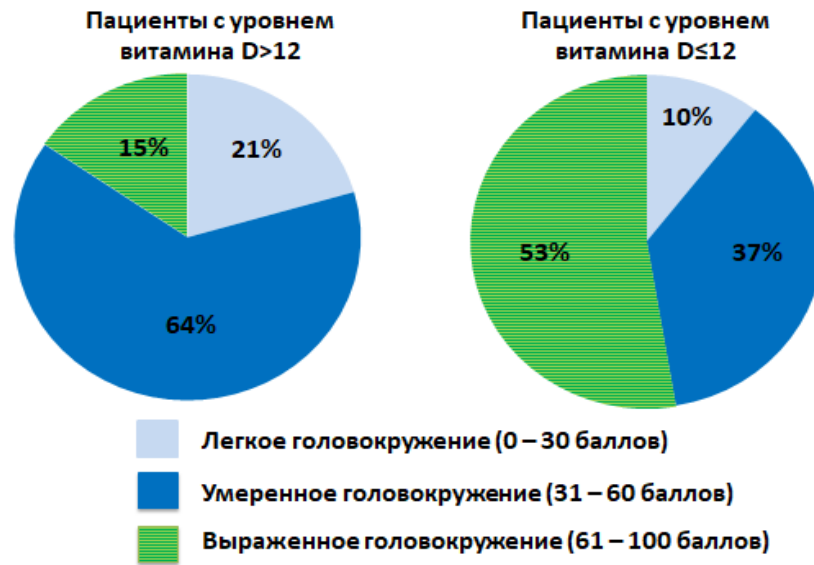


Рисунок 2 – Сравнение выраженности головокружения у пациентов в зависимости от уровня витамина D по шкале DHI

Выявлена умеренная корреляционная связь ($r=0,36$) между уровнем витамина D и выраженностью головокружения (рисунок 3).

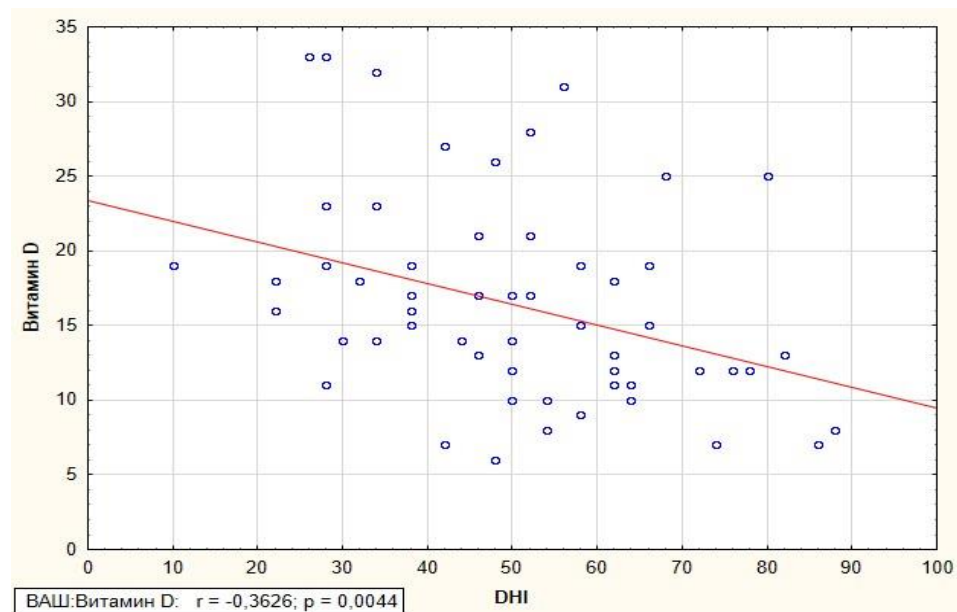


Рисунок 3 – Корреляционная связь между уровнем витамина D и оценкой по DHI шкале

Как пациенты основной, так и пациенты контрольной группы набирали высокий балл по шкале HADS, что лишний раз подчеркивает высокий уровень эмоциональных нарушений у пациентов с ДППГ. Однако статистической значимости влияния дефицита витамина D достигнуто не было.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что у пациентов с уровнем витамина D ≤ 12 нг/мл (выраженный дефицит витамина D) приступы ДППГ более интенсивные и приводят к большей степени выраженности симптомов головокружения.

Всем пациентам проводилось классическое лечение ДППГ. Эффективность лечения типичных форм ДППГ (50 пациентов) составила 100% в течение 1 месяца. 41 больной из 50 (82%) отмечали регресс системного головокружения после 1 маневра Эпли. При необходимости через 1 неделю проводился 2 раз маневр Эпли. Данная процедура проводилась 9 пациентам. Наши результаты соотносятся с литературными данными, согласно которым, эффективность первого маневра Эпли составляет 32–90%, эффективность второго маневра Эпли приводит к излечению пациентов в 40–100% случаев (Bhattacharyya N., 2017). Анализированы факторы, предрасполагающие к неэффективности первого маневра Эпли (таблица 6).

Таблица 6 – Параметры пациентов с эффективным и неэффективным первым маневром Эпли

Параметр	Пациенты с эффективным первым маневром Эпли	Пациенты с необходимостью повторного маневра Эпли	P-уровень
Возраст, Ме	59,5 [53, 67]	58 [46, 68]	>0,05
Витамин D, нг/мл	17,5 [13; 20]	14,5 [11, 25]	>0,05
Балл по DHI	45 [34, 59]	66 [54, 80]	=0,021
ВАШ-г	8 [6, 9]	8 [6, 10]	>0,05

Исходя из таблицы 6, можно сделать вывод, что высокий балл по шкале DHI соотносится с необходимостью повторного лечения. Возможно, это связано с тем, что пациенты с высоким баллом по DHI шкале требуют к себе более щадящего подхода при проведении маневра Эпли. Уровень витамина D у пациентов с неэффективным первым маневром Эпли был ниже, чем у пациентов

с необходимостью повторного лечения, однако цифры не достигли статистической значимой разницы.

Из 4 пациентов с диагностированным поражением горизонтального полукружного канала, первый маневр «барбекю» был эффективен у двух пациентов. Еще у двух пациентов головокружение регрессировало после второго маневра. Согласно данным литературы, поражение горизонтального канала тяжелее поддается общепринятому лечению (Bhattacharyya N., 2017). Из 6 пациентов с множественным поражением полукружных каналов, у 4 пациентов было эффективно стартовое лечение. Двум пациентам потребовалось повторное лечение. Малая выборка пациентов не позволяет делать значимые выводы об эффективности терапии у больных с атипичным течением ДППГ.

Средний период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев. Далее было проведено клиническое проспективное рандомизированное исследование. Были сформированы две подгруппы таким образом, чтобы они не отличались по клинико-демографическим и лабораторным показателям (таблица 7). Пациенты с уровнем витамина D более 20 нг/мл не включались в исследование (n=12 человек). Первую подгруппу составили пациенты, которые получали терапию витамином D (n=19 человек), вторую подгруппу составили пациенты без восполнения дефицита витамина D (n=29 человек).

Таблица 7 – Клинико-демографические и лабораторные показатели обеих групп

Показатель		Первая подгруппа (n=19)	Вторая подгруппа (n=29)	p-уровень
Пол	М	4 (21%)	8 (28%)	>0,05
	Ж	15 (79%)	21 (72%)	>0,05
Возраст (лет)		65 [55, 68]	59,5 [44, 65]	>0,05
Уровень витамина D (нг/мл)		12 [10, 17]	14 [11, 17]	>0,05

Рецидив ДППГ случился у 17% (n=10) пациентов – 2 мужчины и 8 женщин. Это соотносится с данными литературы, согласно которым процент рецидивов в среднем в течение 1 года равен 10–18% (Bhattacharyya N., 2017). При этом все пациенты распознали у себя симптомы ДППГ, и им не потребовался вызов скорой помощи. У 7 пациентов рецидив случился на том же полукружном канале, который был поражен ранее. У двух пациентов развилось поражение противоположного заднего полукружного канала. У одной пациентки с первоначально сочетанным поражением задних полукружных каналов также случился рецидив с поражением правого заднего полукружного канала.

Среди пациентов с уровнем витамина D менее 20 нг/мл рецидив произошел у 9 пациентов: у 2 пациентов в группе терапии витамином D (11%) и 7 пациентов в группе пациентов без терапии витамином D (24%) (рисунок 4).

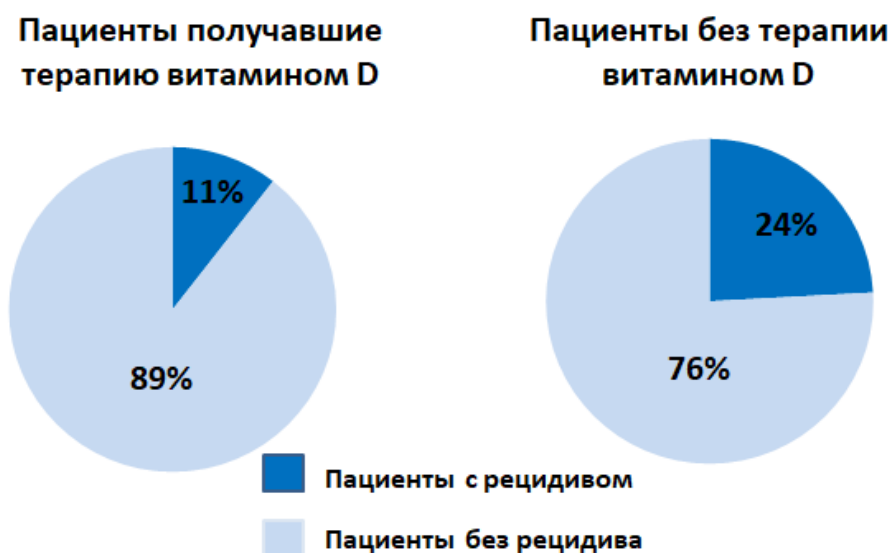


Рисунок 4 – Рецидивы у пациентов в зависимости от терапии витамином D

Несмотря на более частые рецидивы у пациентов в группе, не получавших терапию витамином D, при проведении статистической обработки не было получено значимых различий ($p > 0,05$), возможно, ввиду малой выборки пациентов с рецидивами заболевания.

Выводы

1. Периферическая или функциональная природа вестибулярных нарушений была выявлена у 84% пациентов с острым системным головокружением в приемном покое неврологического профиля. ДППГ диагностировано у 57% пациентов. 11% пациентов имели жизнеугрожающую причину острого системного головокружения. Очаговая неврологическая симптоматика является основным «красным флагом» жизнеугрожающего состояния.
2. Пациенты с ДППГ имеют статистически значимый низкий уровень витамина D по сравнению с больными, страдающими иной вестибулярной патологией ($p=0,014$), на основании чего можно предположить, что дефицит витамина D является фактором риска ДППГ.
3. Дефицит витамина D является фактором риска развития рецидивирующего течения ДППГ. Больные с рецидивами ДППГ имеют статистически значимый уровень дефицита витамина D по сравнению с пациентами, имеющими 1 атаку ДППГ в анамнезе ($p=0,008$).
4. Дефицит витамина D вызывает более интенсивные приступы ДППГ по данным ВАШ-г ($p=0,009$) и создает предпосылки к более тяжелому течению заболевания по шкале DHI ($p=0,006$).
5. Несмотря на тенденцию к более редким рецидивам ДППГ на фоне терапии витамином D, полученные данные не позволяют в полной мере рассматривать восполнение дефицита витамина D, как эффективный метод профилактики приступов ДППГ.

Практические рекомендации

1. Пациентам с острой вестибулярной патологией на догоспитальном этапе в первую очередь требуется исключать ДППГ, учитывая высокую распространенность данного заболевания.

2. Примерно 1 из 10 пациентов в приемном покое неврологического профиля будет иметь жизнеугрожающую причину острого системного головокружения. Объективный осмотр с высокой долей вероятности позволит исключить жизнеугрожающие состояния.
3. Пациентам с ДППГ, в особенности с рецидивирующим течением, показано определение уровня сывороточного витамина D для выявления его дефицита.
4. Полученные данные позволяют предположить, что дефицит витамина D ассоциирован с более тяжелым течением заболевания с развитием более интенсивных приступов ДППГ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Для ответа на вопрос, является ли терапия витамином D эффективным методом профилактики рецидивов ДППГ, целесообразно создание более крупной выборки и больший период наблюдения за пациентами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Казанцев А. Ю. Дефицит витамина D, как возможный фактор риска доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения: обзор литературы / А. Ю. Казанцев, Э. З. Якупов // Неврологический вестник. — 2017. — № 3. — С. 60-63.
2. Казанцев А. Ю. Могут ли нарушения кальциевого обмена быть причиной доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения? / А. Ю. Казанцев, Э. З. Якупов // Журнал неврологии и психиатрии. — 2019. — Т. 119, № 5. — С. 274.
3. Казанцев А. Ю. «Красные флаги» системного головокружения / А. Ю. Казанцев, Э. З. Якупов // Вестник современной клинической медицины. — 2019. — Т. 12, № 5. — С. 76–80. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(5).76-80.
4. Казанцев А. Ю. Исследование дефицита витамина D у пациентов с

- доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением: ретроспективное клиническое исследование / А. Ю. Казанцев Э. З. Якупов // Фарматека. – 2020. – Т. 27, №3. – С. 89–95. DOI:10.18565/pharmateca.2020.3.89-95**
5. Гайнутдинова Р. Р. Влияние головокружения на качество жизни / Р. Р. Гайнутдинова, Э. З. Якупов, А. Ю. Казанцев // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, № 2. – С. 30–36. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).30-36.
6. **Казанцев А. Ю. Структура острых вестибулярных нарушений в неотложной неврологии / А. Ю. Казанцев, Э. З. Якупов // Неврологический вестник. — 2021. — № 1. – С. 28–33. DOI:10.17816/nb60249**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ-г – визуальная аналоговая шкала головокружения

ДППГ – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ТИА – транзиторная ишемическая атака

DHI - Dizziness Handicap Inventory, шкала оценки головокружения

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale, госпитальная шкала тревоги и депрессии

Me – медиана