

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D, КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ПАРОКСИЗМАЛЬНОГО ПОЗИЦИОННОГО ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ*Александр Юрьевич Казанцев, Эдуард Закирьянович Якупов**Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д.49, e-mail: engine90@bk.ru*

Реферат. Представлен обзор литературы о взаимосвязи дефицита витамина D и доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. Указано, что дефицит витамина D вызывает более частые и интенсивные приступы головокружения, а классическое лечение оказывает лишь временный эффект. Восполнение дефицита витамина D приводит к уменьшению частоты рецидивов и, соответственно, улучшению качества жизни пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: головокружение, ДППГ, витамин D, дефицит витамина D.

VITAMIN D DEFICIENCY AS A POSSIBLE RISK FACTOR OF BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO: A LITERATURE REVIEW

Alexander Yu. Kazantsev, Eduard Z. Yakupov
Kazan State Medical University, Department of Neurology,
Neurosurgery and Medical Genetics,
420061, Kazan, Ershov Street, 65, e-mail: engine90@bk.ru

There was submitted the review of literature about the relationship between vitamin D deficiency and benign paroxysmal positional vertigo. It is showed that vitamin D deficiency is linked with more frequent and intense attacks of vertigo, and classic treatment has only a temporary effect. Replacement of vitamin D deficiency leads to the decrease of relapse rate and improvement of the life quality in patients with this disease.

Key words: vertigo, BPPV, vitamin D, vitamin D deficiency.

Головокружение – самая частая причина обращения к врачу после головной и вертеброгенной боли. Оно встречается при более 80 различных неврологических, отоневрологических, кардиологических, психических и прочих заболеваний [3]. Самой частой причиной головокружения у пациентов всех возрастных групп является доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ). По данным различных авторов, на ДППГ приходится до 35% всех причин головокружения, примерно каждый третий человек старше 70 лет хотя бы раз испытывал приступ позиционного головокружения [1], а общая распространенность в популяции составляет 2,4% [19].

По этиологии ДППГ можно разделить на 2 формы: идиопатическая (идДППГ) или дегенеративная (более 90% всех случаев) и симптоматическая, которая обычно обусловлена черепно-мозговой травмой или вестибулярным нейронитом. Патогенетическим

субстратом ДППГ согласно теории каналолитиаза, предложенная L.S. Parnes и J.A. McClure в 1991 году, является наличие свободно плавающих в эндолимфе полукружных каналов отолитовых частиц, отделившихся от отолитовой мембраны утрикулуса (эллиптический мешочек) [1].

Клиническая картина ДППГ характеризуется ощущением выраженного вращения окружающего пространства (так называемое, системное головокружение), возникающим остро при перемене положения головы в пространстве. Приступ может сопровождаться выраженными вегетативными реакциями (тошнота, рвота, потливость, сердцебиение), подкрепляемыми ощущением чувства страха, беспокойством [1]. И, тем не менее, несмотря на яркую и достаточно характерную клиническую картину, парадоксально, что заболевание является одним из самых часто недиагностируемых причин головокружения. Исследование, проведенное в Германии в 2007 г., показало, что только 8% больных при возникновении головокружения получают эффективное лечение [23].

Нередко история болезни пациента с ДППГ развивается по следующему сценарию. В момент возникновения приступа головокружения, думая об инсульте, пациент вызывает скорую помощь. Клиническая картина может осложниться тем, что приступы ДППГ могут следовать один за другим, создавая ложное впечатление постоянного длительного головокружения, а, ввиду вегетативной реакции и чувства страха, может повышаться АД до высоких цифр, создавая ложное впечатление острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В связи с отсутствием изменений по данным нейровизуализации и быстрого регресса головокружения, выставляется диагноз «Транзиторная ишемическая атака» и на пациенте пожизненно остается «клеймо» диагноза ОНМК. При этом медикаментозное лечение при ДППГ неэффективно, приступы головокружения продолжают продолжаться (если не происходит самоизлечения), пациенту ставится диагноз «Недостаточность кровообращения в вертебро-базиллярной системе», и он продолжает получать неадекватное лечение. Ситуация усугубляется тем, что вслед за первыми приступами ДППГ, к основному заболеванию может присоединиться тревожное фобическое голово-

кружение, замыкая тем самым классический *circulus vitiosus*, из которого пациенту выбраться уже очень трудно.

Диагноз ДППГ выставляется исходя из характерной клинической картины заболевания и результатов специфических проб (положительная проба Дикса–Холлпайка, goII-тест, Брандта–Дароффа и др.). Наиболее часто применяется проба Дикса–Холлпайка для диагностики поражения заднего полукружного канала (до 90% всех случаев ДППГ по данным разных авторов). Она проводится следующим образом: больного из положения сидя с повернутой на 45 градусов в сторону головы быстро укладывают на спину таким образом, чтобы голова свешивалась с края кушетки. При этом после короткого латентного периода возникает сначала нарастающий, затем угасающий нистагм, направленный к пораженному уху больного [1].

Лечение ДППГ проводится посредством применения лечебных маневров (Эпли, Семонта и др.), а также применением вестибулярной гимнастики (упражнение Брандта–Дароффа). Рассмотрим маневр Эпли, который является продолжением пробы Дикса–Холлпайка. При положительной пробе Дикса–Холлпайка больного оставляют на одну минуту в неподвижном положении. Затем больной поворачивает голову на 90 градусов в сторону здорового уха, после чего происходит поворот головы и туловища в ту же сторону еще на 90 градусов. В таком положении больной остается одну минуту, после чего возвращается в исходное положение [1]. Для лучшего понимания пробы Дикса–Холлпайка и маневра Эпли рекомендуем ознакомиться со схематичным изображением и видеоматериалом данных манипуляций, которые можно легко найти в широком доступе. Согласно статистическим данным, эффективность лечебных маневров составляет более 90%. Однако заболевание может рецидивировать, что требует повторного визита к врачу и проведения лечебных маневров. Частота рецидивов по данным разных авторов, варьирует, однако считается, что она составляет до 50% в течение 10-летнего периода, чаще у женщин в течение одного года [5, 14]. Причины рецидивов не совсем ясны. Возможно, стоит более внимательно отнестись к вопросам патогенеза ДППГ и в частности к нарушениям кальциевого обмена.

Витамин D и его внекостные эффекты. Дефицит витамина D в настоящее время является очень «популярным» объектом исследований, причем не только с точки зрения патологии опорно-двигательного аппарата, но и в качестве одной из возможных причин широкого спектра острых и хронических заболеваний (так называемые, внекостные или неклассические эффекты витамина D). Ряд исследований показывает, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт), некоторых видов онкологических заболеваний (рак

простаты, яичников, молочной железы, толстой кишки), когнитивными нарушениями и депрессией, осложнениями беременности, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, аллергии. Имеются исследования, согласно которым низкий уровень витамина D в пренатальном и неонатальном периоде может повышать риск заболевания такими болезнями, как шизофрения, сахарный диабет 1 и 2 типа, аутизм, болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз [8, 22].

Головной мозг имеет рецепторы к витамину D и обладает способностью к продукции кальцитриола – наиболее активной формы витамина D. Исследования *in vivo* на мыши установили, что в период внутриутробного развития, гиповитаминоз D ухудшает развитие мозга и приводит к стойким изменениям у взрослых. В частности кальцитриол в эмбриональных клетках гиппокампа задерживает пролиферацию клеток и индуцирует клеточную дифференциацию, характеризующуюся экспрессией маркеров дифференциации, удлинением сомы, увеличением длины аксонов и разрастанием отростков нервной клетки. У крыс, рожденных с пренатальным дефицитом витамина D, был более тяжелый и объемный мозг, наблюдалось увеличение боковых желудочков и более тонкий слой коры головного мозга. Согласно некоторым исследованиям кальцитриол обладает нейропротекторным эффектом, вызывает ремиелинизацию путем активации эндогенных клеток-предшественников, а также стимуляцию фагоцитоза амилоидных бляшек макрофагами у пациентов с болезнью Альцгеймера [2]. Эти наблюдения позволяют предположить, что витамин D3 может снизить риск развития болезни Альцгеймера, а также депрессии и когнитивных расстройств в целом. Данных о влиянии дефицита витамина D на головной мозг человека мало. В масштабном британском исследовании (n=7401), текущий и последующий риск депрессии у людей среднего возраста был связан с низким уровнем сывороточного кальцидиола – основного циркулирующего метаболита витамина D [8]. Это исследование указывает на риск развития депрессии у пациентов с дефицитом витамина D. Мета-анализ когортных исследований показывает статистически значимое увеличение частоты депрессии у людей с дефицитом витамина D. Уже не первый год ведутся исследования о влиянии дефицита витамина D, как этиологического фактора рассеянного склероза [8]. Имеются данные о взаимосвязи между дефицитом витамина D с головокружением и нарушениями координации. Так, ряд исследований указывает на то, что восполнение дефицита витамина D улучшает мышечную силу нижних конечностей и, тем самым, уменьшается выраженность координаторных нарушений и сокращается число падений [7, 16].

ДППГ и кальциевый обмен. Остается открытым вопрос, почему отолиты отделяются от отолитовой мембраны при иДППГ. Еще в 2003 году Vibert et al.

обнаружили взаимосвязь между ДППГ, остеопорозом и остеопенией [21]. С тех пор ряд независимых исследований также подтвердили данную взаимосвязь [9, 11], указывая, что наиболее выраженный дефицит витамина D встречается у пациентов с рецидивирующими формами ДППГ [6, 20]. По данным ряда авторов, назначение витамина D способствует улучшению функционального исхода у пациентов с ДППГ [18, 20].

В завершившемся в 2016 г. исследовании M. Sheikhzadeh et al., пациенты с иДППГ и дефицитом витамина D были разделены на 2 подгруппы: 1) пациенты, которым проводился только лечебный маневр Эпли (n=27 чел.), 2) пациенты, которым проводился лечебный маневр Эпли и восполнение дефицита витамина D в дозировке 50000 МЕ в неделю в течение 2 месяцев (n=27 чел.). Пациенты с нормальным уровнем сывороточного витамина D составили группу контроля (n=27). Средний уровень сывороточного витамина D составил 11 нг/мл в двух основных группах. Результаты исследования показали, что в течение 6 месяцев наблюдения средняя интенсивность головокружения по ВАШ шкале (0 – нет головокружения, 10 – максимально возможное головокружение) существенно снизилась в группе с восполнением дефицита витамина D и в группе контроля (с 7 баллов, до 0), в то время как в группе пациентов, нелеченных витамином D интенсивность осталась на прежнем уровне, несмотря на эффективное проведение маневра Эпли. Таким образом, в случае дефицита витамина D маневр Эпли оказался эффективным только лишь на короткий промежуток времени [18].

К схожим результатам пришли и другие исследователи. Talaat et al. в проспективном исследовании показали статистически значимое уменьшение частоты рецидивов ДППГ у пациентов с восполнением дефицита витамина D: 14% – частота рецидивов в группе пациентов успешно пролеченных витамином D (n=28 чел.), против 43% у пациентов с уровнем витамина D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (n=5 чел.) [20]. Jeong et al. показали, что пациенты с уровнем витамина D крови 10–20 нг/мл (цифры, соответствующие критериям дефицита витамина D, принимаемой Российской Ассоциацией Эндокринологов [2]) имеют риск рецидива ДППГ в 3,8 раза выше по сравнению с пациентами без дефицита витамина D, в то время как при уровне витамина D менее 10 нг/мл (что соответствует критериям выраженного дефицита витамина D [2]) риск увеличивается в 23 раза [10]. Büki et al. выявили, что пациенты с частыми рецидивами ДППГ имели более низкий уровень витамина D [6]. Также имеются данные американских исследователей, согласно которым наибольшее количество рецидивов ДППГ случается в весенние месяцы, в период наиболее выраженного гиповитаминоза витамина D [24].

Описанные выше данные становятся еще более весомыми, если учитывать, что среди больных ДППГ

превалируют женщины 50–70 лет [1, 4, 19], а отолит (или отоконий) по своему химическому строению близок к костной ткани и основной неорганический матрикс состоит из карбоната кальция [6]. Известно, что отоконии состоят из центральной и периферической части. Центральная часть (ядро) преимущественно состоит из органического матрикса, основу которого составляют гликопротеины. Периферическая часть, состоящая из полиморфного карбоната кальция, тесно встроена в отолитовую мембрану и связана белковыми нитями с киноцилиями ниже лежащих волосковых клеток. Формирование отоконий, окруженных эндолимфой, содержащей мало ионов кальция, является активно контролируемым процессом [12, 13].

Спорные вопросы в теории взаимосвязи ДППГ и дефицита витамина D. Конечно, данная теория в настоящее время требует доказательной базы. Некоторые исследователи отмечают, что, несмотря на выявленную взаимосвязь между дефицитом витамина D и ДППГ, выявленные изменения не коррелировали с полом и возрастом [9, 10]. Kahraman S.S. et al. провели исследование пациентов с ДППГ, изучая ряд параметров костно-минерального обмена. При этом T-score по данным денситометрии, уровень ионизированного кальция, а также уровень сывороточного витамина D не коррелировал с наличием диагноза ДППГ, хотя пациенты имели повышенный уровень маркера формирования костного матрикса P1NP и маркера резорбции костной ткани бета-CrossLaps, являющиеся маркерами остеопороза и ремоделирования костной ткани [11]. D. Sacks et al. изучали уровень отолина-1 в крови пациентов с ДППГ в совокупности с прочими параметрами кальциевого обмена. Отолин-1 – это белок, входящий в состав отоконий отолитовой мембраны, играющий важную роль в формировании отоконий. Результаты показали, что статистически значимой корреляции между уровнем отолина-1 и маркерами формирования и резорбции костной ткани нет (несмотря на наличие такой корреляции между результатами денситометрии и уровнем отолина-1), на основании чего авторы считают, что взаимосвязь между ДППГ и остеопорозом есть, но она, вероятно, не является причинно-следственной [17].

Таким образом, согласно данным литературы, дефицит витамина D может быть фактором риска ДППГ, вызывая более частые и интенсивные приступы головокружения и снижение эффективности от традиционного лечения. Восполнение дефицита витамина D в свою очередь может привести к уменьшению частоты рецидивов и, соответственно, улучшению качества жизни пациентов с данным заболеванием. В то же время, ряд исследователей не подтверждают данную теорию, что делает вопрос взаимосвязи между дефицитом витамина D и развитием ДППГ объектом для научного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брандт Т., Дитерих М., Штрупп М. Головокружение. [Пер. с англ. под ред. Замерграда М.В.]. М.: Практика, 2009. 200 с.
2. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. Клинические рекомендации [Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А.]. М., 2015. 75 с.
3. Замерград М. В. Вестибулярное головокружение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 1. С. 14–18.
4. Кунельская Н.Л., Гусева А.Л., Байбакова Е.В. и др. Эффективный алгоритм диагностики и лечения доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения // Вестник оториноларингологии. 2015. Т. 80, № 5. С. 19–22.
5. Brandt T., Huppert T., Hüfner K et al. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders // Restor Neurol Neurosci. 2010. Vol. 28(1). P. 69–82.
6. Büki B., Ecker M., Jünger H., Lundberg Y.W. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo // Med Hypotheses. 2013 Feb. Vol. 80(2). P. 201–24. doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.029.
7. Heidari B., Javadian Y., Babaei M., Yousef Ghahari B. Restorative effect of vitamin D deficiency on knee pain and quadriceps muscle strength in knee osteoarthritis // Acta Med Iran. 2015. Vol. 53. P. 460–470.
8. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective // Mayo Clin Proc. 2013 Jul. Vol. 88(7). P. 720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
9. Jeong S.H., Choi S.H., Kim J.Y. et al. Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo // Neurology. 2009 Mar 24. Vol. 72(12). P. 1069–1076.
10. Jeong S., Kim J., Shin J. et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo // J Neurol. 2013. Vol. 260. P. 832–838.
11. Kahraman S.S., Ozcan O., Arli C. et al. Calcium Homeostasis During Attack and Remission in Patients With Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo // Otol Neurotol. 2016 Oct. Vol. 37(9). P. 1388–1392. doi: 10.1097/MAO.0000000000001167.
12. Lins U., Farina M., Kurc M. et al. The otoconia of the guinea pig utricle: internal structure, surface exposure, and interactions with the filament matrix // J Struct Biol. 2000 Jul. Vol. 131(1). P. 67–78.
13. Lundberg Y.W., Zhao X., Yamoah E.N. Assembly of the otoconia complex to the macular sensory epithelium of the vestibule // Brain Res. 2006 May 26. Vol. 1091(1). P. 47–57.
14. Nunez R.A., Cass S.P., Furman J.M. Short-and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo // Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 May. Vol. 122(5). P. 647–652.
15. Parham K., Leonard G., Feinn R.S. et al. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study // Laryngoscope. 2013 Nov. Vol. 123(11). Vol. 2834–28339. doi: 10.1002/lary.24162.
16. Rejnmark L. Effects of vitamin D on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials // Ther Adv Chronic Dis. 2011. Vol. 2. P. 25–37.
17. Sacks D, Parham K. Preliminary Report on the Investigation of the Association Between BPPV and Osteoporosis Using Biomarkers // Otol Neurotol. 2015 Sep. Vol. 36(9). P. 1532–1536. doi: 10.1097/MAO.0000000000000853.
18. Sheikhzadeh M., Lotfi Y., Mousavi A. et al. Influence of supplemental vitamin D on intensity of benign paroxysmal positional vertigo: A longitudinal clinical study // Caspian J Intern Med. 2016 Spring. Vol. 7(2). P. 93–98.
19. Silva C., Amorim A.M., Paiva A. Benign paroxysmal positional vertigo—a review of 101 cases // Acta Otorrinolaringol Esp. 2015. Vol. 66P. 205–209.
20. Talaat H.S., Abuhadied G., Talaat A.S., Abdelaal M.S. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Sep. Vol. 272(9). P. 2249–2253. doi: 10.1007/s00405-014-3175-3.
21. Vibert D, Kompis M, Häusler R. Benign paroxysmal positional vertigo in older women may be related to osteoporosis and osteopenia // Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003 Oct. Vol. 112(10). P.885–889.
22. Vinkhuyzen A.A.E., Eyles D.W., Burne T.H.J. et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study // Molecular Psychiatry. 2016. 00. 1–7. doi:10.1038/mp.2016.213.
23. Von Brevern M., Radtke A., Lezius F. et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Jul. Vol. 78(7). P. 710–715.
24. Whitman G.T., Baloh R.W. Seasonality of benign paroxysmal positional vertigo // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Feb. Vol. 141(2). P. 188–189. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2941.

REFERENCES

1. Brandt T., Diterikh M., Shtrupp M. *Golovokruzhenie*. [Per. s angl. pod red. Zamergrada M.V.]. Moscow: Praktika, 2009. 200 p. (in Russian)
2. *Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie, profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii* [Pod red. Dedova I.I., Mel'nichenko G.A.]. Moscow, 2015. 75 p. (in Russian)
3. Zamergrad M.V. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2009. № 1. pp. 14–18. (in Russian)
4. Kunel'skaya N.L., Guseva A.L., Baibakova E.V. et al. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015. Vol. 80, № 5. pp. 19–22. (in Russian)

Поступила 20.03.17.