

Нарушения костно-минерального обмена в развитии доброкачественного позиционного пароксизмального головокружения

© М.А. КУТЛУБАЕВ^{1, 2}, А.Р. РАХМАТУЛЛИН^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

Резюме

Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ) — одна из наиболее частых причин системного головокружения в клинической практике. Результаты исследований последних лет продемонстрировали снижение минеральной плотности кости, уровня витамина D и эстрогена в сыворотке крови у пациентов с идиопатическим ДППГ. В совокупности эти данные указывают на связь остеопороза/остеопении и развития ДППГ. Особенно очевидна такая связь у женщин в менопаузе и людей с рецидивирующим ДППГ. Пациентам с рецидивирующим ДППГ целесообразно проводить обследование на предмет остеопороза/остеопении. Коррекция нарушений костно-минерального обмена позволит снизить частоту рецидивов ДППГ, однако необходимы дополнительные исследования в данной области.

Ключевые слова: кальций, доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, остеопороз, витамин D.

Информация об авторах:

Кутлубаев М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>; e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Рахматуллин А.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-8342-3943>; e-mail: airatraxmatullin@mail.ru

Как цитировать:

Кутлубаев М.А., Рахматуллин А.Р. Нарушения костно-минерального обмена в развитии доброкачественного позиционного пароксизмального головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):139–142. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121139>

The impairment of bone-mineral metabolism in the development of benign paroxysmal positional vertigo

© М.А. KUTLUBAEV^{1, 2}, А.Р. RAKHMATULLIN^{1, 2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia

Abstract

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is one of the most common causes of systemic vertigo in clinical practice. The results of recent research demonstrated the decrease of bone mineral density, level of vitamin D and estrogen in blood serum in patients with BPPV. In summary these data points at the relationship between osteoporosis/osteopenia and BPPV. This association is most obvious in menopausal women and in those with recurrent BPPV. Patients with recurrent BPPV should undergo investigation for osteoporosis/osteopenia. Treatment of bone-mineral metabolism allows decreasing the frequency of BPPV recurrence, however more research is needed in this area.

Keywords: calcium, benign paroxysmal positional vertigo, osteoporosis, vitamin D.

Information about the authors:

Kutlubaev M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>; e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Rakhmatullin A.R. — <https://orcid.org/0000-0002-8342-3943>; e-mail: airatraxmatullin@mail.ru

To cite this article:

Kutlubaev MA, Rakhmatullin AR. The impairment of bone-mineral metabolism in the development of benign paroxysmal positional vertigo. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12):139–142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121139>

Автор, ответственный за переписку: Кутлубаев Мансур Амирович — e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Corresponding author: Kutlubaev M.A. — e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ) — одна из наиболее частых причин системного головокружения в клинической практике. Его распространенность колеблется от 10 до 64 случаев на 100 000 населения; ДППГ чаще наблюдается у женщин и пожилых людей. ДППГ часто ограничивает людей в их повседневной жизни, значительно снижая качество жизни [1].

В основе ДППГ лежит отолитиаз, явление, связанное с отрывом частицы отолитовой мембраны (отоконии), находящейся в преддверии лабиринта, и попадание ее в полукружные каналы. При перемене положения головы под действием силы гравитации происходит перемещение отокопии по полукружному каналу, что приводит к раздражению ампулярного рецептора и развитию системного головокружения [1].

Отокопии представляют собой частицы размером около 10 микрон, состоящие примерно на 90% из кристаллов карбоната кальция и на 10% из органических соединений (отолин-1, отокопин-90 и др.) [2]. В течение жизни отокопии подвергаются постоянному ремоделированию. Неорганический (кальциевый) компонент отокопии исключительно чувствителен к изменениям химического состава эндолимфы. Изменение ее pH или ионного состава приводит к морфологическим изменениям отокопии и ее дислокации [3]. С возрастом вследствие метаболических изменений отокопии разъедаются, покрываются трещинами и отверстиями, подвергаются фрагментации. Тем самым создается предпосылка для развития отолитиаза [4].

ДППГ условно можно разделить на первичную и вторичную формы. Если вторичная ДППГ наблюдается при болезнях внутреннего уха, например при болезни Меньера или после черепно-мозговых травм, то первичная, или идиопатическая, форма развивается без очевидных причин. Описано множество факторов, предрасполагающих к ее развитию: пожилой возраст, женский пол, мигрень, цереброваскулярное заболевание, повышенная тревожность, постельный режим [1]. Целый ряд исследований продемонстрировали взаимосвязь нарушения костно-минерального обмена и развития ДППГ. Учитывая высокую частоту остеопороза у пожилых, можно предположить, что значительная часть случаев идиопатической ДППГ у людей старшего возраста связана с нарушением метаболизма кальция [5].

Остеопороз — широко распространенное хроническое прогрессирующее заболевание костей мультифакторной этиологии. Остеопороз часто протекает бессимптомно, и переломы костей без предшествующих травм оказываются его первым проявлением. Остеопоротические переломы являются четвертой по частоте причиной смертности населения в развитых странах. Диагностика остеопороза основана на оценке минеральной плотности кости (МПК) с помощью метода остеоденситометрии. В настоящее время предложен целый ряд препаратов, которые при своевременном назначении позволяют значительно снизить риск переломов [6].

В данном обзоре приведены данные о роли нарушений костно-минерального обмена в развитии ДППГ.

Остеопороз и ДППГ

Связь между остеопорозом и развитием ДППГ была впервые продемонстрирована в 2003 г. в работе D. Vibert

и соавт. у женщин старше 50 лет [7]. В последующем подобную связь подтвердили и в других исследованиях.

В систематическом обзоре S. Yu и соавт. было проанализировано 7 работ [8]. В 5 из них исследовалась связь между МПК и ДППГ. Во всех продемонстрирована корреляция между снижением МПК и риском развития ДППГ; в 3 работах — связь между наличием остеопороза и ДППГ; в 2 показано, что снижение МПК было предиктором развития ДППГ, в 1 работе наблюдали обратную связь между развитием ДППГ и леченым остеопорозом у женщин. Рецидивирующее ДППГ чаще наблюдали у пациентов с остеопорозом (в 2 работах). В одной работе показано, что в группе женщин старше 45 лет МПК была ниже при рецидивирующем ДППГ по сравнению с теми, у кого отмечался первый эпизод. В другой работе связь между риском развития рецидива ДППГ и остеопорозом наблюдали только в группе с сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеоартрит) [8].

Исследование маркеров костного метаболизма у пациентов с ДППГ подтвердило его взаимосвязь с остеопорозом. У пациентов с ДППГ был повышен уровень N-терминали пропептида проколлагена I типа. Корреляции между уровнем ионизированного кальция и наличием у больного ДППГ в данной работе не отмечено [9]. При лечении пациентов с ДППГ и остеопорозом требовалось больше репозиционных маневров [10, 11].

Большинство более поздних работ подтвердили связь МПК и ДППГ. Однако единичные исследования дали обратный результат. T. Bruinjes и соавт. обследовали 187 пациентов с остеопорозом и выявили указания на ДППГ в анамнезе только у 2,1% (95% доверительный интервал — ДИ — 0,8—5,4%), сделав вывод, что связь между двумя заболеваниями маловероятна [12]. В данной работе был ряд недостатков: небольшой объем выборки и отсутствие контрольной группы. Авторы также не выделяли рецидивирующие формы ДППГ.

Связь между остеопорозом и ДППГ была подтверждена в 2 общенациональных популяционных исследованиях [13, 14]. K. Chan и соавт. проанализировали данные Национальной системы медицинского страхования Тайваня в период между 2000 и 2013 г. Они сравнили заболеваемость ДППГ в группе пациентов с остеопорозом ($n=6649$) и без него ($n=26596$) и выявили, что ДППГ примерно в 2 раза чаще наблюдали в первой группе [13]. В другом исследовании H. Yun и соавт. проанализировали данные из Национальной службы медицинского страхования Южной Кореи в период с 2007 по 2016 г. [14]. Авторы сравнили заболеваемость ДППГ и частоту его рецидивов у 177 797 пациентов с остеопорозом и у такого же числа людей в контрольной группе. Заболеваемость ДППГ составила 31,58 и 18,09 на 1000 человек в группе остеопороза и контрольной группе соответственно (показатель роста заболеваемости составил 1,75, 95% ДИ 1,67—1,83). Частота рецидивов также была достоверно выше в группе остеопороза и составила 187,3/1000 и 163,5/1000 в контрольной группе (показатель роста заболеваемости составил 1,15, 95% ДИ 1,02—1,28). Регрессионный анализ показал, что остеопороз был единственным независимым фактором, предрасполагающим к развитию рецидива ДППГ. T. Nakada и соавт. показали, что у пациентов с ДППГ выше риск переломов по результатам шкалы по оценке риска переломов Всемирной организации здравоохранения — FRAX [15].

Уровень витамина D при ДППГ

Витамин D играет ведущую роль в поддержании нормального костно-минерального обмена. По экспериментальным данным, витамин D участвует в регуляции процесса минерализации отолитовой мембраны за счет поддержания высокого уровня кальция в данной области и относительно низкого уровня кальция в других отделах лабиринта во избежание их кальцификации [16, 17]. У пациентов с дефицитом витамина D отмечена отолитовая дисфункция по результатам исследования окулярных и цервикальных вызванных миогенных потенциалов [18]. Имеются данные о модулирующем влиянии витамина D на рецепторы полукружных каналов [19].

Результаты метаанализа 4 исследований ($n=711$) не продемонстрировали достоверных различий между уровнем витамина D в сыворотке крови пациентов с ДППГ и контрольной группы (стандартизированная разница средних составила 2,20; 95% ДИ 2,26—6,66) [20]. Более того, в исследовании А. Karatas и соавт. в группе пациентов с ДППГ уровень витамина D был выше, чем у пациентов контрольной группы [21]. Такой результат, вероятно, был связан с методологическими погрешностями в дизайне работы, в частности в контрольную группу были набраны пациенты с респираторными инфекциями, которые приводят к снижению уровня витамина D [22]. В работе S.-H. Jeong и соавт. в контрольную группу не были включены пациенты с остеопорозом, что также могло привести к искажению результатов сравнительного анализа [16].

Результаты метаанализа исследований ($n=361$), в которых сравнивали пациентов с единичным приступом ДППГ и рецидивирующим ДППГ, показали, что во второй группе уровень витамина D был достоверно ниже, чем в первой (стандартизированная разница средних составила 4,47; 95% ДИ 1,29—7,55) [20].

W. Nan и соавт. продемонстрировали, что среди женщин в постменопаузе с впервые возникшим ДППГ достоверно чаще встречались те, у кого была снижена МПК, у них уровень витамина D был достоверно ниже, чем в контрольной группе. При этом по результатам регрессионного анализа уровень витамина D был предиктором развития ДППГ [23].

Наличие причинно-следственной связи между снижением уровня витамина D и ДППГ было подтверждено лабораторными данными. K. Parham и соавт. выявили обратную связь между уровнем маркера дегенерации отолитов — отолином-1 и витамина D в сыворотке крови [9].

По данным клинических наблюдений, назначение витамина D снижало частоту рецидивов ДППГ вплоть до развития полной ремиссии [24]. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Южной Корее в период с 2013 по 2016 г., была исследована эффективность препаратов кальция и витамина D у пациентов с ДППГ и низконормальным уровнем витамина D в сыворотке крови ($n=1050$). В основной группе отмечено достоверное снижение частоты рецидивов ДППГ и числа пациентов с рецидивом (37,8% против 46,7%; $p=0,005$) [5].

Дефицит эстрогенов и ДППГ

Эстрогены принадлежат к числу основных регуляторов костно-минерального обмена. Они замедляют процесс остеорезорбции, поддерживая процесс остеогенеза [25]. В экспериментальном исследовании D. Vibert и соавт. было показано, что у самок крыс с остеопорозом после удаления яичников снижалась плотность отокопии и увеличивались ее размеры, тем самым напоминая отокопию старых особей [26].

Роль дефицита эстрогена в развитии отолитиаза косвенно подтверждается клиническими наблюдениями. Частота ДППГ увеличивается с возрастом, особенно высокого частота у женщин в перименопаузе и менопаузе [27—29]. У женщин в менопаузе, получавших заместительную гормональную терапию, частота ДППГ была ниже, чем у тех, кто ее не получал [28—30].

Заключение

Таким образом, связь ДППГ и нарушения костно-минерального обмена подтверждается рядом данных. В частности, корреляцией между развитием ДППГ и наличием остеопороза по данным остеоденситометрии, уровнем витамина D и эстрогена в сыворотке крови.

Идиопатическое ДППГ может рассматриваться как клинический маркер остеопороза/остеопении. Пациенты с рецидивирующим ДППГ, особенно женщины в менопаузе, должны проходить обследование на предмет остеопороза: остеоденситометрию для оценки МПК, исследование уровня витамина D в сыворотке крови. При выявлении нарушений костно-минерального обмена у пациентов с ДППГ должно быть назначено соответствующее лечение. Будущие исследования должны установить эффективность различных подходов к лечению остеопороза в отношении ДППГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кутлубаев М.А. Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3):73–78.
Kutlubaev MA. Benign paroxysmal positional vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(3):73–78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161163173-78>
2. Johnson WH. Experimental studies of otolith function. *Adv Otorhinolaryngol*. 1973;20:444–457.
3. Lim DJ. Otoconia in health and disease. A review. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1984;112:17–24.
4. Jang YS, Hwang CH, Shin JY, Bae WY, Kim LS. Age-related changes on the morphology of the otoconia. *Laryngoscope*. 2006;116(6):996–1001.
<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217238.84401.03>
5. Jeong SH, Kim JS. Impaired calcium metabolism in benign paroxysmal positional vertigo: a topical review. Supplement, special supplement: international conference on vestibular rehabilitation. *J Neurol Phys Ther*. 2019;43(suppl 2):37–41.
<https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000273>
6. Вербовой А.Ф., Пашентева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. *Тер архив*. 2017;89(5):90–97.
Verbovoy AF, Pashentseva AV, Sharonova LA. Osteoporosis: current state of the art. *Ter Arkh*. 2017;89(5):90–97. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/terarkh201789590-97>
7. 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;112:885–889.
<https://doi.org/10.1177/000348940311201010>

8. Yu S, Liu F, Cheng Z, Wang Q. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *BMC Neurol.* 2014;14(1):110. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-110>
9. Parham K, Kuchel GA, McElhane JE, Haynes L. A relationship between blood levels of otolin-1 and vitamin D. *Otol Neurotol.* 2018;39(4):269-273. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001747>
10. Jang YS, Kang MK. Relationship between bone mineral density and clinical features in women with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol.* 2009;30(1):95-100. <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31818f5777>
11. Yamanaka T, Shiota S, Sawai Y, Murai T, Fujita N, Hosoi H. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope.* 2013;123(11):2813-2816. <https://doi.org/10.1002/lary.24099>
12. Bruintjes TD, van der Zaag-Loonen HJ, Eggemeijer F, van Leeuwen RB. The prevalence of benign paroxysmal positional vertigo in patients with osteoporosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(12):3083-3086. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5164-4>
13. Chan KC, Tsai YT, Yang YH, Chen PC, Chang PH. Osteoporosis is associated with increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population-based study. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):106. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0403-7>
14. Byun H, Chung JH, Lee SH, Park CW, Kim EM, Kim I. Increased risk of benign paroxysmal positional vertigo in osteoporosis: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):3469. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39830-x>
15. Nakada T, Teranishi M, Ueda Y, Sone M. Fracture probability assessed using FRAX1 in elderly women with benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(6):1173-1177. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2018.05.002>
16. Jeong SH, Kim JS, Shin JW, Kim S, Lee H, Lee AY, Kim JM, Jo H, Song J, Ghim Y. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol.* 2013;260(3):832-838. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6712-2>
17. Buki B, Ecker M, Junger H, Lundberg YW. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. *Med Hypotheses.* 2013;80:201-204. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.11.029>
18. Sanyelbhaa H, Sanyelbhaa A. Vestibular-evoked myogenic potentials and subjective visual vertical testing in patients with vitamin D deficiency/insufficiency. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:3233-3239. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3395-6>
19. Minasyan A, Keisala T, Zou J, Zhang Y, Toppila E, Syväälä H, Lou YR, Kalueff AV, Pyykkö I, Tuohimaa P. Vestibular dysfunction in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114(3):161-166. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2009.01.020>
20. AlGarni MA, Mirza AA, Althobaiti AA, Al-Nemari HH, Bakhsh LS. Association of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(11):2705-2711. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5146-6>
21. Karatas A, Acar Yuceant G, Yuce T, Haci C, Cebi IT, Salviz M. Association of benign paroxysmal positional vertigo with osteoporosis and vitamin D deficiency: a case—controlled study. *J Int Adv Otol.* 2017;13(2):259-265. <https://doi.org/10.5152/iao.2016.2640>
22. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169:384-390. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>
23. Han W, Fan Z, Zhou M, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in postmenopausal female patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2018;138(5):443-446. <https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1416168>
24. Sheikhzadeh M, Lotfi Y, Mousavi A, Heidari B, Monadi M, Bakhshi E. Influence of supplemental vitamin D on intensity of benign paroxysmal positional vertigo: a longitudinal clinical study. *Casp J Intern Med.* 2016;7(2):93.
25. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(11):576-581. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>
26. Vibert D, Sans A, Kompis M, et al. Ultrastructural changes in otoconia of osteoporotic rats. *Audiol Neurotol.* 2008;13:293-301. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2009.01.020>
27. Talaat HS, Kabel AMH, Khalil LH, Abuhadi G, El Haera, Talaat AS. Reduction of recurrence rate of benign paroxysmal positional vertigo by treatment of severe vitamin D deficiency. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43(3):237-241. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.08.009>
28. Ogun OA, Buki B, Cohn ES, Janky KL, Lundberg YW. Menopause and benign paroxysmal positional vertigo. *Menopause.* 2014;21(8):886-889. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000190>
29. Liu DH, Kuo CH, Wang CT, Chiu CC, Chen TJ, Hwang DK, Kao CL. Age-related increases in benign paroxysmal positional vertigo are reversed in women taking estrogen replacement therapy: a population-based study in Taiwan. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:404. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00404>
30. Yang L, Xu Y, Zhang Y, Vijayakumar S, Jones SM, Lundberg YW. Mechanism underlying the effects of estrogen deficiency on otoconia. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2018;19(4):353-362. <https://doi.org/10.1007/s10162-018-0666-8>

Поступила 09.07.19

Received 09.07.19

Принята к печати 27.07.19

Accepted 27.07.19