

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВЕСТИБУЛОПАТИЯХ

Е.В.Удут^{*,***}, П.П.Щетинин^{*}, Т.В.Руденко^{*}, F.Lucieer^{**}, H.Kingma^{*,***},
А.П.Щетинина^{*}, М.О.Плешков^{*}, В.П.Демкин^{*}, В.В.Удут^{*,***}

^{*}Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, РФ; ^{**}Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Division of Balance Disorders, Faculty of Health Medicine and Life Sciences, Maastricht University Medical Center, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht, Netherlands; ^{***}НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга ФГБНУ Томского НИМЦ РАН, Томск, РФ

Сравнительный анализ групп пациентов с двусторонней вестибулярной гипофункцией неустановленной этиологии и группы пациентов с вестибуулопатией при вертебрально-базилярной недостаточности показал идентичность основных и дополнительных диагностических характеристик синдрома при схожести анамнестических и клинико-лабораторных данных. Во всех случаях проведенного обследования по результатам функциональной оценки эндотелийзависимой вазодилатации и определения биохимического маркера выявлена эндотелиальная дисфункция. Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции позитивно сказалась на проявлениях основных и дополнительных характеристик синдрома, демонстрируя участие нарушений функции эндотелия в патогенезе вестибулярной гипофункции.

Ключевые слова: двусторонняя вестибулярная гипофункция, вестибулярные тесты, этиология, головокружение, эндотелиальная дисфункция

Вестибулярные нарушения занимают третье место в списке наиболее частых жалоб, предъявляемых амбулаторными пациентами с нехирургическими заболеваниями [3]. Этот синдром, безусловно, снижает качество жизни пациентов трудоспособного возраста [11]. Этиология вестибуулопатии достаточно обширна: токсические поражения нейроэпителия внутреннего уха (до 21%), инфекции (до 12%), аутоиммунные заболевания (10%), болезнь Меньера (7%) и т.д. Однако более чем в 50% случаев не удается определить причину, и эти случаи относят к идиопатическим [9]. На наш взгляд, за исключением таргетно-специфических поражений тканей, значительную часть случаев вестибулярных гипофункций неустановленного генеза можно рассматривать как последствия гемодинамических и гемостазиологических нарушений в системном и органном кровеносном русле внутреннего уха. Специфика его строения (единственный крупный со-

суд — лабиринтная артерия; отсутствие сосудистых анастомозов; сегментарность микроциркуляторного русла и т.д.), присутствующие возрастные фоновые заболевания сердечно-сосудистой системы, определяющие гемодинамические нарушения и формирование эндотелиальной дисфункции, предполагают высокий риск возникновения микроциркуляторной недостаточности как неспецифической причины формирования вестибуулопатии [5].

Целью данной работы являлось изучение встречаемости и оценка патогенетической значимости эндотелиальной дисфункции при идиопатических вестибуулопатиях.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 47 пациентов с диагнозом двусторонняя вестибулярная гипофункция (BVH) неустановленной этиологии, госпитализированные в вестибулярное отделение Маастрихтского медицинского университета (1-я группа), а также

Адрес для корреспонденции: evu8@mail.ru. Удут Е.В.

10 пациентов с аналогичным диагнозом (2-я группа) и 10 пациентов с сопутствующим диагнозом вестибулярное головокружение, возникшее на фоне вертебрально-базилярной недостаточности (3-я группа), получавшие лечение в терапевтическом отделении клиник НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга. Первую группу составили 23 мужчины и 24 женщины в возрасте 19–82 лет (средний возраст — 58 лет), 2-ю и 3-ю группы — 6 мужчин и 4 женщины в возрасте 31–68 лет (средний возраст — 60 лет). Критерии включения в исследование: дисбаланс и/или осциллопсия во время движения и снижение реактивности во время битермального калорического теста [9]. Изучены жалобы, анамнез заболевания (с оценкой ранее проведенных методов обследования, лечения, установленных диагнозов). Проанализированы вестибулярные тесты. Проведено неврологическое обследование, аудиометрия. Выполнены лабораторные анализы. Калорические тесты проводили с водой при температуре 30 и 44°C [7]. Маятникобразный тест проводили, используя синусоидальное вращение (0.11 Гц) с максимальной скоростью 100°/с [1]. Горизонтальная позиционная проба считалась положительной, когда наблюдались явные саккады [4]. Состояние эндотелия сосудов оценивали по уровню в крови молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и неинвазивным методом определения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью ультразвукового исследования с высоким разрешением [6, 10]. Лицам, вошедшим во 2-ю и 3-ю группу, терапия основного заболевания была дополнена суподексидом (по 250 ЛЕ 2 раза в сутки с интервалом 12 ч). Срок динамического наблюдения с активным терапевтическим вмешательством составил 2 нед.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием статистики "IBM SPSS 21". Рассчитывали среднее арифметическое, доверительный интервал, стандартное отклонение. Статистическая достоверность всех представленных результатов оценивалась с помощью *t* критерия Стьюдента. Уровень значимости *p*<0.05 был выбран для определения существенных различий между группами [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов 1-й и 2-й групп дисбаланс/неустойчивость присутствовал в 100% случаев, а осциллопсия выявлена в 75% случаев. К моменту госпитализации 27.6% пациентов имели однократный приступ, 46% — многократные приступы, 26.4% больных описывали медленно прогрессирующие приступы головокружения. Идиопатическая ВНН сопровождалась наличием нейродегенеративных

заболеваний, генетических аномалий (семейная недостаточность протеина C), ревматоидного полиартрита, саркоидоза, болезни Крона, деформирующего остеоартроза, поликистоза яичников, хронического панкреатита, атопического дерматита, хронической сердечной недостаточности, гипертонической болезни, метаболических нарушений, гипотиреоза и других заболеваний, встречающихся в единичных случаях и вне связи с проявлением синдрома. Следует отметить большое число ранее проведенных оперативных вмешательств (21% пациентов) и большую частоту встречаемости мигрени: 50% обследованных имели высокий балл по критериям Международного общества головной боли (35 баллов) [8]. В 3-й группе у пациентов с установленными сосудистыми нарушениями выявлены стенозирующие поражения позвоночных артерий, микроangiопатии на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета. В этой группе дисбаланс определен у 100% пациентов, а осциллопсия — у 50%. Доля пациентов с мигренью составила 10%.

Битермальные калорические тесты показали уменьшенные ответы с суммированной медленной фазовой скоростью нистагма менее 20°/с у всех 67 пациентов. Среднее значение в 1-й и 2-й группах составило 6.3 и 6.8°/с (диапазон 0–19), в 3-й группе — 9°/с (диапазон 2–18). По результатам дополнительного обследования позиционный тест был аномален в 95% случаев в 1-й группе, в 100% случаев во 2-й группе и в 90% случаев в 3-й группе пациентов с нарушениями гемодинамики. Во вращательном teste, проведенном у 26 пациентов 1-й и 2-й группы и у 6 пациентов 3-й группы, выявлено снижение ответов до 57 и 60% соответственно.

По результатам чистой тоновой и речевой аудиометрии, выполненной у 44 пациентов 1-й группы, в 49% случаев наблюдался нормальный слух или только умеренная потеря слуха в обоих ушах (модифицированный индекс Флетчера: 0–49 дБ), в 77% случаев была обнаружена асимметричная потеря слуха. Во 2-й группе 50% обследуемых имели значительное снижение функции слухового анализатора. В 3-й группе пациентов с гемодинамическими нарушениями асимметричная потеря слуха была выявлена в 80% случаев (табл. 1).

По результатам скрининга на аномальные уровни витамина B12, фолиевой кислоты (B9), гликированного гемоглобина (HbA1c), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (T4) было установлено, что умеренный дефицит витаминов в 1-й и 2-й группах выявлен у 32 и 7 пациентов соответственно, а в 3-й группе — у 1 пациента. Однако выраженность выявленного дефицита не позволяет связать его с развитием ВНН. Высокий уровень HbA1c был обнаружен у 2 пациентов 1-й и

Таблица 1. Результаты аудиометрических исследований пациентов с двусторонней вестибулярной гипофункцией

Степень ухудшения слуха	Пороги ИФ, дБ	Симметричное снижение слуха		Асимметричное снижение слуха	
		правое ухо	левое ухо	правое ухо	левое ухо
1-я группа (двусторонняя вестибулярная гипофункция неустановленной этиологии, N=44)					
Отсутствует	0-19	15	13	3	1
Незначительная	20-34	10	11	1	3
Умеренная	35-49	6	7	1	1
Значительная	50-64	1	0	0	2
Тяжелая	65-79	1	2	2	0
Глубокая, включая полную глухоту	>80	1	1	3	3
Всего человек:		34		10	
2-я группа (двусторонняя вестибулярная гипофункция неустановленной этиологии, N=10)					
Отсутствует	0-19	0	0	0	0
Незначительная	20-34	0	0	0	0
Умеренная	35-49	3	2	1	0
Значительная	50-64	4	5	1	0
Тяжелая	65-79	1	1	0	1
Глубокая, включая полную глухоту	>80	0	0	0	1
Всего человек:		8		2	
3-я группа (сопутствующий диагноз вестибулярное головокружение, возникшее на фоне вертебрально-базилярной недостаточности, N=10)					
Отсутствует	0-19	0	0	2	0
Незначительная	20-34	1	1	2	0
Умеренная	35-49	1	1	2	5
Значительная	50-64	0	0	2	2
Тяжелая	65-79	0	0	0	1
Глубокая, включая полную глухоту	>80	0	0	0	0
Всего, человек:		2		8	

Примечание. ИФ — индекс Флетчера.

Таблица 2. Лабораторные показатели у пациентов с диагнозом двусторонняя вестибулярная гипофункция

Показатель	Нормальные результаты тестов, %		
	1-я группа (N=47)	2-я группа (N=10)	3-я группа (N=10)
Витамин B12	68	70	90
Витамин B9	68	68	90
HbA1c	95	90	100
TTG	91	80	100
T4 свободный	91	80	100
ANCA	100	100	100
ANA	91	100	100
<i>Treponema IgG</i>	100	100	100
<i>Borrelia IgM</i>	93	90	100

у 1 пациента 2-й группы при отсутствии диагноза сахарного диабета в анамнезе. У 4 и 2 пациентов 1-й и 2-й групп наблюдались субклинические признаки нарушения функции щитовидной железы.

Определение антитядерных антител (ANA) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) позволило выявить положительный результат на ANA у 4 пациентов 1-й группы. Один из них имел

ирной гипо-

снижение

левое ухо

1

3

1

2

0

3

0

0

0

1

1

зилиарной

0

0

5

2

1

0

функция

10)

нтиней-

(ANCA)

ътат на

их имел

Таблица 3. Изменение показателей ЭЗВД и концентрации молекул межклеточной адгезии ($X \pm m$)

Показатель	Норма	2-я группа (N=10)		3-я группа (N=10)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЭЗВД, %	8-13	6.30±1.77	10.27±1.56	5.98±1.55	10.49±1.36
sICAM-1, нг/мл	130-297	362.82±10.02	280.88±10.64	373.00±19.59	273.86±19.55

верифицированный диагноз ревматоидный артрит. Тестирование на антитела к бактериям *Borrelia* дало три положительных результата в 1-й группе и один — во 2-й группе, что указывает на перенесенную инфекцию, но без признаков недавней инфекции или типичных жалоб на боррелиоз в анамнезе. Скрининг на антитела к *Treponema pallidum* был отрицателен во всех случаях (табл. 2).

Полученные результаты демонстрируют идентичность клинико-лабораторных характеристик независимо сформированных групп с двусторонней вестибулярной гипофункцией. Реперные признаки вестибулопатий выявлены в достаточно большом проценте случаев (дисбаланс/неустойчивость — в 100%, осциллопсия — в 50-75%). Дополнительные характеристики нарушения вестибулярного анализатора (результаты позиционного и врачащательного теста) выявлялись в пределах 70-90 и 40-50% и достоверно не различались в сравниваемых группах.

Предполагая наличие гемодинамических нарушений и, следовательно, эндотелиальной дисфункции в 1-й и 2-й группах (сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и др.) [5,6,10], их обязательное присутствие в 3-й группе, у пациентов 2-й и 3-й групп оценивали функциональное состояние эндотелия и определяли лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции (табл. 3). Функциональное нарушение эндотелия выявлено у всех пациентов 2-й и 3-й группы. При этом уровень ЭЗВД, статистически значимо уступая нормальным значениям, в сравниваемых группах значимо не различался. Уровни оцениваемого маркера эндотелиальной дисфункции (sICAM-1), не имея внутригрупповых различий, статистически значимо превышали референсные значения.

Проведение используемого варианта терапии обеспечило позитивную динамику показателей ЭЗВД. В обеих группах наблюдалась тенденция к увеличению коэффициента, и через 2 нед терапии его величина превысила исходный уровень на 66%, приближаясь к нормальным значениям. В ответ на проведенную терапию зарегистрирована позитивная динамика плазменной концентрации молекул межклеточной адгезии. Средняя концентрация sICAM-1 ко 2-й неделе терапии статистически значимо снизилась — в среднем на 22% (табл. 3).

На фоне купирования признаков эндотелиальной дисфункции имело место снижение числа и выраженности оцениваемых признаков вестибулопатии: дисбаланс/неустойчивость определялась у 50% пациентов 2-й группы и у 40% пациентов 3-й группы. Дополнительные характеристики нарушения вестибулярного анализатора (результаты позиционного и врачащательного теста) выявлялись в пределах 70-90 и 40-50% и достоверно не различались в сравниваемых группах.

Идентичность сравниваемых групп по возрасту, полу, сопутствующим и фоновым заболеваниям, по основным и дополнительным признакам BVH и изменение проявлений этих признаков в ответ на медикаментозное купирование эндотелиальной дисфункции свидетельствует об участии последней в патогенезе синдрома идиопатической вестибулопатии.

Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 17-15-01249).

ЛИТЕРАТУРА

- Бабияк В.И., Гофман В.Р. Феномены взаимодействия вестибулярного и зрительного анализаторов // Новости оториноларингол. и логопатол. 2000. Т. 24, № 4. С. 3-11.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1998.
- Головокружение: дифференциально-диагностический подход в практике врача-остеопата. Клинические рекомендации. СПб., 2015.
- Замерград М.В., Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Мельников О.А., Морозова С.В. Диагностика системного головокружения в амбулаторной практике // Неврологический журнал. 2014. Т. 19, № 2. С. 23-29.
- Комаревцева И.А., Орлова Е.А., Тарасова М.В., Соловьева И.В., Комаревцева Е.В., Заика А.В., Попов Э.Н., Савенко Д.В., Филиппова О.И., Бриндак Д.В., Белоус Ю.А., Ходневич Я.В. Уровень оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках // Укр. журн. клин. и лаб. мед. 2009. Т. 4, № 4. С. 133-137.
- Кулакова Н.В., Семиглазова Т.А., Ксенёва С.И., Тарасова И.В., Мареев И.В., Бородулина Е.В., Удут В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией // Сиб. мед. журн. (Томск). 2010. Т. 25, № 4-2. С. 37-39.

7. Тринус К.Ф. Сравнительная характеристика методов диагностики головокружения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 3. С. 85-91.
8. International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. London, 2013.
9. Lucieer F., Vonk P., Guinand N., Stokroos R., Kingma H., van de Berg R. Bilateral vestibular hypofunction: Insights in etiologies, clinical subtypes, and diagnostics // Front. Neurol. 2016. Vol. 7. P. 26. doi: 10.3389/fneur.2016.00026.
10. Soloviev M.A., Kulakova N.V., Semiglazova T.A., Borodulina E.V., Udu U.V. Correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // Bull. Exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151, N 2. P. 183-185.
11. Ward B.K., Agrawal Y., Hoffman H.J., Carey J.P., Della Santina C.C. Prevalence and impact of bilateral vestibular hypofunction: Results from the 2008 US national health interview survey // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2013. Vol. 139, N 8. P. 803-810.

Получено 16.07.17

ИЗ
МЕ
ПР
КР
СА
О.Н.Нару
може
ких с
харн
кая н
ной е
внос
ММП
клет
инте
СД [1
клет
эксп
мРН
ММП
зываАдрес
ряева