

Гуморальный серотонин и нейропсихологический статус пациентов с головокружением



Бородулина И.И.^{1,2}, Каракулова Ю.В.¹

¹Кафедра неврологии и медицинской генетики и ²кафедра оториноларингологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь
^{1,2}Россия, 614990, Пермь, ул. Петровпавловская, 26

Головокружению часто сопутствуют аффективные расстройства в виде тревоги и депрессии, роль серотонинергической системы в возникновении которых обсуждается.

Цель исследования — оценить содержание серотонина в сыворотке крови и нейропсихологический статус пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением.

Материал и методы. В исследование включено 97 пациентов. В зависимости от характера жалоб на головокружение сформированы две группы наблюдения. В первую группу ($n=47$) вошли пациенты с вестибулярным (системным) головокружением на фоне периферической вестибулопатии, во вторую группу ($n=35$) — пациенты с невестибулярным (несистемным) головокружением с диагнозом вероятного персистирующего постурально-перцептивного головокружения (ПППГ). Контрольную группу ($n=15$) составили пациенты без жалоб на головокружение. Проведен анализ неврологического и отоневрологического статуса, параметров психоэмоциональной сферы (уровень тревоги и депрессии), когнитивных функций, определено количественное содержание серотонина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В исследовании выявлено значимое снижение содержания серотонина в сыворотке крови при вестибулярном и невестибулярном головокружении; более низкий уровень серотонина отмечен при невестибулярном головокружении ($p<0,05$). Наличие аффективных расстройств не коррелировало со снижением уровня серотонина в сыворотке крови при вестибулярном головокружении на фоне периферической вестибулопатии. Предполагается роль снижения содержания серотонина в механизме возникновения вестибулярного головокружения при патологии периферического отдела вестибулярной системы.

Заключение. Показана возможность использования уровня серотонина периферической крови как объективного лабораторного маркера вестибулярного и невестибулярного головокружения в общеклинической врачебной практике.

Ключевые слова: головокружение; нейромедиаторы; серотонин; тревога; депрессия.

Контакты: Ирина Игоревна Бородулина; borodulina35@mail.ru

Для ссылки: Бородулина ИИ, Каракулова ЮВ. Гуморальный серотонин и нейропсихологический статус пациентов с головокружением. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):30–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-30-37

Humoral serotonin and neuropsychological status of patients with dizziness

Borodulina I.I.^{1,2}, Karakulova Yu.V.¹

¹Department of Neurology and Medical Genetics and ²Department of Otorhinolaryngology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of Russia
^{1,2}26, Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

Dizziness is often accompanied by affective disorders such as anxiety and depression, in the occurrence of which the role of the serotonergic system is discussed.

Objective: to investigate the serotonin content in blood serum and neuropsychological status in patients with vestibular and non-vestibular dizziness.

Material and methods. The study included 97 patients. Two observation groups were formed according to the type of dizziness complaints. The first group ($n=47$) comprised patients with vestibular (systemic) dizziness against a background of peripheral vestibulopathy, the second group ($n=35$) comprised patients with non-vestibular (non-systemic) dizziness with a diagnosis of probable persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). The control group ($n=15$) consisted of patients without complaints of dizziness. Neurological and otoneurological status, psychoemotional parameters (level of anxiety and depression) and cognitive functions were analyzed, and the quantitative level of serotonin in blood serum was determined by enzyme immunoassay.

Results. The study revealed a significant decrease in the serum serotonin levels in vestibular and non-vestibular dizziness; a lower serotonin level was found in non-vestibular dizziness ($p<0.05$). The presence of affective disorders did not correlate with a decrease in serotonin levels in vestibular dizziness against a background of peripheral vestibulopathy. It is assumed that a decrease in serotonin content plays a role in pathogenesis of vestibular dizziness on the background of peripheral part of vestibular system involvement.

Conclusion. We demonstrated possibility of using the level of serotonin in peripheral blood as an objective laboratory marker of vestibular and non-vestibular dizziness in general clinical medical practice.

Keywords: *dizziness; neurotransmitter; serotonin; anxiety; depression.*

Contact: *Irina Igorevna Borodulina; borodulina35@mail.ru*

For reference: *Borodulina II, Karakulova YuV. Humoral serotonin and neuropsychological status of patients with dizziness. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(5):30–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-30-37*

По данным крупного проспективного исследования [1], более 80% пациентов, предъявляющих жалобы на головокружение, получают лечение у врачей общей практики. Многообразие клинических проявлений «головокружений» и заболеваний, лежащих в их основе, представляет трудности при дифференциальной диагностике данных состояний.

Одной из наиболее частых причин головокружения является доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Реже среди причин вестибулярного головокружения встречаются вестибулярный нейронит и болезнь Меньера [2]. Головокружение является одним из трудно интерпретируемых симптомов среди пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Имеются данные о том, что среди пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) жалобы на головокружение отмечаются в 90% случаев, и в большинстве случаев при детальном опросе оно описывается пациентами как невестибулярное (несистемное) головокружение или чувство неустойчивости [3]. Считается, что наличие вестибулярного головокружения не характерно для хронической ишемии головного мозга [4] и предъявляемые жалобы пациента на ощущение вращения требуют дальнейшего диагностического поиска. По результатам крупного зарубежного исследования [5], у 14% пациентов в амбулаторной неврологической практике не удалось установить причину головокружения, а процент функционального головокружения в структуре всех причин оказался выше, чем доля вестибулярного нейронита. Имеются данные, что персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ) встречается в 12–15% случаев посещения врача по поводу головокружения и неустойчивости и в амбулаторной практике занимает второе место после патологии периферического отдела вестибулярной системы [6]. Диагностические критерии диагноза ПППГ предложены Обществом Барани в 2017 г., однако на неспециализированном неврологическом приеме в настоящее время в отечественной практике этот диагноз встречается редко. Выделение ПППГ в отдельную нозологическую единицу с диагностическими критериями может улучшить диагностику причин головокружения и неустойчивости и повысить эффективность терапии [6].

Эффективность терапии, а также качество жизни пациентов, страдающих головокружением и неустойчивостью, может повысить уточнение патогенетических механизмов заболевания [7]. Накопленные знания о функционировании нейромедиаторных систем приводят к пониманию некоторых механизмов работы вестибулярной системы, патогенетических аспектов развития вестибулярной дисфункции и поиску новых терапевтических мишеней в лечении вестибулопатий [8].

Известно, что основным нейромедиатором афферентных синапсов волосковых клеток внутреннего уха считается глутамат [8–10], большое количество которого обнаружено в клетках вестибулярного ганглия и волокнах вестибулярно-

го нерва [8]. Клиническая эффективность использования лекарственных препаратов, влияющих на обмен гистамина (бетагистина дигидрохлорид), доказывает участие гистаминовых рецепторов в передаче импульсов в структурах вестибулярной системы. Предполагается, что бетагистин повышает уровень серотонина в стволе мозга, снижающего активность вестибулярных ядер [8–10].

Рецепторы серотонина (5-НТ_{1, 5, 7}) обнаружены в вестибулярном нерве и вестибулярных ядрах, однако их функциональное значение остается не до конца ясным [11]. Известно, что совместно с 5-НТ_{1F}-рецепторами локализуются рецепторы пептида, связанного с геном кальцитонина, участие которого определено в патогенезе мигрени, в том числе вестибулярной [8, 12]. Серотонин и пептид, связанный с геном кальцитонина, могут стимулировать клетки сенсорного эпителия внутреннего уха и вестибулярных ядер [12].

В исследовании M. Sasa и соавт. (2001) [10] высказано предположение о том, что серотонин из ядра шва играет роль регулятора в первичной нейротрансмиссии от вестибулярного (отолитового) рецептора к медиальному вестибулярному ядру через рецепторы 5-НТ_{1A}, ингибируя активность нейронов вестибулярного нерва.

Согласно современным представлениям, серотонинергическая система рассматривается в качестве одной из ведущих в регуляции эмоционального поведения и настроения человека [13, 14]. Установлено, что депрессия и тревожные состояния обусловлены снижением биодоступности серотонина в структурах центральной нервной системы [13]. Результаты проведенных ранее экспериментальных исследований [15] позволяют оценивать серотонинергическую регуляцию через изучение гуморального звена серотонина, в том числе его содержания в сыворотке периферической крови.

Частыми сопутствующими головокружению эмоционально-аффективными расстройствами являются тревога и депрессия, в патогенезе которых рассматривается наличие связи лимбической и вестибулярной систем [16], вестибулярных, таламокортикальных и лимбических путей, связи с мозжечком, а также норадренергические и серотонинергические проекции [16, 17]. Недавний МРТ-метаанализ N. Neumann и соавт. (2023) [17] продемонстрировал множественные области перекрытия между вестибулярной системой и системой тревоги в верхней части ствола, а также в коре головного мозга. В проспективном когортном исследовании J.P. Staab и соавт. (2005) [11] показаны результаты эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в снижении выраженности не только тревожных расстройств, но и самого головокружения, обусловленного первичной патологией внутреннего уха с последующим присоединением тревоги. Высказано предположение, что точкой приложения СИОЗС в отношении уменьшения интенсивности головокружения могут являться синапсы нейронов вестибулярных ядер, а также нервных волокон от вестибулярных ядер к мозжечку.

Таким образом, в литературе имеются сведения об участии серотониновой системы в регуляции системы равновесия, однако роль серотонина в функционировании статокINETической системы, вестибулярного анализатора однозначно не определена, окончательно не ясен его вклад в патогенетические механизмы развития вестибулярного и невестибулярного головокружения, в том числе сопряженных с наличием тревожно-депрессивных расстройств.

Цель исследования — оценить содержание серотонина в сыворотке крови и нейропсихологический статус у пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование 97 пациентов. Исследование проведено на базе кафедры неврологии и медицинской генетики и кафедры оториноларингологии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера. Пациенты с жалобами на головокружение составили две группы наблюдения.

В 1-ю группу наблюдения ($n=47$) были включены пациенты с жалобами на вестибулярное (системное) головокружение, обусловленное патологией периферического отдела вестибулярной системы (заболеваниями внутреннего уха или вестибулярной порции преддверно-улиткового нерва). Преобладали пациенты с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением ($n=35$), у шести пациентов была верифицирована болезнь Меньера, еще у шести — вестибулярный нейронит. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении оториноларингологии Пермской краевой клинической больницы (ПМКБ) или были консультированы на базе кафедры оториноларингологии, осмотр проводился в день госпитализации или обращения за консультативной помощью с наличием жалоб, все пациенты ЛОР-профиля были осмотрены неврологом.

Во 2-ю группу наблюдения ($n=35$) вошли пациенты с жалобами на невестибулярное (несистемное) головокружение в виде неустойчивости с вероятным ПППГ. Пациенты наблюдались амбулаторно у невролога с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) I ($n=29$) или II стадии ($n=6$). Пациенты с ДЭП были консультированы врачом-неврологом поликлиники ПМКБ, сотрудником кафедры неврологии и медицинской генетики и отоневрологом. Восемь (22,8%) пациентов с ДЭП после приема были направлены к психотерапевту, в трех случаях выявлено «расстройство приспособительных реакций», еще в пяти — «невротическое расстройство». У четырех пациентов с диагнозом ДЭП появлению неустойчивости предшествовал остро возникший эпизод головокружения и потери равновесия в отдаленном анамнезе, по поводу которого у них исключалось острое нарушение мозгового кровообращения в первичном сосудистом отделении с проведением компьютерной томографии (КТ) головного мозга (во всех случаях инсульт исключен). В трех случаях в анамнезе отмечено указание на перенесенную ранее черепно-мозговую травму. С учетом выявленных клинико-анамнестических особенностей и объективного статуса пациентов с невестибулярным головокружением, возникшим на фоне имеющейся ДЭП I—II стадии, жалобы на головокружение среди пациентов этой группы могут представлять собой результат не столько церебральной микроангиопатии, как это было расценено

исходно, сколько функционального головокружения, поэтому в дальнейшем диагноз основной причины головокружения был изменен на «вероятное ПППГ».

Контрольную группу ($n=15$) составили пациенты без жалоб на головокружение, поступившие для планового оперативного лечения в отделение оториноларингологии.

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, преобладали женщины (80% и более в каждой группе). Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 58,0 [50,5; 64,0] года, 2-й группы — 59,0 [53,5; 62,0] года, группы контроля — 58,0 [53,5; 61,5] года.

Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, жалобы на головокружение, наличие патологии вестибулярной системы или центральной нервной системы, подтвержденной результатами неврологического, отоневрологического исследования и инструментальными методами, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных.

Критерии не включения: затруднение словесного контакта с пациентом и проведения тестирования по шкалам и опросникам, тяжелые общесоматические заболевания, угрожающие жизни состояния, нарушение равновесия и жалобы на головокружение вследствие других причин (грубая мозжечковая атаксия, сенситивная атаксия, экстрапирамидные расстройства, грубые двигательные нарушения); отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм и одобрено локальным этическим комитетом (Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, протокол №1 от 23.01.2019). Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали добровольное согласие на участие.

Проведено клинико-анамнестическое обследование пациентов, включающее сбор жалоб и анамнеза заболевания. Жалоба на «головокружение» была детализирована согласно субъективным ощущениям пациента (чувство вращения, иллюзии движения или ощущение неустойчивости и шаткости при ходьбе, стоя или при смене положения тела). При оценке анамнеза заболевания и жизни выявляли наличие факторов сосудистого риска, проводили ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА). Всем пациентам проведены неврологический осмотр по общепринятой методике, отоневрологический осмотр с оценкой центральных глазодвигательных реакций, спонтанного и индуцированного нистагма, вестибулоокулярного рефлекса, функции статического и динамического равновесия, результатов позиционных проб. При проведении отоневрологического осмотра были использованы очки Frenzel. Пациентам с целью исключения центральных причин вестибулярного головокружения и подтверждения сосудистого повреждения мозга и его выраженности при ДЭП были выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) и КТ височных костей и головного мозга. Наличие и степень тугоухости при сопутствующих слуховых нарушениях подтверждались выполнением тональной пороговой аудиометрии. Ведущим фактором сосудистого риска во 2-й группе наблюдения являлась гипертоническая болезнь с артериальной гипертензией 2—3-й степени ($n=34$; 97,1%), подтвержденная заключением кардиолога по результатам дополнительных инструментальных обследований.

Исследование состояния психоэмоциональной сферы проводилось путем тестирования с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалы-опросника Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D), теста ситуативной и личностной тревожности Спилберга—Ханина. Для оценки когнитивных функций была использована Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Содержание серотонина определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции к набору Serotonin ELISA.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакетной программы Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США). С учетом особенностей выборок (ненормального распределения) использовались непараметрические критерии. Для количественных переменных рассчитывали показатели медианы (Me) и квартилей [25-го; 75-го перцентилей], качественные переменные представлялись в абсолютных значениях или частотах (%). При сравнении номинальных качественных показателей использовали критерий Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера, при сравнении двух количественных показателей — критерий Манна—Уитни (U), трех и более — Краскела—Уоллиса (H). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки наличия корреляционной связи между двумя показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Результаты. По результатам клиничко-анамнестического исследования, наличие факторов сосудистого риска значимо чаще выявлялось у пациентов с невестибулярным головокружением, что обусловлено имеющимся фоновым состоянием в виде хронической ишемии головного мозга и было основанием для постановки диагноза ДЭП амбулаторно (табл. 1).

При неврологическом обследовании у пациентов 1-й группы преобладали признаки изолированного вестибулярного синдрома с соответствующими характеристиками для каждой нозологической формы ($\chi^2=82,0$; $p < 0,001$), периферический кохлеовестибулярный синдром был выявлен при болезни Меньера. В отоневрологическом статусе изменения подтверждали характер периферической вестибулопатии с особенностями спонтанного нистагма, сохранности или выпадения вестибулоокулярного рефлекса, позиционных проб при каждом заболевании. Нарушений центральных глазодвигательных реакций, а также признаков мозжечковой атаксии не выявлено ни в одном случае. Девяти пациентам (19,1%) этой группы исследования ранее амбулаторно был установлен диагноз хронического цереброваскулярного заболевания, хотя ведущей жалобой было системное (вестибулярное) головокружение.

У пациентов с невестибулярным головокружением (вероятным ПППГ) и установленным амбулаторно диагнозом ДЭП помимо жалоб на головокружение значимо чаще диагностировались цефалгический ($p < 0,001$), астенический ($p = 0,005$), атактический ($p < 0,001$) синдромы, синдром когнитивных нарушений ($p < 0,001$). Более четверти пациентов (25,7%) предъявляли жалобы на эмоциональную лабильность, тревожность. Длительность анамнеза головокружения значимо ($p < 0,001$) превышала таковую среди пациентов с вестибулярным головокружением и в половине случаев (51,4%) составила более 5 лет. У 20% пациентов 2-й группы имелись признаки нарушения центральных глазодвигательных реакций (плавного слежения и точности саккад при смене цели), спонтанного нистагма не выявлено ни в одном случае, вестибулоокулярный рефлекс был сохранен у всех пациентов. Значимо чаще выявлялись нарушения при исследовании функции равновесия статического и динамического характера: неустойчивость в позе Ромберга ($p < 0,001$), дисметрия пальце-носовой пробы ($p = 0,001$), нарушение походки по прямой ($p < 0,001$). Легкий адиадохокinez и нарушение фланговой походки выявлены в одном случае. Позиционные пробы во всех случаях были отрицательными.

По результатам инструментальных методов исследования признаки сосудистого поражения БЦА и структурные повреждения головного мозга, соответствующие критериям STRIVE, значимо чаще встречались у пациентов с невестибулярным головокружением, что также подтверждает имеющиеся начальные стадии ДЭП вследствие церебральной микроангиопатии, однако не может убедительно объяснить наличие жалоб на неустойчивость (табл. 2).

Как продемонстрировано в табл. 3, тестирование нейropsychологического статуса выявило наличие аффективных и когнитивных расстройств у пациентов как при вестибулярном, так и при невестибулярном головокружении относительно здоровых лиц группы контроля.

У пациентов с вестибулярным головокружением отмечены более легкие нарушения по результатам тестирования по HADS: имелись признаки субклинически выраженной тревоги. При невестибулярном головокружении выявлены признаки клинически выраженной тревоги и клинически

Таблица 1. Сравнительный анализ факторов сосудистого риска в группах наблюдения, n (%)

Table 1. Comparative analysis of vascular risk factors in the observation groups, n (%)

Фактор риска	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=35)	p-value
Артериальная гипертензия	24 (51,1)	34 (97,1)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	3 (6,4)	7 (20)	0,062
Нарушение ритма сердца	3 (6,4)	5 (14,3)	0,233
Атеросклероз сосудов	5 (10,6)	12 (36,4)	0,009
Дислипидемия	5 (10,6)	12 (36,4)	0,009
Сахарный диабет 2-го типа	4 (8,5)	9 (25,7)	0,035
Ожирение	7 (14,9)	11 (31,4)	0,074
Курение	5 (10,6)	3 (8,6)	0,756

Примечание. В табл. 1—3 жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 2. Сравнительный анализ данных инструментального исследования групп наблюдения, n (%)

Table 2. Comparative analysis of instrumental examination data of the observation groups, n (%)

Результаты обследования	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=35)	p-value
Признаки нестенозирующего атеросклероза БЦА по данным УЗДГ	5 (10,6)	12 (36,4)	0,009
Непрямолинейность хода / гипоплазия БЦА по данным УЗДГ	5 (10,6)	10 (28,6)	0,038
MPT-критерии:	(n=24)	(n=35)	
ГИБВ Fazekas 1	9 (37,5)	22 (62,9)	0,068
ГИБВ Fazekas 2	1 (4,2)	13 (37,1)	0,004
микрокровоизлияния в белом веществе полушарий мозга	3 (12,5)	12 (34,3)	0,041
наличие лакун в белом веществе полушарий мозга	2 (8,3)	9 (25,7)	0,172
и в подкорковых структурах			
расширение периваскулярных пространств	3 (12,5)	6 (17,1)	0,725
атрофия мозга	1 (4,2)	4 (11,4)	0,639

Примечание. ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества.

Таблица 3. Особенности нейропсихологического статуса и количественное содержание серотонина в сыворотке крови у пациентов с головокружением, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Characteristics of neuropsychological status and quantitative level of serotonin in the blood serum of patients with dizziness, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=35)	Группа контроля	p-value
Тревога по HADS	8,0 [5,0; 10,0]	12,0 [11,0; 14,5]	6,0 [4,0; 7,0]	$p_{1-k}=0,051$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-k}=0,000$
Депрессия по HADS	5,5 [3,0; 7,0]	12,0 [7,0; 19,0]	6,0 [4,0; 7,0]	$p_{1-k}=0,529$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-k}<0,001$
Депрессия по CES-D	13,5 [10,5; 21,3]	18,5 [16,0; 22,0]	6,0 [5,0; 8,5]	$p_{1-k}<0,001$ $p_{1-2}=0,202$ $p_{2-k}<0,001$
Реактивная тревожность	45,5 [39,0; 51,0]	46,5 [40,3; 53,5]	31,0 [30,5; 32,0]	$p_{1-k}<0,001$ $p_{1-2}=0,675$ $p_{2-k}<0,001$
Личностная тревожность	44,0 [39,5; 54,5]	46,5 [45,0; 53,0]	33,0 [32,0; 35,0]	$p_{1-k}<0,001$ $p_{1-2}=0,426$ $p_{2-k}<0,001$
MoCA, общий балл	28,0 [26,0; 30,0]	26,0 [24,0; 29,0]	29,0 [27,0; 30,0]	$p_{1-k}=0,078$ $p_{1-2}=0,011$ $p_{2-k}=0,003$
Уровень серотонина в сыворотке крови	150,6 [138,4; 160,4]	122,9 [107,8; 127,9]	210,6 [199,6; 251,6]	$p_{1-k}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{2-k}<0,001$

Примечание. Статистическая значимость различий при сравнении: p_{1-k} — 1-й и контрольной групп; p_{1-2} — 1-й и 2-й групп; p_{2-k} — 2-й и контрольной групп.

выраженной депрессии. Полученная разница показателей медиан баллов статически значима в отношении исследуемых групп. При невестибулярном головокружении получены статистически значимые различия средних баллов и в отношении группы контроля, при вестибулярном головокружении показатели подшкал тревоги и депрессии HADS значимо не отличались от таковых в группе пациентов без головокружения.

По результатам опросника CES-D у пациентов с вестибулярным головокружением признаки депрессии отсутствовали, у пациентов с невестибулярным головокружением выявлены признаки легкой депрессии, полученная разница между показателями этих групп оказалась статически не значимой, однако при сравнении медианы балла с группой контроля получены статистически значимые различия в обоих случаях. Таким образом, медиана балла по опроснику CES-D значимо выше при наличии головокружения независимо от его характера.

Оценка уровня тревожности согласно тесту Спилбергера—Ханина определила умеренный уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с вестибулярным головокружением, высокий уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с невестибулярным головокружением. Показатели тревожности значительно превышали таковые при сравнении с группой контроля как для реактивной, так и для личностной тревожности. Статистически значимых различий медиан баллов реактивной и личностной тревожности при вестибулярном и невестибулярном головокружении не выявлено.

Тестирование когнитивных функций по шкале MoCA выявило статистически значимое снижение медианы балла у пациентов с невестибулярным головокружением по сравнению с пациентами 1-й группы наблюдения и с группой контроля.

Содержание серотонина в сыворотке крови у пациентов с вестибулярным и невестибулярным головокружением оказалось значимо ниже относительно группы контроля ($N=45,8$; $p<0,001$), наиболее низкое содержание серотонина в сыворотке крови отмечено у пациентов с невестибулярным головокружением. Полученная разница статистически значи-

ма и в отношении групп вестибулярного и невестибулярного головокружения ($U=97,0$; $p<0,001$). Снижение уровня серотонина в сыворотке крови ниже 131,8 нг/мл свидетельствовало о наличии несистемного (невестибулярного) головокружения, показатель серотонина сыворотки крови выше 131,8 нг/мл может указывать на системное (вестибулярное) головокружение.

Корреляционный анализ исследуемых показателей психоэмоциональной сферы и количественного содержания серотонина в сыворотке крови не выявил наличия корреляционных связей в группе пациентов с вестибулярным головокружением. Наличие аффективных расстройств не коррелировало с имеющимся дефицитом серотонина периферической крови. В то же время у пациентов с невестибулярным головокружением выявлена обратная корреляционная связь между количественным содержанием серотонина в сыворотке крови и медианой балла личностной тревожности по тесту Спилбергера—Ханина ($r=-0,528$; $p<0,05$), прямая корреляционная связь между дефицитом серотонина и показателем когнитивных функций по шкале МоСА ($r=0,523$; $p<0,05$).

Обсуждение. Весьма распространенные в общей врачебной практике жалобы на головокружение требуют детализации по характеру (вращательное, невращательное), по наличию предшествующего опыта вертиго и неустойчивости в анамнезе и дополнительного изучения эмоциональной и когнитивной сферы пациентов. Широкая представленность и разнообразие проявлений аффективных расстройств при нарушении равновесия подчеркивают сложность патогенетической связи тревоги, депрессии и головокружения [11, 16]. В проведенном исследовании пациенты с вестибулярным и невестибулярным головокружением испытывали различные по выраженности симптомы тревоги и депрессии, а количественное содержание серотонина в сыворотке крови было значимо снижено при любом типе головокружения.

С учетом полученных в нашем исследовании корреляционных связей можно предположить, что в случае возникновения системного головокружения при периферической патологии вестибулярной системы серотонин участвует в регуляции выраженности вестибулярной реакции через описанный [10] механизм связи между рецепторами лабиринта, афферентными волокнами вестибулярной системы и ядром шва, а временное (конечное) завершение каждого приступа головокружения (т. е. раздражения вестибулярного рецептора) не всегда приводит к истощению нейромедиатора и опосредованному раздражением вестибулярного рецептора повышению активности зон тревоги головного мозга через связь вестибулярной и лимбической систем [16, 17]. Кроме того, эффективность применения СИОЗС при лечении периферического головокружения в отношении уменьшения не только тревоги, но и выраженности головокружения [11] предполагает вклад этого нейромедиатора в развитие вертиго. Формирование функциональных расстройств на фоне патологии внутреннего уха с клинической картиной головокружения и неустойчивости может быть объяснено истощением серотонина, снижением ингибирования глутамата (как основного возбуждающего нейромедиатора волосковых клеток и вестибулярных афферентов) и усилением вестибулярных реакций при торможении серотонинергических влияний [8].

Более высокие показатели аффективных расстройств и значимое снижение когнитивных функций среди пациентов с невестибулярным головокружением, а также наличие отрицательной корреляционной связи между содержанием серотонина и личностной тревожностью и положительной связи между медианой когнитивных функций позволяют предположить, что в случае развития невестибулярного головокружения снижение этого нейромедиатора обусловлено дефицитностью центральных механизмов серотонинергической медиации и развитием аффективных расстройств. Определение невестибулярного характера головокружения и уточнение его особенностей имеют важное значение при сопутствующей патологии (неврологической, соматической, оториноларингологической), поскольку функциональные расстройства в виде ПППГ могут быть скрыты за маской «основного» заболевания и не диагностироваться своевременно.

Диагностика сосудистого головокружения остается сложной задачей, для выполнения которой требуются тщательный сбор анамнеза заболевания, учет возраста пациента и наличия сосудистых факторов риска, тщательное нейровестибулярное обследование пациента и использование дополнительных методов нейровизуализации, позволяющих дифференцировать «несосудистые» причины головокружения [18]. Многим пациентам, страдающим головокружением, в том числе вестибулярным, ошибочно устанавливается диагноз цереброваскулярного заболевания, вертебробазилярной недостаточности, дорсопатии шейного отдела позвоночника, что приводит к несвоевременному получению пациентом медицинской помощи, потере возможности своевременной и эффективной вестибулярной реабилитации, снижению качества жизни [19].

Известно, что в структуре цереброваскулярной патологии имеется широкий спектр аффективных расстройств и эмоциональные расстройства часто обусловлены повреждением кортикобульбарного тракта, дисфункцией префронтальной и передней височной коры головного мозга [20]. Префронтальная и височная кора представляют собой общие зоны взаимодействия вестибулярной стимуляции с системой тревоги и страха [17], в случае развития длительной неустойчивости, вероятно, могут иметься прямые и обратные причинно-следственные связи. При цереброваскулярной патологии эмоциональные нарушения представлены чаще всего тревожно-депрессивными или депрессивными расстройствами, что иногда существенно затрудняет их разграничение с первичными депрессиями, в основе которых лежат другие причины [20]. Хотя аффективные расстройства и не являются абсолютным критерием ПППГ, их наличие в сочетании с головокружением несистемного характера требует расширения диагностического поиска для исключения функционального характера нарушений. Диагноз ПППГ в рутинной врачебной практике ставится чрезвычайно редко, несмотря на свою распространенность и характерные клинические проявления. ПППГ может сосуществовать с другими состояниями в рамках коморбидности или присутствовать отдельно, оно не всегда связано с предшествующей психотравмирующей ситуацией или тревожным расстройством, но поддерживает и усиливает уровень тревоги [21].

По данным нашего исследования, на начальных (додементных) стадиях ДЭП с учетом клинической и нейрови-

зуализационной картины жалобы на «головокружение» наиболее соответствуют диагнозу вероятного ПППГ (в развитии которого может играть роль в том числе снижение нейропластичности мозга и развитие дезадаптации в системе равновесия как провоцирующий фактор), а снижение уровня серотонина в сыворотке крови может быть обусловлено наличием эмоциональных расстройств, усугубляющихся вследствие дезадаптивных когнитивно-поведенческих реакций. Так, в случае невестибулярного головокружения при вероятном ПППГ более существенное снижение серотонина, возможно, обусловлено длительностью наличия неустойчивости, активацией зон тревоги и нарушением серотониновой медиации.

Ведущим звеном патогенеза клинических симптомов при хронической ишемии головного мозга является феномен корково-подкоркового разобщения, в том числе с вовлечением структур, ответственных за равновесие, мультимодальные сенсорные нарушения и снижение нейропластического потенциала головного мозга. Снижение когнитивных функций у пациентов с невестибулярным головокружением на фоне имеющейся ДЭП можно объяснить существованием когнитивно-вестибулярного взаимодей-

ствия, подтвержденного наличием проекции нейронов между вестибулярными центрами в стволе мозга, мозжечком, корой больших полушарий, разобщение которых может формировать зрительно-пространственные нарушения и неустойчивость. Анатомическими областями, обеспечивающими связь между вестибулярной и когнитивной сферой, являются гиппокамп, парабрахияльное ядро, островковая кора [22]. Однако характер когнитивных нарушений при повреждении центральных структур вестибулярной системы на уровне ствола мозга и связей вестибулярных ядер с другими отделами центральной нервной системы остается малоизученным [22, 23].

Заключение. В нашем исследовании показана возможность использования серотонина периферической крови как объективного лабораторного маркера вестибулярного и невестибулярного головокружения в общеклинической врачебной практике. Полученные результаты представляют интерес в отношении патогенеза вестибулярного головокружения с участием серотонина и требуют дальнейшего изучения его содержания при персистирующем постурально-перцептивном головокружении с обоснованием методологии его коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ross A, Leemeyer AR, Bruintjes TD, et al. Prospective diagnostic accuracy study of history taking and physical examination for adults with vertigo in general practice: study protocol. *BMJ Open*. 2024 Apr 2;14(4):e085715. doi: 10.1136/bmjopen-2024-085715
- Zhang XL, Zhang MJ, Liu DL, Zhang QF. [Etiological characteristics analysis of 3 137 outpatients with vertigo or dizziness in ENT department]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018 May;32(10):758-61 (In Chinese). doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.10.008
- Самарцев ИН, Живолупов СА. Головокружение. Новейшая интерпретация в неврологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 200 с. [Samartsev IN, Zhivolupov SA. Dizziness. The latest interpretation in neurology. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 200 p. (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.)].
- Young P, Castillo-Bustamante M, Almiron CJ, et al. Enfoque del paciente con vertigo [Approach to patients with vertigo]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(6):410-6.
- Антоненко ЛМ, Застенская ЕН. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140
- [Antonenko LM, Zastenskaja EN. Persistent postural-perceptual vertigo: modern approaches to diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):136-40. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-136-140 (In Russ.)].
- Замерград МВ, Парфенов ВА, Яхно НН. Оптимальная длительность терапии в восстановительном периоде вестибулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(3):10-6. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-10-16
- [Zamergrad MV, Parfenov VA, Yakhno NN. Optimal duration of therapy in therecovery period of vestibular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):10-6. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-10-16 (In Russ.)].
- Soto E, Vega R. Neuropharmacology of vestibular system disorders. *Curr Neuroparmacol*. 2010 Mar;8(1):26-40. doi: 10.2174/157015910790909511
- Smith PF. Pharmacology of the vestibular system. *Curr Opin Neurol*. 2000 Feb;13(1):31-7. doi: 10.1097/00019052-200002000-00007
- Sasa M, Takeshita S, Amano T, Kurisu K. Primary neurotransmitters and regulatory substances onto vestibular nucleus neurons. *Biol Sci Space*. 2001 Dec;15(4):371-4. doi: 10.2187/bss.15.371
- Staab JP, Ruckenstein MJ. Chronic dizziness and anxiety: effect of course of illness on treatment outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Aug;131(8):675-9. doi: 10.1001/archotol.131.8.675
- Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):695-706. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.003
- Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023 Aug;28(8):3243-56. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0. Epub 2022 Jul 20.
- Шутов АА, Каракулова ЮВ, Батуева ЕА и др. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов. *Пермский медицинский журнал*. 2011;28(6):5-10. [Shutov AA, Karakulova JuV, Batueva EA, et al. The place of the serotonergic system in the pathogenesis of chronic pain syndromes. *Permskij medicinskij zhurnal = Perm Medical Journal*. 2011;28(6):5-10 (In Russ.)].
- Celada P, Sarrias MJ, Artigas F. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in plasma. Potential use as peripheral measures of MAO-A activity. *J Neural Transm Suppl*. 1990;32:149-54. doi: 10.1007/978-3-7091-9113-2_21
- Вельтишев ДЮ. Психопатологические аспекты головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(7):6972. [Vel'tishchev DYU. Psychopathological aspects of dizziness. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(7):69-72 (In Russ.)].
- Neumann N, Fullana MA, Radua J, et al. Common neural correlates of vestibular stimulation and fear learning: an fMRI meta-analysis. *J Neurol*. 2023 Apr;270(4):1843-56. doi: 10.1007/s00415-023-11568-7. Epub 2023 Feb 1.

18. Жизневский ДВ, Замерград МВ, Грачев СП. Современные представления о сосудистом головокружении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11 [Zhiznevskiy DV, Zamergrad MV, Grachev SP. Modern concept of vascular vertigo. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-4-11 (In Russ.)].
19. Иванова ГЕ, Кунельская НЛ, Парфенов ВА и др. Вестибулярная реабилитация в комплексной терапии вестибулярного головокружения (согласованное мнение экспертов). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121 [Ivanova GE, Kunelskaya NL, Parfenov VA et al. Vestibular rehabilitation in complex therapy of vestibular vertigo (consensus of experts). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):114-21. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-114-121 (In Russ.)].
20. Неверовский ДВ, Случевская СФ. Депрессия как маска дисциркуляторной энцефалопатии и ее терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1):44-7. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-44-47 [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF. Depression as a mask for dyscirculatory encephalopathy and its therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):44-7. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-44-47 (In Russ.)].
21. Застенская ЕН, Антоненко ЛМ. Хроническое головокружение: современные методы лечения с учетом коморбидности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 [Zastenskaia EN, Antonenko LM. Chronic dizziness: modern treatment methods taking into account comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):71-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-71-77 (In Russ.)].
22. Жизневский ДВ, Замерград МВ, Левин ОС. Роль когнитивных нарушений в развитии расстройств равновесия при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):51-8. doi: 10.17116/jnevro202212211251 [Zhiznevskiy DV, Zamergrad MV, Levin OS. The role of cognitive impairment in the development of balance disorders in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11-2):51-8. doi: 10.17116/jnevro202212211251 (In Russ.)].
23. Smith PF. The vestibular system and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):84-9. doi: 10.1097/WCO.0000000000000403

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
22.05.2024/30.07.2024/31.07.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Бородулина И.И. <https://orcid.org/0000-0002-3986-4354>
Каракулова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>