

<https://doi.org/10.17116/otorino20198402170>

Сосудистые механизмы в развитии болезни Меньера

© Д.м.н. М.А. КУТЛУБАЕВ^{1,2}, член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, проф. В.Т. ПАЛЬЧУН^{3,4},
д.м.н., доц. Е.Е. САВЕЛЬЕВА⁵, к.м.н., доц. А.Л. ГУСЕВА³

¹Отделение неврологии (зав. — засл. врач РФ, доц. В.Ф. Туник) Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия, 450005; ²кафедра неврологии (зав. — проф. Р.В. Магжанов) Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, Уфа, Россия, 450000; ³кафедра оториноларингологии (зав. — засл. деятель науки РФ, проф. А.И. Крюков) Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, 117997; ⁴Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (дир. — засл. деятель науки РФ, проф. А.И. Крюков) Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия, 117152; ⁵кафедра оториноларингологии с курсом ИДПО (зав. — д.м.н. Е.Е. Савельева) Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, Уфа, Россия, 450000

Болезнь Меньера (БМ) — хроническое полиэтиологическое заболевание, связанное с развитием эндолимфатического гидропса (ЭГ). Этиология БМ неясна. В статье приводится обзор сосудистых механизмов, которые могут лежать в основе развития данного заболевания. По экспериментальным данным, нарушение регуляции кровоснабжения и последующие ишемические повреждения лабиринта, а также нарушение венозного оттока от внутреннего уха могут стать причинами ЭГ. Эпидемиологические исследования указывают на высокую частоту коморбидности БМ и мигрени. Оба заболевания могут быть связаны с дисфункцией тригеминоваскулярной системы. В лечении БМ часто используется бетагистин, который обладает вазотропными свойствами, исследуется эффективность блокаторов кальциевых каналов.

Ключевые слова: головокружение, болезнь Меньера, эндолимфатический гидропс, мигрень, сосудистые механизмы, бетагистин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кутлубаев Мансур Амирович — д.м.н., врач-невролог, Отделение неврологии, ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова; 450005, Россия, Уфа, ул. Достоевского, д. 132; <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>; e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Пальчун Владимир Тимофеевич — д.м.н., проф., кафедра оториноларингологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3521-7424>; e-mail: lorrsmu@mail.ru

Савельева Елена Евгеньевна — д.м.н., доцент, кафедра оториноларингологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, Уфа; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2009-8469>; e-mail: surdolog@yandex.ru

Гусева Александра Леонидовна — к.м.н., доцент, кафедра оториноларингологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>; e-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Vascular mechanisms in Meniere's disease

© M.A. KUTLUBAEV^{1,2}, V.T. PAL'CHUN^{3,4}, E.E. SAVEL'EVA⁵, A.L. GUSEVA³

¹Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia, 450005; ²Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia, 450000; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 117997; ⁴Sverzhnevsky Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology, Moscow, Russia, 117152

Meniere's disease (MD) is chronic multifactorial medical condition caused by endolymphatic hydrops, which etiology is unclear. This review highlights possible vascular mechanisms of MD. Impairment of vascular regulation, further ischemic damage of labyrinth and venous drainage pathology could lead to endolymphatic hydrops. Epidemiologic studies reveal high comorbidity of MD and migraine. Both diseases could be the result of trigeminovascular dysfunction. Betahistine, the medication with vascular effect, is widely used in treatment of MD, the effectiveness of calcium channel blockers is evaluated. Keywords: vertigo, Meniere's disease, endolymphatic hydrops, migraine, vascular mechanisms, betahistine.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Pal'chun Vladimir T. — e-mail: lorrsmu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3521-7424>

Savel'eva Elena E. — e-mail: surdolog@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2009-8469>

Guseva Alexandra L. — e-mail: alexandra.guseva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7988-4229>

Введение

Болезнь Меньера (БМ) представляет собой хроническое полиэтиологическое заболевание внутреннего уха, проявляющееся периодическими приступами системного головокружения, флюктуирующим снижением слуха, шумом в ухе и заложенностью уха. В клинической практике наиболее широкое распространение приобрели диагностические критерии, разработанные в 2015 г. [1]. Для постановки диагноза достоверной БМ течение заболевания должно соответствовать следующим критериям: 1) два и более спонтанных эпизода головокружения в анамнезе, каждый из которых длительностью от 20 мин до 12 ч; 2) аудиометрически подтвержденная, как минимум в одном случае, нейросенсорная тугоухость в области низких и средних частот в пораженном ухе до, во время или после эпизода головокружения; 3) флюктуация симптомов (тугоухости, шума, заложенности уха) в пораженном ухе; 4) исключение других возможных причин головокружения. Частота БМ колеблется от 3,5 случая на 100 тыс. населения в Японии до 513 случаев в Финляндии [2].

Это заболевание было впервые описано в 1861 г. французским доктором Prosper Menière, который связал приступы головокружения, сопровождающиеся шумом в ушах и снижением слуха, с поражением внутреннего уха, а не головного мозга, как считалось ранее [3]. В 1938 г. K. Yamakawa (цит. по [4]), а также C. Hallpike и H. Cairns [5], независимо друг от друга, продемонстрировали на аутопсийном материале наличие эндолимфатического гидропса (ЭГ) у пациентов с БМ. В 1952 г., проводя аутопсийное исследование, M. Lawrence и V. McCabe [6] обнаружили надрывы в области мембраны Рейсснера, предположив, что именно с ними связано развитие приступов головокружения при БМ. Согласно теории калиевой интоксикации, резкое повышение давления эндолимфы в улитковом ходе приводит к разрыву мембраны Рейсснера и контаминации перилимфы эндолимфой, богатой калием, что в свою очередь ведет к деполяризации нейросенсорных клеток и их последующему перевозбуждению. Современные исследования с использованием высокопольной (3 Тесла) магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили визуализировать расширение эндолимфатического пространства у пациентов с БМ, подтвердив тем самым роль ЭГ в развитии этого заболевания [7].

Развитие ЭГ в настоящее время связывается с анатомическими особенностями внутреннего уха, генетическими факторами, аутоиммунными и аллергическими процессами, сосудистыми нарушениями, вирусной инфекцией, отолитиазом, изменениями водно-электролитного баланса в лабиринте и др. Критики теории ЭГ указывают на то, что в ряде случаев он выявляется у людей без симптомов БМ [8]. В связи с этим высказывается мнение, что для развития БМ недостаточно одного ЭГ и необходимы дополнительные факторы — на эту роль могут претендовать сосудистые нарушения [9]. В настоящем обзоре представлены данные о возможной роли сосудистых механизмов в развитии БМ.

Особенности кровоснабжения внутреннего уха

Внутреннее ухо кровоснабжается из вертебрально-базилярной сосудистой системы головного мозга. Лабиринтная артерия обычно отходит от передней нижней мозжечковой артерии, реже — от базилярной артерии.

[10]. Лабиринтная артерия не имеет значимых коллатералей (терминальный тип кровоснабжения), что повышает риск ишемии внутреннего уха. Коллатеральная сеть между ветвями лабиринтной артерии относительно хорошо развита в нижней части лабиринта и не развита на верхушке улитки, что обуславливает разную степень подверженности ишемии разных отделов внутреннего уха. Венозный отток от внутреннего уха осуществляется по венам водопровода улитки, венам водопровода преддверия, венам внутреннего слухового прохода. Вена водопровода преддверия имеет средний диаметр 35 мкм и проходит в непосредственной близости от эндолимфатического протока. В случаях, когда венозный отток осуществляется в основном за счет вены водопровода преддверия, а также при аномалиях ее развития, возможно расширение вены в несколько раз, что в свою очередь может приводить к компрессии эндолимфатического протока и нарушению транспорта эндолимфы [11].

Роль сосудистых факторов в развитии БМ стала широко обсуждаться еще в 1920-х годах, когда была сформулирована ангионевротическая теория. Предполагалось, что в основе приступа БМ лежит дисфункция вегетативной нервной системы, приводящая к спазму артериол лабиринта, вслед за которым наступает расширение капилляров и мелких вен и, как следствие, повышение проницаемости сосудистой стенки и ЭГ. Сторонники данной теории указывали на частое сочетание БМ с мигренью, вазомоторным ринитом, крапивницей. Исследования пациентов во время приступа выявляли признаки вегетативной дисфункции: явления вазоспазма по данным капилляроскопии кожи, спазм артерий по результатам исследования глазного дна. Относительная эффективность вегетотропных препаратов также рассматривалась как подтверждение ангионевротической теории развития БМ [12].

В настоящее время эти данные частично пересмотрены. Например, явления вегетативной дисфункции рассматриваются больше как следствие вестибулярных нарушений. Вазомоторный ринит и крапивница у пациентов с БМ больше свидетельствуют в пользу воспалительной (аллергической) теории [13]. В то же время связь между БМ и мигренью остается актуальным предметом исследований в настоящее время.

Тем не менее ряд экспериментальных исследований подтверждает взаимосвязь между нарушением внутрилабиринтного кровообращения и ЭГ. J. Miller и соавт. [14] с помощью лазерной доплерографии показали уменьшение реактивности кохлеарного кровотока на 30% у лабораторных животных на стороне ЭГ по сравнению со здоровым ухом. P. Brechtelsbauer и соавт. [15] продемонстрировали на морских свинках, что экспериментальная кратковременная окклюзия передней нижней мозжечковой артерии приводила к резкому нарушению ауторегуляции кровотока во внутреннем ухе у животных с ЭГ в отличие от здоровых животных. При исследовании височных костей морских свинок с экспериментальным ЭГ был выявлен ряд изменений в сосудистой полоске: повышенная агрегация эритроцитов, вазоконстрикция, атрофия, преимущественно на уровне верхнего завитка улитки [16]. Звуковое воздействие вызывало изменения в сосудах микроциркуляторного русла внутреннего уха (вазоконстрикция, сладж) на стороне экспериментального ЭГ, но не на здоровой стороне [16], что может объяснить повышенную чувствительность к шуму при БМ сосудистыми механизмами. Необходимо

отметить, что в некоторых работах изменения кохлеарного кровотока при ЭГ выявлены не были [17].

Данные клинических исследований о роли сосудистых нарушений при БМ носят разрозненный и косвенный характер, что обусловлено отсутствием методов прижизненной визуализации сосудистой системы внутреннего уха. J. Andrews и соавт. [18] описали меньероподобные симптомы у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися повышением вязкости крови, и регресс приступов головокружения при ее нормализации, что может быть обусловлено нарушением микроциркуляции внутреннего уха при этом состоянии. По данным МРТ-исследования внутреннего уха с внутривенным контрастированием, у пациентов с БМ отмечалось накопление контрастного вещества в эндолимфатическом пространстве на стороне ЭГ, что может указывать на нарушение проницаемости гематолабиринтного барьера на пораженной стороне и предрасположенность к развитию ЭГ [19]. Посмертное исследование височных костей людей, при жизни страдавших БМ, показало истончение сосудистой полоски и относительное уменьшение в ней количества сосудов [20, 21]. Некоторые авторы отводят важную роль в развитии ЭГ ишемии, а именно снижению перфузии внутреннего уха вследствие нарушений системной гемодинамики с учетом терминального типа его кровоснабжения [22].

Конкретные сосудистые механизмы развития ЭГ в настоящее время малоизучены. Согласно одной из теорий, ишемическое повреждение эндолимфатического протока, который играет роль клапана между эндолимфатическим мешком и сакуллюсом и утрикуллюсом, может приводить к нарушению транспорта эндолимфы и развитию ЭГ [23, 24]. С другой стороны, нарушение кровоснабжения внутреннего уха может приводить к развитию ЭГ за счет ишемии сосудистой полоски, которая принимает участие в поддержании ионного баланса между эндо- и перилимфой, а также в генерации эндокохлеарного потенциала [22, 24]. В частности, согласно одной из гипотез, важная роль в формировании ЭГ при ишемии внутреннего уха принадлежит лабиринтной протонной помпе желудочного типа (ионный канал, отвечающий за транспорт K^+ и H^+ между внутри- и внеклеточной средой). В состоянии ишемии сосудистой полоски происходит увеличение концентрации H^+ — закисление эндолимфы, а сохраняющая свою активность протонная помпа, которая выявляется в различных структурах внутреннего уха, продолжая функционировать, нагнетает калий в эндолимфу, тем самым создавая чрезмерную концентрацию ионов, повышая осмотическое давление и приводя к развитию ЭГ [22].

В связи с тем что ЭГ может наблюдаться и у здоровых людей, существует мнение, что именно снижение кровотока в микроциркуляторном русле лабиринта является тем дополнительным фактором, который на фоне существующего ЭГ приводит к развитию клинических проявлений БМ [9]. Согласно данной гипотезе, ЭГ приводит к снижению кровоснабжения лабиринта, но критическая гипоперфузия с последующей ишемией нейросенсорного эпителия возникает при наличии сопутствующей сосудистой патологии (атеросклероз, мигрень и др.). Наиболее подвержена ишемии сосудистая полоска, повреждение которой приводит к потере эндокохлеарного потенциала, а также нейросенсорные волосковые клетки. Последние во время ишемии выделяют глутамат во внеклеточное пространство (глутаминовая эйксайтотоксичность), который во время ре-

перфузии связывается с NMDA-, AMPA- и другими рецепторами, что в свою очередь повышает ток кальция внутрь клетки, повышает проницаемость мембран митохондрий и активирует внутриклеточные протеазы. В результате происходит активация свободнорадикального окисления и апоптоз нейросенсорных клеток. Таким образом, классический приступ головокружения при БМ рассматривается как результат острой ишемии внутреннего уха с последующей реперфузионной травмой [9]. Ишемия сосудистой полоски и нейросенсорных структур, особенно в области верхушки улитки, кровоснабжаемой наиболее дистальными ветвями лабиринтной артерии, приводит к потере эндокохлеарного потенциала, что клинически проявляется усилением шума в ухе и снижением слуха на низких частотах. Мозаичная ишемия различных участков лабиринта, вовлекающих купулы и макулы вестибулярных рецепторов, приводит к развитию приступа головокружения. В то же время в начале болезни повреждение мелких участков нейросенсорных элементов внутреннего уха не приводит к развитию постоянного кохлеовестибулярного дефицита. Однако при повторяющихся приступах участки ишемического повреждения постепенно сливаются, приводя к развитию постоянной тугоухости и вестибулярной асимметрии.

Несколько лет назад был описан синдром Фламмера, характеризующийся первичной дисрегуляцией кровеносных сосудов, которая проявляется неадекватной реакцией (сужение или расширение) анатомически здоровых сосудов на различные стимулы (низкие температуры, стресс, гипоксия). В настоящее время идут исследования возможной роли синдрома Фламмера в развитии БМ [25].

Венозная дисфункция при болезни Меньера

Развитие ЭГ может быть связано с повышенным венозным давлением во внутреннем ухе вследствие нарушения венозного оттока [26]. Окклюзия вены водопровода преддверия в эксперименте приводила к обратному забросу крови через артериовенозные анастомозы и, как следствие, развитию ЭГ [27]. Согласно другой гипотезе, венозная застой может нарушать микроциркуляцию в средней порции эндолимфатического мешка и приводить к развитию ЭГ. Посмертное исследование пациентов с тяжелой БМ выявило в 2 из 4 случаев окклюзию вены вестибулярного протока фрагментами соединительной ткани, кальцификатами, отложениями жиров, в сочетании с окклюзией различных мелких сосудов вокруг эндолимфатического мешка [23].

Механизмы формирования ЭГ вследствие венозной дисфункции могут отличаться в зависимости от стадии заболевания. На фоне аномального венозного оттока во внутреннем ухе идет скопление эндолимфы, которое на ранних стадиях компенсируется и поэтому не приводит к развитию симптоматики. Присоединение дополнительных факторов (инфекция, воспаление, травма, эмоциональные нарушения) приводит к резкому увеличению объема эндолимфы, срыву компенсаторных возможностей венозного оттока и развитию характерной симптоматики. Этот механизм может запускаться на ранних стадиях болезни, когда симптомы возникают только во время приступа и полностью исчезают после его окончания. В то же время нарушение венозного кровотока может вызывать стаз, повреждение эндотелия и дегенерацию сосудистой полоски, что в свою очередь ведет к нарушению ионного транспорта, изменению состава эндолимфы, увеличению ее объема и раз-

виту ЭГ. Такой патогенез может объяснить развитие симптомов БМ на более поздних стадиях, когда приступы головокружения сменяются постоянно присутствующими шумом, снижением слуха и неустойчивостью [28].

Клинические исследования подтвердили возможную связь между хронической цереброспинальной венозной недостаточностью (ХЦСВН) и БМ. У пациентов с БМ по сравнению со здоровыми людьми чаще наблюдается асимметрия церебрального венозного оттока [29], а также структурно-функциональные изменения внутренней яремной вены: интракраниальный венозный рефлюкс, гемодинамический стеноз [28], дивертикулы, а также аномалии расположения ее луковицы, предрасполагающие к сдавлению эндолимфатического протока [30, 31].

А. Врупо и соавт. [32] показали, что у пациентов с резистентной БМ и признаками ХЦСВН чрескожная баллонная ангиопластика внутренней яремной и непарной вен положительно влияла на течение болезни. Однако открытый неконтролируемый дизайн исследований не исключает роль плацебо-эффекта.

Болезнь Меньера и вестибулярная мигрень

Вестибулярная мигрень (ВМ) была выделена как самостоятельное заболевание относительно недавно, а диагностические критерии ВМ были разработаны только в 2012 г. Международным обществом головной боли совместно с обществом Барани и включены в Международную классификацию головной боли 3^й версию в 2013 г. [33, 34]. К клиническим критериям постановки диагноза достоверной ВМ относятся следующие: а) не менее 5 эпизодов головокружения, соответствующие критериям с и d; б) наличие в анамнезе приступов мигрени с аурой или без, соответствующих Международной классификации головной боли; в) приступы головокружения средней и тяжелой интенсивности, длящиеся от 5 мин до 72 ч; d) по крайней мере в 50% приступов головокружения сопровождаются симптомами мигрени: головная боль с хотя бы двумя из следующих характеристик: односторонней локализации, пульсирующая, высокой или очень высокой интенсивности, усиливающаяся при физической активности; фотофобия или фонофобия; визуальная аура; е) симптоматика не соответствует какой-либо другой вестибулярной патологии или другому виду головной боли согласно Международной классификации головной боли. По некоторым оценкам, ее доля в структуре причин головокружения достигает 10% [35]. БМ и ВМ имеют целый ряд схожих черт с точки зрения как патогенетических механизмов развития, так и клинических особенностей. В настоящее время предлагается выделить еще и «кохлеарную» мигрень, которая проявляется сочетанием характерных головных болей и нарушением слуха и шумом в ушах [36].

На начальных этапах заболеваний, когда отсутствуют явления тугоухости, характерные для БМ, их дифференциальная диагностика может представлять трудности, так как и БМ, и ВМ протекают со схожими по тяжести и длительности приступами головокружения без каких-либо других значимых симптомов в межприступный период. Примечательно, что при ВМ во время приступов могут наблюдаться шум, заложенность в ушах и снижение слуха по нейросенсорному типу [37]. Однако по наблюдениям некоторых авторов, при ВМ, в отличие от БМ, данные симптомы обычно носят двусторонний характер. С течением времени БМ и ВМ приобретают специфичные черты, но по дан-

ным А. Radtke и соавт. [38], даже через 9 лет наблюдений примерно 10% пациентов, которым первоначально был установлен диагноз БМ, также соответствовали критериям ВМ. По оценкам В. Neff и соавт. [39], из 147 пациентов с БМ и ВМ оба заболевания наблюдались у 14%. При этом у половины пациентов, которые страдали только БМ, наблюдались отдельные клинико-анамнестические особенности, характерные для мигрени (периодические головные боли с тошнотой, фотофобия, мигрень у близких кровных родственников). Эти данные указывают, с одной стороны, на недостаточную специфичность критериев диагностики БМ и ВМ, а с другой, подтверждают тесную связь между ними.

Связующим звеном между БМ и ВМ, вероятно, являются сосудистые механизмы, связанные с деятельностью тригеминоvascularной системы (ТВС). По одной из теорий, активация ТВС и развитие нейрогенного воспаления мозговых оболочек лежат в основе развития классического приступа мигрени. При этом тройничный нерв также участвует в регуляции кровоснабжения внутреннего уха [40] и связан с ядрами кохлеовестибулярного нерва в стволе головного мозга [41]. Предполагается, что активация ТВС может приводить к развитию симптомов ВМ в результате спазма лабиринтной артерии и ишемии структур внутреннего уха. Прижизненное исследование сосудов сетчатки глаза, которые также иннервируются тройничным нервом, показало, что у пациентов с БМ калибр артерий сетчатки был больше, чем в контрольной группе. Отличия были наиболее значимы в группе пациентов с сочетанием БМ и ВМ. Наблюдаемые изменения авторы объяснили частыми эпизодами вазодилатации, сопровождающимися мигренозными головными болями, которые постепенно приводят к перманентным сосудистым изменениям и могут predispose к развитию ЭГ [42].

Согласно одной из гипотез, в зависимости от индивидуальных особенностей развития сети артериальных анастомозов повторяющиеся эпизоды вазоспазма могут приводить к развитию ишемического повреждения различных отделов лабиринта. Например, преимущественное вовлечение ветвей улитковой артерии, идущих к среднему и верхнему завиткам улитки, приводит к развитию так называемой «кохлеарной» формы БМ с низкочастотной тугоухостью; дополнительное вовлечение передней преддверной артерии может приводить к развитию типичной БМ с тугоухостью и приступами головокружения; а вовлечение преддверно-улитковой ветви, кровоснабжающей основную завитку улитки, может быть связано с атипичной формой БМ, которая сопровождается высокочастотной тугоухостью [43, 44]. Предрасположенность к патологии внутреннего уха у людей с мигренью подтверждается повышенной частотой развития острой нейросенсорной тугоухости и доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ) у данной категории пациентов [45, 46].

Систематический обзор Р. Tabet и I. Saliba [47] выявил целый ряд сходств и различий ВМ и БМ. Как и следовало ожидать, при БМ чаще наблюдались кохлеовестибулярные расстройства, а при ВМ — характерная головная боль. При объективном исследовании с применением аудиометрии, видеоимпульсного теста, вращательной и калорической проб, вызванных вестибулярных миогенных потенциалов при БМ чаще отмечались нарушения слуха и вестибулярная асимметрия [47, 48]. Дополнительные методы исследования (высокопольная МРТ, электрокохлеография) по-

казали, что ЭГ достоверно чаще встречается при БМ. Однако признаки ЭГ наблюдались и при ВМ, что, вероятно, указывало на наличие сочетанных форм БМ и ВМ [47]. Исследование E. Martin-Sanz и соавт. [49] также подтверждает, что выявление у пациента ЭГ при электрокохлеографии чаще наблюдается у пациентов с БМ, в то время как калорические тесты и вызванные вестибулярные миогенные потенциалы не столь специфичны в дифференциальной диагностике БМ и ВМ, по данным ряда авторов [49, 50].

L. Frejo и соавт. [51] предприняли попытку выделить различные варианты БМ. Они проанализировали 988 случаев односторонней формы заболевания и выделили пять подгрупп: 1) спорадическая БМ без мигрени и аутоиммунных болезней (53%); 2) отсроченная БМ (известная также как отсроченный гидропс, кохлеарная БМ) (8%); 3) семейная БМ (13%); 4) БМ, ассоциированная с мигренью (15%); 5) БМ, ассоциированная с аутоиммунными заболеваниями (11%). Пациенты с БМ и мигренью отличались более ранним началом и более частыми приступами головокружения [51]. Предлагается выделить отдельную форму заболевания — ВМ/БМ перекрестный синдром [44].

С другой стороны, связь между мигренью и БМ не столь однозначна. По оценкам некоторых авторов, частота мигрени при БМ не выше, чем в популяции в целом, и ассоциация между двумя этими заболеваниями маловероятна [52].

Вазотропные средства в лечении болезни Меньера

В настоящее время лечение БМ рекомендуется проводить ступенчато: начиная с немедикаментозных мер и фармакологических препаратов, переходя к инвазивным методам, при неэффективности первых [53, 54].

Бетагистин — единственный препарат с вазотропными свойствами, официально рекомендованный для использования при БМ. С одной стороны, он улучшает вестибулярную компенсацию в результате антагонистического действия на H_3 -гистаминорецепторы вестибулярных ядер ЦНС, с другой стороны, улучшает кохлеарную микроциркуляцию в области сосудистой полоски посредством агонистического воздействия на H_1 -рецепторы сосудов внутреннего уха, и, вероятно, тем самым уменьшает ЭГ [55]. В России бетагистин рекомендуется назначать в дозе 48 мг в сутки. Однако по экспериментальным данным, в такой дозе препарат оказывает слабовыраженный вазотропный эффект на внутреннее ухо [56]. Многоцентровое исследование BEMED, проведенное в Германии, не подтвердило эффективность терапии БМ бетагистином как в дозировке 24 мг 2 раза в сутки, так и в дозировке 48 мг 3 раза в сутки [57]. Тем не менее в небольших выборках отмечен положительный эффект при использовании сверхвысоких дозировок бетагистина (480 мг в сутки и более) у пациентов с тяжелым течением БМ [58]. M. Strupp и соавт. [59] продемонстрировали одинаково достоверное уменьшение приступов головокружения до менее чем 1 приступа в 3 мес как при использовании высоких доз бетагистина (в среднем 895,4 мг в сутки) при монотерапии, так и при назначении комбинации бетагистина в меньшей дозе (в среднем 204,9 мг в сутки) с селегилином в дозе до 5 мг в сутки. Селегилин является хорошо известным ингибитором моноаминоксидазы (МАО), успешно применяемым при болезни Паркинсона. Бетагистин в норме разрушается в желудочно-кишечном тракте и печени моноаминоксидазами А и В. При сочетании приема бетагистина с селегилином

последний блокирует метаболизм бетагистина и повышает его концентрацию в крови.

Селективный блокатор кальциевых каналов L-типа нимодипин, по некоторым данным, может быть эффективен при болезнях внутреннего уха [60, 61]. Предположительно механизмы его действия связаны с уменьшением явлений ишемии внутреннего уха за счет сосудорасширяющего эффекта, а также с уменьшением чрезмерного возбуждения волосковых клеток на перерастянутой вследствие гидропса эндолимфатической мембране. Положительный эффект от нимодипина в дозе 90 мг в сутки или в дозе 40 мг в сутки, но в комбинации с бетагистином, при БМ был продемонстрирован в открытых сравнительных исследованиях [61, 62]. В другом открытом исследовании было показано, что при БМ, резистентной к лечению бетагистином 48 мг в сутки, комбинация последнего с другим блокатором кальциевых каналов — циннаризином — в дозе 20 мг 2 раза в сутки снизила частоту приступов головокружения, особенно в группе БМ, сочетающейся с ВМ [63]. В ряде наблюдений было подтверждено, что схожим с нимодипином и циннаризином действием обладают и другие блокаторы кальциевых каналов: флунаризин, верапамил [64, 65]. F. Sbeih и соавт. [66] продемонстрировали, что на ранних стадиях БМ проведение комплексного лечения с учетом сопутствующей ВМ оказывает положительный эффект на уменьшение как кохлеовестибулярных нарушений, так и головной боли.

Имеются отдельные данные об использовании экстракта гинкго билоба, обладающего вазоактивными и антиагрегантными свойствами, в лечении различных форм патологии внутреннего уха [67]. Однако убедительных данных об эффективности гинкго билоба в лечении БМ в настоящее время нет [68].

По мнению многих экспертов в лечении БМ важная роль принадлежит контролю сосудистых заболеваний, которые могут стать причиной нарушения адекватного кровоснабжения структур головного мозга и внутреннего уха. В частности, при обследовании пациентов с БМ рекомендуется проводить скрининг на сосудистые факторы риска и проводить их последующую коррекцию [69, 70].

Заключение

Роль сосудистых факторов в развитии БМ обсуждается с момента описания данного заболевания, но этот вопрос по-прежнему остается открытым. При дальнейшем изучении роли сосудистых факторов в развитии БМ необходимо принимать во внимание не только коморбидные заболевания, но и стадию БМ. При начальных проявлениях БМ сосудистые факторы могут играть роль этиологического фактора, в то время как на поздних стадиях длительно существующий ЭГ может приводить к вторичным сосудистым изменениям лабиринта. Дополнительную информацию может дать изучение нетипичных форм БМ, которые порой диагностируются как флюктуирующая или острая низкочастотная нейросенсорная тугоухость, рецидивирующая периферическая вестибулопатия, отсроченный эндолимфатический гидропс и др. Вместе с тем значительный прогресс в понимании роли сосудистой патологии в развитии БМ можно ожидать после внедрения в клиническую практику методов прижизненной визуализации сосудистой системы лабиринта, которые недоступны в настоящее время.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. Diagnostic criteria for Menière's disease. Consensus document of the Bárány Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolaryngology and Neurology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016;67(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2015.05.005>
- Alexander TH, Harris JP. Current epidemiology of Meniere's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(5):965-970. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.05.001>
- Ménière P. Pathologie auriculaire: mémoires sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu des symptômes des congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris.* 1861;16:597-601.
- Fitzgerald DC, Kyoshiro Yamakawa, MD, and temporal bone histopathology of Meniere's patient reported in 1938. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119(12):1383.
- Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome. *J Laryngol Otol.* 1938;53:625-655.
- Lawrence M, McCabe B.F. Inner-ear mechanics and deafness. Special consideration of Meniere's syndrome. *J Am Med Assoc.* 1959;171:1927-1932.
- Gürkuv R. Menière and Friends: Imaging and Classification of Hydropic Ear Disease. *Otol Neurotol.* 2017;38(10):539-544. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001479>
- Ito T, Kitahara T, Inui H, Miyasaka T, Kichikawa K, Ota I, Nario K, Matsumura Y, Yamanaka T. Endolymphatic space size in patients with Meniere's disease and healthy controls. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(9):879-882. <https://doi.org/10.3109/00016489.2016.1169556>
- Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol.* 2013;34(7):1210-1214. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31829e83df>
- Циммерман Г.С. *Ухо и мозг.* М.: Медицина; 1967. [Cimmerman GS. *Uho i mozg.* M.: Medicina; 1967. (In Russ.)].
- Friis M, Sørensen MS, Qvortrup K. The vein of the vestibular aqueduct with potential pathologic perspectives. *Otol Neurotol.* 2008;29(1):73-78. <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31815c4d68>
- Жукович А.В. *Частная отоневрология.* М.: Медицина; 1966. [Zhukovich AV. *Chastnaya otonevrologiya.* M.: Medicina; 1966. (In Russ.)].
- Derebery MJ. Allergic and immunologic aspects of Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):360-365.
- Miller JM, Ren TY, Laurikainen E, Golding-Wood D, Nuttall AL. Hydrops-induced changes in cochlear blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(6):476-483. <https://doi.org/10.1177/000348949510400611>
- Brechtelsbauer PB, Ren TY, Miller JM, Nuttall AL. Autoregulation of cochlear blood flow in the hydropic guinea pig. *Hear Res.* 1995;89:130-136.
- Masutani H, Nakai Y, Kato A. Microvascular disorder of the stria vascularis in endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;519:74-77.
- Larsen HC, Albers F, Jansson B, Angelborg C, Veldman J. Cochlear blood flow in endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol.* 1988;106(5-6):404-408.
- Andrews JC, Hoover LA, Lee RS, Honrubia V. Vertigo in the hyperviscosity syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;98:144-149. <https://doi.org/10.1177/019459988809800208>
- Tagaya M, Yamazaki M, Teranishi M, Naganawa S, Yoshida T, Otake H, Nakata S, Sone M, Nakashima T. Endolymphatic hydrops and blood-labyrinth barrier in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(5):474-479. <https://doi.org/10.3109/00016489.2010.534114>
- Masutani H, Nakai Y, Kato A. Microvascular disorder of the stria vascularis in endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;519:74-77.
- Kariya S, Cureoglu S, Fukushima H, Nomiya S, Nomiya R, Schachern PA, Nishizaki K, Paparella MM. Vascular findings in the stria vascularis of patients with unilateral or bilateral Ménière's disease: a histopathologic temporal bone study. *Otol Neurotol.* 2009;30(7):1006-1012. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181b4ec89>
- Pirodda A, Brandolini C, Raimondi MC, Ferri GG, Modugno GC, Borghi C. Ménière's disease: update of aetiopathogenetic theories and proposal of a possible model of explanation. *Acta Clin Belg.* 2010;65:170-175.
- Friberg U, Rask-Andersen H. Vascular occlusion in the endolymphatic sac in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(3 Pt 1):237-245. <https://doi.org/10.1177/000348940211100308>
- Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. *Болезнь Меньера.* М.: МИА; 1999. [Sagalovich BM, Pal'chun VT. *Bolezn' Men'era.* M.: MIA; 1999. (In Russ.)].
- Konieczka K, Ritch R, Traverso CE, Kim DM, Kook MS, Gallino A, Golubnitschaja O, Erb C, Reitsamer HA, Kida T, Kuryshva N, Yao K. Flammer syndrome. *EPMA J.* 2014;5(1):11. <https://doi.org/10.1186/1878-5085-5-11>
- Gortan D. Transcranial Doppler sonography in patients with Ménière's disease. *Acta Med Croatica.* 2000;54(1):11-14.
- Friis M, Sørensen MS, Qvortrup K. The vein of the vestibular aqueduct with potential pathologic perspectives. *Otol Neurotol.* 2008;29(1):73-78. <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31815c4d68>
- Filipo R, Ciciarello F, Attanasio G, Mancini P, Covelli E, Agati L, Fedele F, Viccaro M. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(1):77-82. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2841-1>
- Di Bernardino F, Alpini DC, Bavera PM, Cecconi P, Farabola M, Mattei V, Ambrosetti U, Cesarani A. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in Ménière disease. *Phlebology.* 2015;30(4):274-279. <https://doi.org/10.1177/0268355514526871>
- Redfern RE, Brown M, Benson AG. High jugular bulb in a cohort of patients with definite Ménière's disease. *J Laryngol Otol.* 2014;128(9):759-764. <https://doi.org/10.1017/S0022215114001820>
- Park JJ, Shen A, Keil S, Kuhl C, Westhofen M. Jugular bulb abnormalities in patients with Meniere's disease using high-resolution computed tomography. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(8):1879-1884. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-2996-4>
- Bruno A, Napolitano M, Califano L, Attanasio G, Giugliano V, Cavazzuti PP, Viccaro M, Masci E, Mastrangelo D, Salafia F, Mazzone S, Bernardo B, Cagnoni L, Filipo R, De Vincentis M, Greco A. The Prevalence of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Meniere Disease: 24-Month Follow-up after Angioplasty. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(3):388-391. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.10.019>
- Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Bisdorff A, Versino M, Evers S, Newman-Toker D. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2012;22(4):167-172. <https://doi.org/10.3233/VES-2012-0453>

34. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
35. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, Sharon JD. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018;39(8):1037-1044. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001900>
36. Hwang JH, Tsai SJ, Liu TC, Chen YC, Lai JT. Association of Tinnitus and Other Cochlear Disorders With a History of Migraines. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(8):712-717. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.0939>
37. Кунельская Н.Л., Тардов М.В., Байбакова Е.В., Чугунова М.А., Заоева З.О. Кохлеовестибулярные нарушения при мигрени базиллярного типа. *Вестник оториноларингологии*. 2014;6:20-23. [Kunel'skaia NL, Tardov MV, Baibakova EV, Chugunova MA, Zaoeva ZO. Cochleovestibular disorders in the patients suffering from migraine of the basilar type. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;6:20-23. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino2014620-23>
38. Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine — validity of clinical diagnostic criteria. *Cephalalgia*. 2011;31(8):906-913. <https://doi.org/10.1177/0333102411405228>
39. Neff BA, Staab JP, Eggers SD, Carlson ML, Schmitt WR, Van Abel KM, Worthington DK, Beatty CW, Driscoll CL, Shepard NT. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol*. 2012;33(7):1235-1244. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31825d644a>
40. Vass Z, Shore SE, Nuttall AL, Miller JM. Endolymphatic hydrops reduces retrograde labeling of trigeminal innervation to the cochlea. *Exp Neurol*. 1998;151(2):241-248.
41. Shore SE, Koehler S, Oldakowski M, Hughes LF, Syed S. Dorsal cochlear nucleus responses to somatosensory stimulation are enhanced after noise-induced hearing loss. *Eur J Neurosci*. 2008;27(1):155-168. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05983.x>
42. Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine. *Front Neurol*. 2015;6:12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00012>
43. Ghavami Y, Mahboubi H, Yau AY, Maducdoc M, Djalilian HR. Migraine features in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2016;126(1):163-168. <https://doi.org/10.1002/lary.25344>
44. Murofushi T, Tsubota M, Kitao K, Yoshimura E. Simultaneous Presentation of Definite Vestibular Migraine and Definite Ménière's Disease: Overlapping Syndrome of Two Diseases. *Front Neurol*. 2018;9:749. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00749>
45. Chu CH, Liu CJ, Fuh JL, Shiao AS, Chen TJ, Wang SJ. Migraine is a risk factor for sudden sensorineural hearing loss: a nationwide population-based study. *Cephalalgia*. 2013;33(2):80-86. <https://doi.org/10.1177/0333102412468671>
46. Wang CX, Wang JM. Risk factors for recurrence of benign paroxysmal positional vertigo: Meta-analysis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(17):1298-1303. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2018.17.003>
47. Tabet P, Saliba I. Meniere's Disease and Vestibular Migraine: Updates and Review of the Literature. *J Clin Med Res*. 2017;9(9):733-744. <https://doi.org/10.14740/jocmr3126w>
48. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Чистов С.Д. Особенности поражения вестибулярной функции при болезни Меньера. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(1):23-26. [Palchun VT, Guseva AL, Chistov SD. The peculiar features of vestibular function disorders associated with Meniere's disease. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;83(1):23-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino201883123-26>
49. Martin-Sanz E, Vargas Salamanca E, Marqués Cabrero A, Esteban J, Muerte I, Sanz-Fernández R. Value of clinical data and vestibular testing in a population of 101 patients with recurrent vestibulopathy. *Clin Otolaryngol*. 2014;39(5):311-315. <https://doi.org/10.1111/coa.12287>
50. Taylor RL, Zagami AS, Gibson WP, Black DA, Watson SR, Halmagyi MG, Welgampola MS. Vestibular evoked myogenic potentials to sound and vibration: characteristics in vestibular migraine that enable separation from Meniere's disease. *Cephalalgia*. 2012;32(3):213-225. <https://doi.org/10.1177/0333102411434166>
51. Frejo L, Martin-Sanz E, Teggi R, Trinidad G, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Manrique R, Perez N, Aran I, Almeida-Branco MS, Batuecas-Caletrio A, Fraile J, Espinosa-Sanchez JM, Perez-Guillen V, Perez-Garrigues H, Oliva-Dominguez M, Aleman O, Benitez J, Perez P, Lopez-Escamez JA. Meniere's disease Consortium (MeDiC). Extended phenotype and clinical subgroups in unilateral Meniere disease: A cross-sectional study with cluster analysis. Extended phenotype and clinical subgroups in unilateral Meniere disease: A cross-sectional study with cluster analysis. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(6):1172-1180. <https://doi.org/10.1111/coa.12844>
52. Gürkov R, Jerin C, Flatz W, Maxwell R. Clinical manifestations of hydropic ear disease (Menière's). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5157-3>
53. Бабайкова Е.В., Белякова Л.В., Гаров Е.В., Гусева А.Л., Загорская Е.Е., Зайцева О.В., Карнеева О.В., Кириченко И.М., Крюкова А.И., Кудеева Я.Ю., Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Чугунова М.А., Янюшкина Е.В., Мирзабекян Е.В. Болезнь Меньера. *Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов*. М. 2016. [Babajkova EV, Belyakova LV, Garov EV, Guseva AL, Zagorskaya EE, Zajceva OV, Karneeva OV, Kirichenko IM, Kryukov AI, Kudееva YaYu, Kunel'skaya NL, Levina YuV, Chugunova MA, Yanyushkina EV, Mirzabekyan EV. Bolezn' Men'era. *Klinicheskie rekomendacii. Nacional'naya medicinskaya associaciya otorinolaringologov*. M. 2016. (In Russ.)].
54. Бойко Н.В., Кунельская Н.Л. Современные проблемы болезни Меньера. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):89-93. [Boiko NV, Kunel'skaya NL. The current problems related to Meniere's disease. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;81(5):89-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino201681589-93>
55. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853-870.
56. Ihler F, Bertlich M, Sharaf K, Strieth S, Strupp M, Canis M. Betahistine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo. *PLoS One*. 2012;7(6):e39086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039086>
57. Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M; BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ*. 2016;352:6816. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6816>
58. Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J Vestib Res*. 2013;23(3):139-151. <https://doi.org/10.3233/VES-130496>
59. Strupp M, Kraus L, Schautzer F, Rujescu D. Meniere's disease: combined pharmacotherapy with betahistine and the MAO-B inhibitor selegiline—an observational study. *J Neurol*. 2018;265(suppl 1):80-85. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8809-8>

60. Lassen LF, Hirsch BE, Kameron DB. Use of nimodipine in the medical treatment of Menière's disease: clinical experience. *Am J Otol.* 1996;17(4):577-580.
61. Monzani D, Barillari MR, Alicandri Ciufelli M, Aggazzotti Cavazza E, Neri V, Presutti L, Genovese E. Effect of a fixed combination of nimodipine and betahistine versus betahistine as monotherapy in the long-term treatment of Ménière's disease: a 10-year experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32(6):393-403.
62. Pianese CP, Hidalgo LO, González RH, Madrid CE, Ponce JE, Ramírez AM, Morán LM, Arenas JE, Rubio AT, Uribe JO, Abiuso J, Hanuch E, Alegría J, Volpi C, Flaskamp R, Sanjuán AP, Gómez JM, Hernández J, Pedraza A, Quijano D, Martínez C, Castañeda JR, Guerra OJ, F GV. New approaches to the management of peripheral vertigo: efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12-week, multinational, double-blind study. *Otol Neurotol.* 2002;23(3):357-363.
63. Teggi R, Gatti O, Sykopenitres V, Quagliari S, Benazzo M, Bussi M. Association of cinnarizine and betahistine in prophylactic therapy for Ménière's disease with and without migraine. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014;34(5):349-353.
64. Haid T. Evaluation of flunarizine in patients with Menière's disease. Subjective and vestibular findings. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;460:149-153.
65. Ohlsén KA, Didier A, Baldwin D, Miller JM, Nuttall AL, Hultcrantz E. Cochlear blood flow in response to dilating agents. *Hear Res.* 1992;58(1):19-25.
66. Sbeih F, Christov F, Gluth MB. Newly diagnosed Meniere's disease: clinical course with initiation of noninvasive treatment including an accounting of vestibular migraine. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127(5):331-337.
<https://doi.org/10.1177/0003489418763224>
67. Tziridis K, Korn S, Ahlf S, Schulze H. Protective effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 against noise trauma-induced hearing loss and tinnitus development. *Neural Plast.* 2014;427298.
<https://doi.org/10.1155/2014/427298>
68. Agus S, Benecke H, Thum C, Strupp M. Clinical and Demographic Features of Vertigo: Findings from the REVERT Registry. *Front Neurol.* 2013;4:48.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00048>
69. Foster CA. Optimal management of Ménière's disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:301-307.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S59023>
70. Шеремет А.С. Динамическая характеристика состояния функций внутреннего уха при болезни Меньера: Дис. ... канд. мед. наук. М 2003. [Sheremet AS. *Dinamicheskaya harakteristika sostoyaniya funktsij vnutrennego uha pri bolezni Men'era*: Dis. ... kand. med. nauk. М 2003. (In Russ.)].

Поступила 03.11.2018
 Received 03.11.2018
 Принята в печать 11.12.2018
 Accepted 11.12.2018