

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ МЕНЬЕРА

(по материалам 4-го Международного симпозиума
по болезни Меньера. — 1999 г., Париж, Франция)

Весной прошлого года в Париже состоялся IV Международный симпозиум по болезни Меньера, приуроченный к 200-летию со дня рождения Проспера Меньера. В работе симпозиума приняли участие ученые со всего мира. В ходе его обсуждались все аспекты болезни Меньера. На презентации по эпидемиологии и патогенезу участники смогли ознакомиться с новыми концепциями в области этиологии заболевания, а во время заседаний секций по клиническим и аудио-вестибулярным исследованиям и диагностике присутствующие обменивались ценной информацией из собственного опыта. В заключение участники обсудили преимущества различных видов лечения болезни Меньера, включая лекарственную терапию (с применением бетагистина дигидрохлорида), хирургические методы и лечение *in situ*.

Болезнь Меньера — это заболевание внутреннего уха, характеризующееся головокружением, шумом в ушах, потерей слуха и ощущением заложенности в ушах. Согласно официальным данным, распространенность заболевания колеблется от 8,2 человек на 100 тысяч населения в Италии до 157 человек на 100 тысяч населения в Великобритании. Болезнь внезапно поражает людей в возрасте 40—50 лет, причем мужчин и женщин в равной степени. Это факты. Однако несмотря на то что заболевание впервые было описано почти 150 лет тому назад Проспером Меньером, многие аспекты заболевания (например, этиология и патофизиология) по-прежнему остаются темным пятном.

На симпозиуме делегатам была предоставлена возможность обсудить некоторые из возможных причин болезни Меньера в свете результатов последних исследований.

Установили, что по крайней мере 5% больных болезнью Меньера имеют близких родственников, страдающих от этого заболевания. Результаты исследования, проведенного д-ром **M. Vestreken (Бельгия)** в одной большой бельгийской семье, дают возможность предположить, что болезнь Меньера наследуется по типу аутосомного доминирования. Полагают, что в этом замешан участок DFNA9 гена COCH, по которому можно выявить людей, у которых на определенной стадии возможно развитие болезни Меньера.

Накоплены данные, которые свидетельствуют о том, что в некоторых случаях болезнь Меньера развивается в результате инфекции, вызванной вирусами, например группы герпеса (герпеса простого и цитомега-ловируса). Некоторые ученые предполагают, что вирусная инфекция может инициировать аутоиммунную реакцию.

Частота аллергических реакций у больных болезнью Меньера выше, чем среди населения. Так, из 734 больных болезнью Меньера, обследованных д-ром **M.J. Derebery (США)**, 59% лиц заявили, что они страдают установленной или предполагаемой аллергией на агенты, переносимые по воздуху, а 40% — установленной или предполагаемой аллергией к пищевым продуктам. Для сравнения: частота аллергических реакций среди населения составляет примерно 20%. Д-р **J.L. Pulec (США)** заявил, в 25% случаев причиной

болезни Меньера является аллергия. По его мнению, пища наиболее часто является аллергеном, особенно это относится к хмелю, чесноку, кукурузе, свинине, молоку и оливкам.

К числу других причин болезни Меньера относят физические травмы, стеноз внутреннего слухового канала, недостаток эстрогенов в организме и сосудистые нарушения.

Несмотря на то что болезнь Меньера считается заболеванием среднего возраста, следует помнить, что заболевание может развиваться и у детей, и людей пожилого возраста. На это обратил внимание коллег д-р **G.K. Rodgers (США)**. Он подчеркнул, что хотя среди больных болезнью Меньера дети составляют менее 3%, врачи обязаны знать, что болезнь может развиваться и в детском возрасте. Особо важную роль в ранней диагностике заболевания могут сыграть родители. Сами дети часто не замечают таких симптомов, как шум в ушах, объяснил д-р **S.R. Winer-Vacher (Франция)**. Поэтому врач должен исходить из точного описания предыдущих приступов и симптомов, данного родителями. Врач должен быть знаком также с дифференциальной диагностикой, например диагностировать мигрень и эпизодическую атаксию. Участники дискуссии согласились, что лечение детей следует осуществлять теми же способами, что и взрослых, при этом к хирургической операции следует прибегать только тогда, когда другие возможности исчерпаны.

Д-р **R. Husler (Швейцария)** отметил, что болезнь Меньера редко встречается у пожилых людей. Обосновывая свою позицию, он представил данные о 432 больных болезнью Меньера, которые были обследованы в его подразделении за период более 5 лет. Всего 66 (15%) больных были старше 64 лет. Из них менее половины страдали этим заболеванием давно, в то время как большинство (61%) больных в этом возрасте испытали первый приступ болезни Меньера. Д-р Husler отметил, что самый пожилой из обследованных больных испытал первый приступ болезни в 82 года. В пожилом возрасте больным часто ставят неверный диагноз «инсульт», тем самым задерживая постановку правильного диагноза. В пожилом возрасте болезнь Меньера может иметь опасные последствия, поэтому очень важно как можно раньше поставить правильный диагноз и начать лечение. Так, в 30% случаев происходит внезапное падение, последствия которых (переломы, травмы головы) особенно опасны для людей этой возрастной группы.

Д-р Husler подчеркнул, что при лечении пожилых пациентов следует проявлять осторожность. Дело в том, что препараты, подавляющие функцию вестибулярного аппарата, например нейрелептики и антигистаминные препараты, часто плохо переносятся пожилыми людьми. В таких случаях предпочтительно использовать препараты, снимающие головокружение, например, бетагистин дигидрохлорид (бетасерк). При этом хирургическое вмешательство следует свести к минимуму.

Участники симпозиума обсудили механизм действия бетагистина дигидрохлорида (бетасерка). Д-р **M. Lacour (Франция)** пояснил, что препарат имеет три уровня действия:

на кохлеарный кровоток, на центральный вестибулярный аппарат, на периферический вестибулярный аппарат.

Как указал д-р **E. Laurikainen (Финляндия)**, разработка методики изучения кровотока с помощью доплеровского лазера внесла большой вклад в исследование кохлеарного кровотока и электрофизиологии. С помощью этого метода, использованного у подопытных кроликов, исследователю удалось показать, что бетагистин дигидрохлорид увеличивает кохлеарный кровоток. При этом эффект зависит от дозы препарата и в большей степени проявляется в сосудистой сети улитки, чем в системном сосудистом русле. По мнению д-ра Laurikainen, этот эффект, по видимому, опосредован пресинаптическими адренергическими рецепторами. При местном применении в области мембраны круглого окна бетагистин дигидрохлорид не влиял на кохлеарный кровоток, но оказывал неспецифическое действие на электрофизиологические показатели улитки. Это дает возможность предположить, что рецепторы, обуславливающие сосудистый эффект бетагистина дигидрохлорида (бетасерка), расположены, по-видимому, в медиальной артерии.

Проф. J.V. Miller (США) продолжил тему, указав, что необходимость оценки кохлеарного кровотока у людей заставила усовершенствовать аппаратуру и метод проведения исследований. Предварительные данные дают возможность предположить, что в основе стандартного метода определения динамики кохлеарного кровотока у людей можно использовать электрическую стимуляцию. Таким образом, можно обследовать больных с целью выявления сосудистой патологии и определения эффективности действия лекарственных препаратов, например бетагистина дигидрохлорида (бетасерка), которые имеют сосудорасширяющее действие.

Д-р **Lacour** сообщил, что бетагистин дигидрохлорид (бетасерк) однозначно ускоряет процесс восстановления у кошек после односторонней нейроэктомии вестибулярного нерва. Процесс восстановления у кошек, которым вводили ежедневно по 10 мг/кг бетагистина дигидрохлорида (бетасерк), протекал почти вдвое быстрее, чем у кошек, которые не получали лечения.

С целью идентификации нейромодуляторов, участвующих в процессе восстановления, были проведены иммунохимические исследования. Было выявлено заметное и устойчивое снижение количества гистамина в вестибулярных и туберомаммилярных ядрах после односторонней вестибулярной нейроэктомии. Это снижение было значительно большим у кошек, которые после нейроэктомии получали бетагистин дигидрохлорид (частичный антагонист гистаминного рецептора H1) или тиоперамид (чистый антагонист гистаминного рецептора (H3)). По мнению д-ра Lacour, эти результаты указывают на то, что при вестибулярных нарушениях увеличивается высвобождение гистамина с последующим восстановлением вестибулярной функции. Бетагистин (бетасерк) ускоряет процесс восстановления, способствуя еще большему высвобождению гистамина, что объясняется его свойствами как антагониста рецепторов H3.

Недавно завершённые исследования *in situ* подтвердили, что процессу обновления гистамина способствует как вестибулярная нейроэктомия, так и бетагистин дигидрохлорид (бетасерк). Используя информационную РНК, помеченную гистидин декарбоксилазой (фермент, синтезирующий гистамин), удалось обнаружить увеличение окраски в туберомаммилярных и вестибулярных ядрах. По мнению д-ра Lacour, это ясно доказывает, что бетагистин вызывает

синтез гистамина и его высвобождение в вестибулярных ядрах и дает возможность лучше понять, какова действительная его роль в восстановительных процессах.

Дискуссию о центральной активности бетагистина дигидрохлорида (бетасерк) продолжил д-р **M. Dutia (США)**. Недавние исследования показали, что сразу же после односторонней лабиринтэктомии происходит значительное увеличение возбудимости клеток медиального вестибулярного ядра (МВЯ). Гистамин оказывает возбуждающее действие на эти нейроны МВЯ *in vitro* — эффект, который опосредуется гистаминными рецепторами H1 и H3. Сам по себе бетагистин дигидрохлорид (бетасерк) оказывает слабое возбуждающее действие на клетки МВЯ, однако он заметно снижает возбудимость, которая возникает в них в ответ на действие гистамина.

Как объяснил **проф. P. Valli (Италия)**, обычно вертиго является результатом неконтролируемых изменений импульсной активности покоя (resting discharge) вестибулярных рецепторов. Поэтому любое лекарство, способное снизить импульсную активность вестибулярных рецепторов и, следовательно, ее изменения, может оказывать действие, результатом которого будет облегчение головокружения. С целью выяснить, оказывает ли бетагистин дигидрохлорид (бетасерк) такое действие на вестибулярный аппарат, проф. Valli исследовал выделенные препараты полукружного канала лягушки. В результате введения небольших концентраций бетагистина дигидрохлорида (бетасерка) в перилимфу заметно снижалась импульсная активность покоя ампулярных рецепторов, при этом введение лекарства никак не отражалось на реакции в ответ на механические раздражители.

Данные о том, что бетагистин дигидрохлорид (бетасерк) оказывает непосредственное действие на периферическом уровне, расширяет наши знания о механизме действия этого препарата.

По мнению д-ра **Kiogma (Нидерланды)**, одной из проблем в диагностике болезни Меньера является несовершенство стандартных вестибулярных проб, которые не дают возможность выявить нарушения функции вестибулярного аппарата на ранней стадии этого заболевания. В связи с этим была проведена экспериментальная проверка двух относительно новых диагностических проб — пробы с пассивным высокочастотным вращением головы и пробы с боковым линейным ускорением. Исследование проводилось с участием 30 больных с предполагаемой болезнью Меньера и имели своей целью выяснить, способны ли эти пробы выявить отклонения вестибулярного аппарата.

Исследования осуществлялись в период между 6—9 месяцами с момента первого приступа, при этом стандартные пробы не выявили никакого снижения вестибулярной функции. 25 больных были обследованы вторично в период между 16—23 месяцами после первого приступа (5 больных выбыли из исследования). Из вторично обследованных 25 больных 18 пациентам был поставлен диагноз «очевидная болезнь Меньера» и 7 — «предполагаемая болезнь Меньера», классифицированные в соответствии с критериями ААО-HNS 1995. Следует отметить, что снижение вестибулярной функции при первом обследовании было обнаружено у 17 из 18 больных, которым впоследствии был поставлен диагноз «очевидная болезнь Меньера» и у 6 из 7 больных, у кого впоследствии была диагностирована «предполагаемая болезнь Меньера».

Применение бетагистина дигидрохлорида (бетасерка) дает возможность отложить хирургическое вмешательство

при головокружениях, ведущих к потере трудоспособности. По мнению проф. V. Colletti (Италия), использование бетагистина дигидрохлорида (бетасерка) позволяет противостоять болезни Меньера. Для того, чтобы выяснить можно ли добиться отсрочки оперативного вмешательства, с помощью медикаментозного лечения проф. Coletti провел обследование с участием 95 больных с односторонней болезнью Меньера с классическими симптомами, приведшей к потере трудоспособности. Больные получали либо бетагистин дигидрохлорид (16 мг 3 раза в день, n=49), либо диуретик ацетазоламид (125 мг один раз в день, n=46) в течение 6 месяцев. Доля больных, у которых наблюдалось явное улучшение после приема бетагистина дигидрохлорида, позволившее отложить операцию, была значительно выше ($P < 0,05$), чем в группе контроля.

У 44 больных (17 человек получали бетагистин дигидрохлорид и 27 — ацетазоламид) улучшения состояния после лечения не наблюдалось, и они были прооперированы с иссечением вестибулярного нерва. Кроме того, у 12 больных, леченных бетагистин дигидрохлоридом, и у 27 — ацетазоламидом, у которых после медикаментозного лечения улучшилось состояние и была отложена операция, наблюдался рецидив вертиго, и у них также впоследствии была проведена нейроэктомия.

Всего вестибулярная нейроэктомия была проведена у 62 больных, и у всех удалось добиться контроля головокружения. После операции больные произвольным образом были разделены на две группы. В течение 3 месяцев одна группа получала бетагистин дигидрохлорид (16 мг 3 раза в день, n=28), другая — циннаризин (25 мг 3 раза в день, n=34). Скорость вестибулярной компенсации оценивали по модифицированной функциональной шкале в соответствии с критериями ААО и по результатам вращательных и калорических проб с электронистагмографией. У больных, получавших бетагистин дигидрохлорид (*бетасерк*), период нетрудоспособности был значительно меньше, а результаты вращательных и калорических проб — заметно лучше, чем в группе, леченных циннаризином.

Эти данные не противоречат аналогичным сведениям, полученным д-ром Lacour, который нашел, что бетагистин дигидрохлорид (*бетасерк*) ускоряет вестибулярную компенсацию после хирургического вмешательства у кошек. Подытоживая результаты исследований, проф. Colletti сказал, что «мы приветствуем применение бетагистина дигидрохлорида (*бетасерка*) у больных болезнью Меньера, приведшей к потере трудоспособности, с целью избежать хирургического вмешательства и у больных после операции с целью ускорить вестибулярную компенсацию».

Проф. P.H. van de Heyning (Бельгия) пояснил, что существуют две стадии лечения болезни Меньера: купирование приступов и долгосрочное лечение. При приступах назначают покой, регидратацию, противорвотные средства, препараты, понижающие уровень регуляции чувствительного эпителия и центрального сигнала, усиления реабсорбции эндолимфы, снижения продуцирования эндолимфы и способствующие адаптации и компенсации. По мнению проф. van de Heyning, большего внимания требует долгосрочное лечение. Следует рассмотреть следующие стратегические направления долгосрочного лечения:

1) профилактические меры — информирование больного, психолого-социальное консультирование, контроль давления в среднем ухе с целью недопустить его изменения, рекомендации по питанию и возможное предупреждение повреждений чувствительного эпителия путем назначения препаратов, улучшающих микроциркуляцию, например бетагистина дигидрохлорида (*бетасерка*);

2) способствование адаптации и компенсации — своевременная отмена препаратов, подавляющих вестибулярную функцию, которые используются для купирования приступов головокружения, физические упражнения, тренировка вестибулярного аппарата, специальные упражнения, направленные на возврат отолитов, а также компенсация экзотропии с помощью очков Utermohlen. Проф. van de Heyning подчеркнул, что бетагистин не подавляет компенсацию этого типа;

3) снижение продуцирования эндолимфы — отказ от употребления кофеина и теинов а также ограничение потребления углеводов, с одной стороны, и потребление соли, антагонистов альдостерона и диуретиков, с другой;

4) усиление реабсорбции эндолимфы — улучшение микроциркуляции в эндолимфатическом мешке с помощью бетагистина дигидрохлорида (*бетасерка*) и понижение регуляции воспаления в эндолимфатическом мешке;

5) разрушение чувствительного эпителия, ведущее к понижению регуляции, — назначение таких препаратов, как бетагистин дигидрохлорид (*бетасерк*), химическая и хирургическая лабиринтэктомия, декомпрессия эндолимфатического мешка и избирательная вестибулярная нейроэктомия.

По мнению проф. van de Heyning, большинство больных будут лечить консервативными методами. Далее он отметил, что бетагистин дигидрохлорид, оказывает действие на микроциркуляцию во внутреннем ухе и эндолимфатическом мешке, а также на региональный мозговой кровоток, обладает свойствами облегчать головокружения и противорвотным эффектом, действуя на центральном и периферическом уровнях, и не подавляет компенсацию. Он подчеркнул, что «на первый план все чаще выступает качество жизни», так как болезнь Меньера вызывает головокружение и потерю слуха, что приводит к инвалидности или снижению активности.

Проблему эффективности оперативного вмешательства и качества жизни осветил д-р H.Soderman (Швеция). У 59 из 112 больных болезнью Меньера была проведена операция на эндолимфатическом мешке; 26 пациентам сделаны инъекции гентамицина в барабанную полость, а у 27 больных не было никакого хирургического вмешательства. Несмотря на то что после инъекций гентамицина больные меньше страдали от головокружения, с точки зрения качества жизни, разницы между группами практически не было. Поэтому по мнению исследователя, хирургическое вмешательство при болезни Меньера с целью улучшения качества жизни малоэффективно.

Поступила 20.06.01.

