

Р.Т.Хафизов

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН (патогенез, профилактика и лечение)

Казанский государственный медицинский университет

Проблема климактерических расстройств является междисциплинарной проблемой, в решении которой заинтересованы врачи различных специальностей, в первую очередь эндокринологи, гинекологи, неврологи, терапевты, кардиологи, травматологи. Возрастающий интерес врачей различных специальностей к этой проблеме связан, с одной стороны, с увеличением продолжительности жизни и преобладанием доли женщин старших возрастных групп, а с другой — появившимися в последнее время возможностями воздействия с помощью лекарственных препаратов на ключевые механизмы нарушений, связанных с климактерием.

Каков же патогенез климактерических расстройств и какие изменения происходят в это время в организме женщины?

Завершение фертильного, или детородного, периода в жизни женщины обычно наблюдается в возрасте между 45 и 55 годами и сопровождается серьезной перестройкой в деятельности различных систем организма, в том числе и тех, которые непосредственно не связаны с репродуктивной функцией. Основная причина этих изменений заключается в снижении, а затем и полном прекращении выработки в яичниках женских половых гормонов — эстрогенов. Для определения отдельных фаз этого процесса ВОЗ предложена следующая терминология.

Пременопауза — это период от 40 лет до появления первых нерегулярных менструальных циклов, то есть первых, клинически верифицированных симптомов эстрогенной недостаточности.

Перименопауза начинается с появления нерегулярных менструальных циклов и завершается через 12 месяцев после последней менструации.

Менопауза означает возраст, в котором происходит последняя самостоятельная менструация (обычно в 50—52 года).

Постменопауза начинается через 12 месяцев после последней менструации.

Незначительное снижение уровня эстрогенов у женщин наблюдается уже с 35 лет, а с 45 лет регистрируется прогрессирующее снижение уровня эстрогенов. Полное прекращение выработки эстрогенов яичниками наступает в постменопаузе. Организм женщины пытается бороться с дефицитом эстрогенов. Из мужского полового гормона андростендиона, который в основном производится корой надпочечников, начинает вырабатываться гормон

эстрон, дериват эстрогена. Однако эстрон обладает выраженным патологическим действием на эндометрий и молочные железы, вызывая новообразования этих органов. По-видимому, именно этим фактором объясняется достаточно большая частота рака матки и молочной железы у женщин в возрасте от 50 до 55 лет. Через 4—5 лет после наступления менопаузы выработка эстрогена полностью прекращается.

Для клинической оценки расстройств, наблюдаемых у женщин в пери- и постменопаузе используют термин “климактерический синдром”. Специфических факторов риска климактерического синдрома нет, за исключением так называемого посткастрационного климактерического синдрома, который развивается почти у 100% женщин после овариэктомии, лучевой или химиотерапевтической кастрации у молодых женщин. Представляет интерес социальный статус: климактерический синдром диагностируется в 1,8 раза чаще у рабочих по сравнению со служащими. Каждая из фаз климактерического периода сопровождается развитием патологических проявлений, выраженность которых отражает динамику дефицита эстрогенов. Сравнительно небольшая часть женщин проживают переходный период жизни без существенных отклонений, а до 80% их в климактерическом периоде имеют различные нарушения, связанные с дефицитом эстрогенов.

В репродуктивном периоде жизни эстрогены оказывают огромное позитивное влияние на нормальное функционирование различных органов и систем организма. Рецепторы эстрогенов находятся в органах-мишенях как репродуктивной системы (матка, влагалище, гипофиз, гипоталамус, молочные железы), так и в органах, не имеющих непосредственного отношения к репродуктивной функции (мочевой пузырь и мочеиспускательный канал, печень, костно-мышечная система, миокард, сосуды, кожа, толстый кишечник, головной мозг). Соответственно дефицит эстрогенов приводит к развитию патологических состояний именно в этих органах и системах. Если до менопаузы, то есть в фертильном возрасте, имелся предменструальный синдром, то течение климактерического синдрома утяжеляется в среднем на 15%.

Обычно внимание как пациенток, так и врачей привлекают ранние вазомоторные или вегетососудистые и психоэмоциональные симптомы климактерия, особенно остро беспокоя-

щие женщин. Они наблюдаются примерно у 60% женщин. К вазомоторным реакциям относятся приливы жара, повышенная потливость, головные боли, изменения АД, тахикардия. Наиболее частый симптом — приливы жара — обусловлен гонадотропным конфликтом в гипоталамо-гипофизарной системе. Менструальный цикл и соответственно выработка яичниками основных женских половых гормонов эстрогена и прогестерона контролируется гипоталамо-гипофизарной системой. На определенном этапе менструального цикла низкий уровень эстрогена или прогестерона стимулирует гипоталамус к выработке рилизинг-факторов для активации гипофиза. Гипофиз в ответ на воздействие рилизинг-факторов начинает вырабатывать фолликулстимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, соотношение которых и поддерживает необходимый баланс половых гормонов в организме. В менопаузе, в условиях эстрогенного и прогестеронового дефицита изменяется термальное функционирование центральных нейротрансмиттеров, ответственных за деятельность центра терморегуляции в гипоталамусе. В этом процессе участвуют также норэпинефрин, катехоламины, АКГТ и эндорфины. В течение нескольких секунд меняется нормальная температура тела, увеличивается теплоотдача за счет расширения сосудов, наступает прилив жара. В ответ на повышение температуры включаются механизмы охлаждения, то есть потоотделения. Поэтому приливы жара чередуются с выраженной потливостью и ознобом. В экстремальных случаях происходит пиломоторная активация, сжимаются даже подкожные вены, тело покрывается "гусиной кожей". По показателю частоты приливов жара разработана клиническая характеристика выраженности климактерического синдрома: менее 10 приливов в день — легкая степень климактерического синдрома, 10—20 приливов в день — средняя степень и свыше 20 приливов в день — тяжелая форма.

Выделяют и атипичную форму климактерического синдрома — с симпатико-адреналовыми кризами. Их доля составляет около 14%. Эта форма характеризуется вегетативными кризами на фоне проявлений гипоталамического синдрома с гиперпролактинемией и отсутствием приливов.

К психоэмоциональным реакциям, также относящимся к ранним симптомам климактерического синдрома, относятся раздражительность, сонливость или, наоборот, бессонница, беспокойство, тревога, забывчивость, депрессия, снижение работоспособности. Примерно у 2/3 женщин в менопаузе возникают расстройства сна, обусловленные ускоренным распадом медиаторов серотонина и норадреналина, вследствие которого сокращается не только общая продолжительность сна, но и, что значительно серьезнее, наблюдается недостаток фаз глубокого сна. Установлено, что у жен-

щин после наступления менопаузы нередко во время ночного сна вместо 4—6 фаз глубокого сна, необходимых для полноценного отдыха, фаза глубокого сна отсутствует или наблюдается лишь одна фаза. От 20 до 40% женщин в этом периоде нуждаются в консультациях психиатра — у них развивается пограничное психическое состояние, которое условно можно разделить на 4 варианта: астенический, сенесто-ипохондрический, тревожно-депрессивный и истерический. Значительно возрастает число суицидов. Причины психоэмоциональных нарушений обусловлены рядом факторов. В частности, увеличением количества катехоламинов, конкурентами которых за место связывания в гипоталамусе являются катехоластрогены (при эстрогенном дефиците их уровень резко снижается). Кроме того, при снижении уровня эстрагенов на 60% уменьшается образование β -эндорфинов в мозге, нарушается метаболизм серотонина и норадреналина, а их дефицит способствует развитию тревожно-депрессивных и ипохондрических состояний.

Симптомы следующей группы условно обозначаются как средневременные. Они развиваются обычно через 2—3 года после наступления менопаузы. К ним относятся урогениальный синдром, а также изменения в коже и ее придатках (наблюдаются примерно у 50% женщин). На фоне гипозестрогении снижается синтез гликогена в клетках железистого эпителия влагалища, а следовательно, снижается и уровень лактобактерина. pH влагалищной среды значительно повышается. Появляются сухость влагалища, болезненность и невозможность нормального полового акта — из-за отсутствия лактобактерина не вырабатывается влагалищная смазка. Развиваются атрофические кольпиты, восходящие инфекции — уретриты, циститы, пиелиты. Достаточно часто наблюдается непроизвольное мочеиспускание, которое провоцируется кашлем или чиханием, обусловленных уменьшением образования периуретральных коллагеновых и эластических волокон, а также снижением тонуса венозного сплетения, расположенного в сфинктере мочевого пузыря. Развиваются атрофия железистого эпителия влагалища и мышц тазового дна и соответственно опущение органов малого таза — матки, почек, влагалища.

Это и период интенсивного внешнего старения. Уменьшается упругость кожи, появляются морщины, сухость и ломкость ногтей. Значительно снижается синтез коллагеновых и эластических волокон в дерме. В подкожной клетчатке существенно уменьшается количество и плотность фибробластов. Именно в это время женщины наиболее подвержены грибковым и бактериальным заболеваниям кожи. Довольно часто развивается эпидермофития стоп, онихомикоз, то есть грибковое поражение ногтей. Если заболевания кожи и ее придатков имеют тенденцию к дальнейшему раз-

витию, то урогенитальные расстройства длт-ся обычно 3—4 года.

Дефицит эстрогенов оказывает катастрофическое воздействие на сердечно-сосудистую систему. Доказано, что эстрогены выполняют защитную функцию по отношению к сосудам и сердечной мышце. У женщин в постменопаузе в 7 раз чаще диагностируется инфаркт миокарда, в 4 раза чаще — мозговые инсульты. Если гипертоническая болезнь до 50 лет наблюдается у 8,2% женщин, то после 50 лет — у 55%. После 50 лет у женщин с большой частотой диагностируется постменопаузальная, или климактерическая, миокардиодистрофия, а также ишемическая болезнь сердца, которые трудно поддаются лечению кардиотропными препаратами. В то же время известно, что прием эстрогензамещающих препаратов купирует приступы стенокардии у таких женщин в течение 40 минут.

В настоящее время различают 3 механизма действия эстрогенов: 1) влияние на липидный обмен; 2) непосредственное влияние на сосудистую стенку и активность эндогенных вазоактивных веществ; 3) опосредованные сосудистые эффекты.

Липидный обмен. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что в условиях эстрогенной недостаточности резко понижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обладающих антиатерогенными свойствами и, наоборот, возрастает уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Таким образом, эстрогены обладают защитным действием в отношении сердечно-сосудистой системы, предупреждая атеросклеротические изменения в сосудах. Прием эстрогензамещающих препаратов женщинами в постменопаузе снижает у них уровень ЛПНП и повышает уровень ЛПВП. Механизмы, лежащие в основе антиатеросклеротического действия эстрогенов, связаны со стимуляцией образования рецепторов к липопротеинам низкой плотности и, следовательно, с ускорением их распада.

Сосудистые эффекты. В настоящее время доказано позитивное влияние эстрогенов на гемодинамику в различных сосудистых областях, в том числе в мозге, сердце и периферических сосудах.

Терапия эстрогензамещающими препаратами женщин в постменопаузе способствует нормализации мозгового кровотока: снижается сопротивление внутренней сонной и средних мозговых артерий. Хорошо известно, что мозговые инсульты в силу анатомо-физиологических особенностей чаще всего локализуются в бассейне средних мозговых артерий. В настоящее время доказано, что скорость кровотока и сопротивление в средней мозговой артерии коррелируют с уровнем эстрогенов в плазме крови.

В последнее время также доказано двойное влияние эстрогенов на кардиогемодинамику.

Имеются данные о наличии у женщин в постменопаузе рецепторов эстрогенов в коронарных артериях. Введение этим женщинам эстрадиола валерата, то есть натурального эстрогена, повышает сердечный выброс, скорость артериального кровотока, понижает сосудистое сопротивление, но не изменяет систолическое и диастолическое давление. Увеличивается эластичность артерий, повышается периферический кровоток. У женщин в постменопаузе с ишемической болезнью сердца острый сублингвальный прием эстрадиола валерата достоверно уменьшает ишемию миокарда и толерантность к физической нагрузке.

Большой интерес представляют и более тонкие, на молекулярном уровне, механизмы сердечно-сосудистых эффектов эстрогенов, в частности физиологические и биохимические механизмы регуляции сосудистого тонуса. Эстрогены вызывают увеличение кальцийзависимой синтазы оксида азота в клетках эндотелия. Известно, что оксид азота, наряду с влиянием на тонус сосудистой мускулатуры, замедляет развитие атеромы за счет торможения пролиферации гладкомышечных клеток и одновременно за счет стимуляции образования эндотелиальных клеток. Эстрогены являются также активными антиоксидантами в отношении липидов, окислительные формы которых ингибируют оксид азота. Таким образом, эстрогены оказывают антиатерогенный эффект не только за счет влияния на липидный обмен, снижая уровень липопротеинов низкой плотности, но и защищая гладкую мускулатуру сосудов за счет повышенного образования оксида азота. Доказано и наличие у эстрогенов свойств антагонистов кальция. Эстрогены снижают уровень внутриклеточного и каналового кальция и тем самым предупреждают сокращение эпикардальных коронарных артерий.

Поздние обменные нарушения климактерического периода — остеопороз (ОП). Различают первичный и вторичный ОП. Первичный, или инволюционный (в некоторых изданиях встречается термин “старческий, или сенильный”, ОП), — это системное поражение скелета у лиц пожилого возраста. Вторичный ОП возникает у лиц с такими заболеваниями, как гиперпаратиреоз, гипогонадизм, или у лиц, длительно принимающих кортикостероиды, гепарин и барбитураты. Постменопаузальный ОП является одной из наиболее распространенных форм первичного системного ОП и характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костей с последующим повышением ломкости и риска развития переломов. Диагностируется он примерно у 30% женщин после 60 лет и у 50—70% — после 70 лет. Впервые взаимосвязь между эстрогенной недостаточностью и потерей костной массы была выявлена Фуллером Албриггом в 1941 г. и позднее убедительно доказана проф. Айткеном. При этом процессе

в случае отсутствия профилактических мероприятий ежегодно теряется до 2% кортикальной кости и до 5% трабекулярной. Достаточной выраженности процесс достигает, как правило, через 5—10 лет после наступления менопаузы, то есть в возрасте 55—65 лет, когда потеря костной массы достигает 25—30%.

Клинически ОП проявляется в виде болей в грудном и поясничном отделах позвоночника, руках, ногах, суставах. Обычно пациенты жалуются на мозжащие боли в руках, ногах, позвоночнике. В клинике нервных болезней постменопаузальный ОП диагностируется как гормональная спондилодистрофия. Характерный признак постменопаузального ОП — деформация верхнегрудного отдела позвоночника в виде так называемого “горба вдовы”. В постменопаузе резко увеличивается частота наиболее грозного осложнения ОП — переломов костей. Чаще всего встречаются микропереломы тел грудных и поясничных позвонков, переломы дистальных отделов костей предплечья и шейки бедра. По статистике, каждая третья женщина после 65 лет имеет остеопоретический перелом. Перелом шейки бедра в этом возрасте означает практически 100% инвалидизацию, 30% из них умирают от различных осложнений, наиболее частой причиной которых является эмболия легочной артерии.

Каков же механизм развития постменопаузального остеопороза?

Нормальная костная ткань в течение всей жизни непрерывно обновляется. Происходят резорбция старой кости остеокластами и последующее образование новой кости остеобластами. Эти два процесса тесно взаимосвязаны и ответственны за обновление скелета. При нормальных физиологических условиях костное remodelирование протекает в высокорегулируемых циклах, в так называемых костно-remodelирующих единицах. Костная ткань состоит из миллионов костно-remodelирующих единиц. Они функционируют следующим образом. На первом этапе происходит активация остеокластов, которые образуются из гигантских мультядерных клеток костного мозга. Эта фаза называется костной резорбцией и длится 12 дней. Остеокласты последовательно разрушают костную ткань за счет процессов окисления и протеолиза, проникая вглубь кости до 37 микрон. Постепенно процесс резорбции замедляется, и наступает промежуточная (ассоциированная) фаза отмены, которая длится 27 дней. В этом периоде остеокласты покидают резорбционный участок, и одновременно возрастает активность остеобластов, которые заполняют данный участок. Начинается фаза remodelирования, или костного образования, которая длится 94 дня. В это время остеобласты, произошедшие из мезенхимальных клеток костного мозга, активно утилизируют кальций, фосфаты, протеин и формируют остеоид, который затем минерали-

зуется в новую порцию костной ткани. Когда процесс заканчивается, костно-remodelирующая единица как бы замирает, а процесс костного оборота продолжается в другой единице. Общая продолжительность процесса — около 4 месяцев. Отклонение баланса костного remodelирования в сторону резорбции является отличительной чертой постменопаузального ОП. При нем нарушается преемственность в цепочке резорбция — remodelирование на уровне промежуточной, или ассоциированной, фазы. Резорбция сохраняется, а костное remodelирование значительно снижается.

Дефицит эстрогенов приводит также к нарушению физиологического баланса между остеокластами и остеобластами. По современным представлениям, остеокласты и остеобласты содержат высокоспецифические рецепторы эстрогенов и являются таким образом для них клетками-мишенями. Эстрогены оказывают прямое и быстрое, в течение нескольких часов, действие на остеокласты, снижая их активность, в том числе выработку лизосомальных ферментов. Влияние эстрогенов на остеобласты носит не прямой, а опосредованный характер. В первой фазе костного remodelирования остеобластами вырабатывается остеокластстимулирующий фактор, представленный цитокинами. Они стимулируют образование остеокластов в костном мозге. Эстрогены ингибируют активность цитокинов и таким образом уменьшают количество остеокластов.

Наряду с дефицитом эстрогенов, патогенез постменопаузального ОП включает в себя и другие звенья, не связанные напрямую с женскими половыми гормонами. Речь идет об изменениях в функционировании трех гормональных систем организма, в центре которых находятся витамин D, паратиреоидный гормон и кальцитонин, принимающие участие в процессах регуляции remodelирования костной ткани и обмене ее главных минеральных компонентов — кальция и фосфора.

Витамин D, который в настоящее время рассматривают как стероидный гормон, принимает участие во всасывании кальция в желудочно-кишечном тракте. Этот витамин участвует в регуляции “вымывания” кальция из костей, способствуя его реабсорбции в почках, предупреждает его избыточное выведение с мочой, что позволяет поддерживать необходимую концентрацию элемента в плазме крови. Витамин D в небольшом объеме поступает в организм с пищей. В основном же он образуется в коже из дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолетового облучения. С возрастом способность кожи к его образованию снижается (в возрасте 70 лет — наполовину), что, в свою очередь, способствует потере кальция организмом. Биологически активной формой витамина D является дигидроксид витамина D, или кальцитриол, образование которого в почках стимулируется паратгормоном. Последний повышает количество и активность остеоклас-

тов, которые осуществляют выведение кальция и фосфора из костей в кровь, регулирует их транспорт из крови в мочу в почках. Именно этому гормону принадлежит доминирующая роль в поддержании стабильного уровня кальция в плазме крови.

Еще одним гормональным регулятором обмена кальция в организме является кальцитонин, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы. Этот гормон ингибирует активность остеокластов и ускоряет абсорбцию кальция костями.

Таким образом, процессы ремоделирования костной ткани, включая ее минерализацию, находятся под тонким и многократно дублируемым контролем ряда гормональных систем организма. Возрастное снижение, а в последующем и полное прекращение выработки эстрогенов, приводят к нарушению функционального баланса между отдельными гормональными системами организма, прежде всего за счет изменения уровня кальция в плазме крови, активности остеокластов, что обуславливает превалирование процессов резорбции над процессами костеобразования и развитие постменопаузального остеопороза.

Перечисленные выше климактерические расстройства возникают в постменопаузе на фоне дефицита половых гормонов, поэтому женщинам в этом возрасте показана гормональное возмещение препаратами, содержащими эстрогены и гестагены, как с профилактической, так и с лечебной целью. Вид фармакотерапии, в основе которого лежит принцип возмещения недостатка гормонов в условиях снижения или прекращения их выработки в организме (в данном случае эстрогенов), получил название заместительной гормонотерапии (ЗГТ) и стал одним из наиболее популярных и эффективных средств в лечении климактерических расстройств. Гормонотерапия в постменопаузе не преследует цель восстановления физиологической функции репродуктивной сферы. Основное ее назначение — профилактика и лечение климактерических расстройств.

Современная ЗГТ берет начало с 30-х годов нашего столетия, когда специалистами германской фармацевтической фирмы "Шеринг" был выделен главный женский половой гормон — эстрадиол. В настоящее время накоплен большой опыт использования ЗГТ, позволивший определить основные принципы ее применения. Во-первых, в препаратах ЗГТ используются только природные эстрогены, так как они переносятся лучше, чем синтетические, и редко дают побочные эффекты. К ним относятся эстрадиол, эстриол, эстрон. Второй принцип ЗГТ — использование в комплексе с эстрогенами других женских половых гормонов — природных или синтетических прогестагенов. Включенные гестагенного компонента в ЗГТ диктуются особенностями реакции организма женщины на введение эстрогенов. При дли-

тельном непрерывном приеме эстрогенов наступает гиперплазия эндометрия. Эта характерная реакция эндометрия становится побочным эффектом, который в ряде случаев, несмотря на низкие дозы эстрогенов, может привести к развитию новообразования эндометрия. Прогестагены вызывают циклическую секреторную трансформацию эндометрия и обеспечивают его полное отторжение, устраняя этот потенциальный побочный эффект эстрогенов. Такие препараты называют комбинированными.

Существуют два основных пути введения препаратов ЗГТ: оральный и парентеральный. В клинической практике наиболее распространенным является оральный прием препаратов ЗГТ. К препаратам, содержащим только эстрогеновый компонент, относятся эстриол, овестин, прогинова. К примеру, в каждой таблетке прогиновы содержится по 2 мг натурального эстрогена — эстрадиола валерата. Ввиду отсутствия в прогинове гестагенного компонента и возможной (при длительном приеме) гиперплазии эндометрия этот препарат рекомендуется женщинам с экстирпированной маткой.

Наиболее популярны в настоящее время комбинированные препараты ЗГТ — цикло-прогинова, климен, климонорм, в которых наряду с эстрогенами содержатся и прогестагены, вызывающие циклическое отторжение эндометрия. Особого внимания заслуживает препарат климен. Помимо того, что климен быстро купирует различные проявления климактерических расстройств, он обладает и наиболее выраженным антиатерогенным действием, а за счет своего прогестагенного компонента дигитерона ацетата быстро устраняет признаки гиперандрогении, которые наблюдаются у многих женщин в постменопаузе. Прием препаратов ЗГТ в профилактических целях (в перименопаузе) начинают с 5-го дня менструального цикла, ежедневно в течение 21 дня. В постменопаузе таблетки начинают принимать в любой день (менструальный цикл отсутствует), далее ежедневно в течение 21 дня, затем делают 7-дневный перерыв, во время которого наблюдается менструальноподобная реакция.

К парентеральным препаратам ЗГТ относится гинодиан-депо — это препарат пролонгированного действия. Гинодиан-депо назначают внутримышечно один раз в 4—6 недель, при этом менструальноподобные реакции отсутствуют (рекомендован женщинам в постменопаузе).

Длительность применения препаратов ЗГТ — 5—10 лет.

Противопоказания: беременность, тяжелые нарушения функций почек и печени, опухоли печени, яичников, матки и молочных желез, тромбозы, тяжелые формы сахарного диабета с сосудистыми осложнениями.

Применение препаратов ЗГТ устраняет не только такие симптомы климактерических расстройств, как психоэмоциональные, вегетососудистые, урогенитальные, но и снижает

частоту инфарктов миокарда на 50%, а летальность от инфаркта миокарда — на 90%. Установлено, что у женщин, принимавших ЗГГ в течение 5 лет начиная с менопаузы, переломы костей предплечья и шейки бедра достоверно наблюдаются на 50% реже. Для лечения постменопаузального остеопороза используют и другие антирезорбтивные средства, содержащие активный метаболит витамина D₃ (альфа-D₃, вигантол, уван-альфа и др.), кальцитонин (миакальцик), бифосфонаты (этиндронат, клондронат, алендронат и др.).

Таким образом, на современном этапе применение препаратов эстрогензамещающей гормонотерапии в сочетании при необходимости с другими препаратами является наиболее эффективным и основным методом профилактики и лечения климактерических расстройств.

Поступила 24.01.97.

УДК 616.857—085

О.Л.Колосова, В.Б.Осипова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИГРЕНИ

Московская государственная медицинская академия

Мигрень является одним из наиболее распространенных заболеваний среди различных форм головной боли. Их частота достигает 38%. В патофизиологии мигренозных цефалгий участвуют несколько основных блоков: церебральный, взаимодействие определенных нейротрансмиттерных систем, состояние тригеминальной и сосудистой систем. Функционирование этих звеньев различно в межприступном периоде (МПП) и в периоде мигренозной атаки. В МПП наблюдается избыточная активизация мозговых систем. Этот факт подтверждается результатами изучения контингентного негативного отклонения (КНО). КНО отражает функционирование интегративных систем мозга (таких его функций, как мотивации, направленное внимание, вероятностный прогноз и т.п.).

В МПП у больных мигренью без ауры обнаружены повышение амплитуды ранних и поздних компонентов КНО, замедленное угасание ориентировочной реакции, что свидетельствует о повышенной возбудимости мозга. Кроме того, по данным слуховых стволовых вызванных потенциалов, отмечается гипервозбудимость стволовых структур. Необходимо отметить и наличие достаточно выраженной поведенческой активации. Известно, что лица, страдающие мигренью, как правило, имеют высокий уровень притязаний: это активные, амбициозные, честолюбивые, часто творческие люди. Повышенная мозговая активация, возможно, обусловлена наличием у больных мигренью снижения митохондриального энергетического резерва.

При исследовании биологически активных веществ в безболевого периоде выявлено повышенное содержание норадреналина и снижение количества серотонина в крови. Есть основание полагать, что у больных мигренью

имеется генетически обусловленный дефект обмена серотонина, в основе которого могут лежать многие факторы, в том числе нарушения метаболизма тромбоцитов, дефицит фермента, разрушающего тирамин в желудочно-кишечном тракте (что подтверждается наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта у значительного числа лиц, страдающих мигренью). На уровне сосудов в безболевого периоде выявлено повышение чувствительности серотониновых и норадреналиновых рецепторов сосудистой стенки. Существенное значение состояния тригеминальной системы обусловлено тем, что она является основным иннервационным аппаратом сосудистой системы мозга и его оболочек, именно через эту систему осуществляется в основном болевая афферентация. Однако в настоящее время нет достаточных данных о степени активности тригеминальной системы в МПП. По мнению ряда исследователей, наблюдается некоторое повышение ее активности, которое как бы ингибируется избыточной возбудимостью вышележащих мозговых структур.

В периоде приступа в функционировании названных патогенетических звеньев происходят существенные изменения. В головном мозге уменьшается повышенная возбудимость (нормализуется амплитуда КНО), снижается активность антиноцицептивных систем (падает уровень энкефалинов), изменяется содержание магния, фосфора, кальция, лактата. В процесс включается тригеминальная система, которая становится гипервозбудимой, а в ядрах тройничного нерва накапливается C-fos-протеин — патологическая матрица памяти реактивности нейрона. Активация периваскулярных тригеминальных нервных окончаний сопровождается выделением активных болевых нейропептидов-вазодилаторов: пептида,