

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ГОУ ВПО «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ МИНЗДРАВА РОССИИ»

**«БОЛЕЗНИ ЭСТРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА»
В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*Методические рекомендации
для врачей-интернов и слушателей факультета
усовершенствования врачей*

Пермь 2004

Составитель: Н.Л.Старикова – доцент кафедры неврологии с курсом
нейрореабилитологии ФУВ ПГМА

УДК 616.8-02:[618.17:616.43]/.45
ББК 57.15

«Болезни эстрогенного дефицита» в неврологической практике: Метод.
рекомендации/Сост. Н.Л.Старикова. ГОУ ВПО «Перм.гос.мед.академия
Минздрава России». Пермь, 2004.-17с.

Изложены вопросы классификации, диагностики и лечения
патологических состояний, сопровождающих гормональные нарушения у
женщин – предменструального и климактерического синдрома, а также
катамениальной мигрени.

Библиогр.: 12 назв.

Рецензент: Т.В.Байдина, кандидат медицинских наук, доцент
Печатается по решению центрального координационного
методического совета
Пермской государственной медицинской академии

©Пермская государственная медицинская академия, 2004

Естественные циклические и нециклические колебания гормонального фона, характерные для женского организма, определяют особенности течения многих заболеваний у женщин. Это касается и заболеваний нервной системы. В частности, некоторые виды нарушений мозгового кровообращения (венозная церебральная окклюзия при беременности, гиперкоагуляция при приеме контрацептивов) встречаются исключительно у женщин. При эпилепсии паттерн судорожных приступов у женщин может меняться в период менархе, менопаузы, в зависимости от фазы менструального цикла, а также при беременности. Среди нейроонкологических заболеваний менингиомы и аденомы гипофиза преобладают у женщин, в отличие от других церебральных опухолей, которые в 1,5-2 раза чаще встречаются у мужчин. Известно влияние гормональных изменений у женщин на клиническое течение рассеянного склероза. Доказано, что болезнь Альцгеймера развивается почти в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Женщины закономерно преобладают и среди пациентов с первичными головными болями. При этом если соотношение женщин и мужчин среди больных мигренью составляет 3:2 или 4:2, то хроническая пароксизмальная гемикрания развивается почти исключительно у женщин.

Особое место среди головных болей у женщин занимает **менструальная (катамениальная) мигрень**, при которой приступы головной боли строго приурочены к менструации. Частота катамениальной мигрени составляет 8-14%. При этом наряду с «чистой» менструальной мигренью выделяют «менструально зависимую» мигрень (24-56%), при которой приступы головной боли развиваются и в связи, и вне связи с менструальным циклом. У различных видов мигрени связь с циклом выражена в разной степени. Так, доказана менструальная зависимость для мигрени без ауры. При этом менструальная мигрень без ауры чаще встречается у женщин с дебютом мигрени в период менархе. Считается, что мигрень с аурой не обнаруживает связи с менструальным циклом. Для катамениальной мигрени характерны более тяжелые и длительные приступы, резистентные к обычной abortивной и профилактической терапии. Патогенез заболевания остается неясным. Предполагается зависимость мигренозных атак от падения уровней эстрогенов во второй фазе менструального цикла, а также от снижения порога болевой чувствительности в этот период. Отмечена связь катамениальной мигрени с дисменореей и метрорагиями; при этом восстановление менструальной функции ведет к редуцированию мигренозных атак. Терапия приступа катамениальной мигрени принципиально не отличается от принятой терапии мигренозного пароксизма вообще и включает назначение неспецифических противовоспалительных препаратов, триптанов и производных эрготамина.

Профилактическое лечение менструальной мигрени имеет особенности, связанные с гормональной зависимостью заболевания.

Вместе с тем, наряду с заболеваниями, развивающимися у лиц обоих полов, но обнаруживающими клинические особенности при развитии их у женщин, в практике невролога встречается ряд состояний, характерных исключительно для пациентов-женщин. К ним относятся предменструальный и климактерический синдромы.

Предменструальный синдром (ПМС), описанный как самостоятельный симптомокомплекс Dalton в 1953г., характеризуется появлением во второй половине менструального цикла разнообразных расстройств нервно-психического, вегетативно-сосудистого и обменно-эндокринного характера. ПМС свойственна цикличность течения с развитием симптоматики в лютеиновой (второй) фазе менструального цикла. Возникнув за 2-14 дней до менструации, признаки ПМС сохраняются в среднем 7-14 суток и исчезают или резко уменьшаются с началом кровотечения. Различные проявления этого синдрома встречаются у 21-54% здоровых женщин (Abraham, 1983). Среди наиболее часто встречающихся симптомов ПМС описаны:

- напряжение, отек и боли в молочных железах;
- головные боли, головокружение;
- прибавка веса;
- дискомфорт в животе: вздутие, понос, боли, задержка стула;
- жажда;
- тошнота, рвота;
- изменение аппетита: тяга к спиртному, острым блюдам, сладкому;
- боли во всем теле или конечностях, спине, суставах, пояснице;
- гиперестезия в различных частях тела;
- возбуждение;
- сонливость;
- бессонница;
- депрессия;
- усталость.

В зависимости от количества симптомов, длительности и интенсивности их проявления ПМС принято делить на две *формы- легкую и тяжелую*. Легкая форма характеризуется появлением 3-4 симптомов ПМС за 2-10 дней до менструации при значительной выраженности одного или двух признаков. Тяжелой форме свойственно появление 5-12 симптомов за 3-14 дней до менструации, причем 2-5 признаков заболевания (или все они) резко выражены (Шардин С.А., 1990). Кроме того, выделяют *компенсированную* форму ПМС, когда симптоматика развивается только во второй фазе

менструального цикла, и *декомпенсированную* форму, когда картина болезни сохраняется на протяжении всего цикла, становясь более тяжелой во второй его половине.

Этиология и патогенез ПМС до настоящего времени остаются окончательно не выясненными. Предлагались теории гормонального дисбаланса, теории дисбаланса ритмов серотонина и ГАМК в головном мозге, теория нарушений обмена простагландинов (в частности, простагландинов Е2 и И2). Среди факторов, способствующих развитию ПМС, указывают стрессы, аборт, патологические роды, хронические воспалительные гинекологические заболевания, респираторные инфекции и т.д. Синдром чаще диагностируется у женщин, проживающих в городах, чем у живущих в сельской местности. При этом у горожанок, занятых интеллектуальным трудом, он обнаруживается чаще, чем у лиц физического труда.

Обследование, назначаемое при ПМС:

- определение содержания эстрогенов, прогестерона, пролактина в I и II фазах цикла;
- рентгенография черепа и турецкого седла;
- ЭЭГ;
- исследование глазного дна и полей зрения;
- КТ, МРТ.

Лечение предменструального синдрома:

1. Воздействие на нервную систему.

- психотерапия

В зависимости от тяжести заболевания в меж- или предменструальный период назначаются:

- седативные травы,
- транквилизаторы,
- антидепрессанты,
- нейролептики (френолон по 1/2-1 таблетке 2 раза в день),
- сосудистые и метаболические препараты,
- физиотерапия (в межменструальном периоде): центральная электроанальгезия, анодическая гальванизация головы, гальванический воротник).

2. Регуляция водно-солевого обмена:

- диета с ограничением соли,
- диуретики (предпочтительно верошпирон) через 1-2 дня с 10-12 дня цикла до менструации.

3. Витаминотерапия:

- витамин Е 50-100 мг/день – 2 мес., витамин А, В1, В6,

-комплексные витаминные препараты.

4. Парлодел (специфический антагонист дофаминовых рецепторов, снижает уровень пролактина): 1,25-2,5мг в день во II фазу цикла (под контролем уровня пролактина).
5. Ингибиторы синтеза простагландинов: индометацин, напроксен, аспирин в таб. или свечах 2-3 раза в день в течение 4-6 менструальных циклов, за 3-6 дней до менструации.
6. Антигистаминные препараты- при аллергическом компоненте в ПМС, кожном зуде: супрастин, кларитин, перитол с 10-12 дня цикла до начала менструации.
7. Гормональная терапия: назначается гинекологом в зависимости от характера цикла, определяемого по данным радиоиммунологического анализа и тестов функциональной диагностики.

Завершение детородного периода в жизни женщины обычно наблюдается в возрасте между 45 и 55 годами. В это время постепенно снижается, а затем и прекращается выработка эстрогенов в яичниках. ВОЗ предложено деление этого процесса на следующие фазы:

Пременопауза - это период от 40 лет до появления первых нерегулярных менструальных циклов, то есть первых признаков эстрогенной недостаточности.

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

Менопауза - возраст, в котором происходит последняя самостоятельная менструация.

Постменопауза - начинается через 12 месяцев после последней менструации.

Климактерический синдром - это симптомокомплекс, осложняющий естественное течение периода угасания функции яичников и характеризующийся нервно-психическими, вазомоторными и обменно-эндокринными нарушениями, возникающими на фоне возрастных изменений в организме.

Дефицит женских половых гормонов в менопаузе вызывает многочисленные метаболические расстройства: атерогенные изменения липидного спектра крови, снижение толерантности к углеводам, развитие инсулинорезистентности и ожирения, гиперурикемию, нарушение обмена кальция и фосфора. Клинически постменопаузальный симптомокомплекс проявляется ишемической болезнью сердца, церебральными сосудистыми нарушениями, артериальной гипертензией, инсулиннезависимым сахарным диабетом, остеопорозом, психологическими и вегетативными расстройствами.

Специфических факторов риска климактерического синдрома нет, если не считать так называемый посткастрационный климактерический синдром, который развивается почти у 100% женщин после овариоэктомии, лучевой или химической кастрации. Однако если у женщины в фертильном возрасте (то есть до наступления менопаузы) имелся предменструальный синдром, то течение климактерического синдрома утяжеляется в среднем на 15% (Хафизов Р.Т., 1997). Интересно влияние социального статуса: климактерический синдром у рабочих диагностируется почти в 2 раза чаще, чем у служащих.

Различают ранние, так называемые средневременные и поздние проявления климактерия.

К поздним проявлениям относятся постменопаузальный остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы, развитие которых связывают со снижением уровня эндогенных эстрогенов, играющих защитную роль по отношению к сердечно-сосудистой и костной системам.

Средневременные проявления, определяющиеся через 2-3 года после менопаузы, составляют урогенитальный синдром, а также изменения кожи и её придатков. Урогенитальный синдром характеризуется частым болезненным и непроизвольным мочеиспусканием. Обследование выявляет атонию мочевого пузыря, детрузорно-сфинктерное расслабление, обусловленные дефицитом эстрогенов. В большинстве случаев женщины не предъявляют жалоб на эти расстройства; к терапевтам или урологам обращаются лишь около 3 %.

Ранние проявления климактерия, наиболее часто встречающиеся в практике невролога, представлены вегетативно-сосудистыми и психоэмоциональными симптомами, которые наблюдаются у 60% женщин.

Вегетативно-сосудистые симптомы климактерического синдрома:

- приливы жара,
- повышенная потливость,
- головная боль,
- изменения артериального давления,
- тахикардия.

При осмотре обнаруживается внезапное покраснение лица, шеи и верхней части туловища, тахикардия, повышение кожной температуры.

У 37% женщин вегетативные симптомы возникают в перименопаузе, у 40% совпадают с менопаузой, у 21% развиваются через 1-1,5 года после наступления менопаузы и у 2% - спустя 3-5 лет.

Психоэмоциональные симптомы климактерического синдрома:

- раздражительность (80%),
- сонливость или бессонница (82%),
- депрессия (78%),
- астения (84%),
- головная боль (84%).

Астенизация и депрессия, сопровождающиеся снижением физической активности, а нередко и повышенным аппетитом (у 69%), способствуют развитию ожирения.

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, более 20 приливов в день - тяжелая. Гормональная характеристика «приливов жара» состоит в повышении уровней ЛГ, ТТГ и АКТГ (нарушение центральных механизмов регуляции) с последующим влиянием на центры терморегуляции гипоталамуса. Описаны 3 типа «приливов жара» с преобладанием тонуса симпатического, парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и дисфункцией обоих этих отделов.

У 13% женщин с затяжным климактерическим синдромом обнаруживается гиперпролактинемия.

По форме климактерический синдром может быть типичным (неосложненным, возникающим у практически здоровых женщин), осложненным и атипичным (Потемкин В., 1999). При осложненной форме особенности симптоматики определяются сочетанием климактерического синдрома с гипертонической болезнью или гипоталамическими нарушениями. В отличие от осложненной атипичная форма сочетается с заболеваниями и состояниями, склонными к приступообразному течению. Частота атипичной формы составляет около 13%, из них у 59% пациенток климактерический синдром протекает с симпато-адреналовыми кризами

(Кириченко А.А., 2001). Клиника климактерического синдрома может характеризоваться появлением крапивницы, отеков на лице, вазомоторного ринита, непереносимостью лекарственных препаратов и пищевых продуктов, т.е. симптомами, свидетельствующими об изменении иммунологической реактивности с наступлением менопаузы. Могут наблюдаться приступы бронхиальной астмы, не поддающиеся традиционной терапии. Выделена особая форма климактерического синдрома, характеризующаяся кризами, возникающими только в определенные дни месяца, циклически. Кризы повторяются в менопаузе и в первые 3 года постменопаузы. Эту форму климактерического синдрома рассматривают как трансформированный ПМС (Сметник В.П., Комарова Ю.А., 1977).

Лечение климактерического синдрома:

1. Рациональный гигиенический режим; информирование пациентки о возрастных изменениях в организме; ЛФК, ходьба, общий массаж. Борьба с гиподинамией и двигательная активность (стимуляция остеогенеза).
2. Рациональное питание (фрукты, овощи, жиры растительного происхождения, молочные и морские продукты; ограничение углеводов).
3. Витаминотерапия:
витамин А: антигонадотропное, антигистаминное действие, способен ускорять внутриклеточные окислительные процессы. Показан пациенткам с гиперпластическими доброкачественными процессами органов-мишеней репродуктивной системы- миомой матки, эндометриозом, мастопатией.
Рекомендуемые дозировки: по 5-10 капель на черный хлеб 2-3 раза в день в течение 2-3 недель с перерывом 10 дней. В капсулах: по 3000 ед 2-3 раза в день – 3-6 курсов;
витамин Е: усиливает действие эстрогенов и прогестерона на организм женщины, активирует лютеинизирующую и подавляет фолликулостимулирующую функцию гипофиза, обладает гипотензивным эффектом, способствует нормализации гемодинамики
100-200 мг ежедневно 15-20 дней;
витамин С: нормализует липидный обмен, биосинтез стероидных гормонов в яичниках и коре надпочечников. Рекомендуемая доза - 600-800 мг в день.
4. Физиотерапия (преимущественно аэро-, гелио- и гидротерапия):
-гидротерапия (обливания, души, ванны),
-бром-электрофорез на воротниковую зону,

- центральная электроанальгезия.
- 5. Рефлексотерапия.
- 6. Медикаментозная терапия (воздействие на ЦНС и ВНС):
 - транквилизаторы,
 - антидепрессанты,
 - нейролептики,
 - при атипичном КС (трансформированном из ПМС, с кризами преимущественно симпато-адреналовыми, в том числе на фоне гиперпролактинемии- парлодел 2,5 мг ежедневно в течение 3 недель.
- 7. Заместительная гормональная терапия.

Заместительная гормональная терапия

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) имеет сравнительно небольшую историю. Она получила широкое распространение за последние 15-20 лет. Тем не менее среди женщин в высокоразвитых странах с высоким уровнем медицинской помощи и социальной защиты населения, а также высокой медицинской культурой самого населения частота использования ЗГТ составляет 20-25%.

Задача ЗГТ: устранение ранних и поздних осложнений, связанных с выпадением функции яичников.

Варианты ЗГТ:

1. Кратковременная, направлена на профилактику ранних симптомов недостаточности яичников (приливы, психоэмоциональные нарушения, урогенитальный синдром и т.д.). Длительность- 3-6 мес. Лечение можно повторять.
2. Длительная (многолетняя), направлена на профилактику изменений кожи, скелета (остеопороз), сердечно-сосудистых нарушений и болезни Альцгеймера. Среди женщин, принимающих ЗГТ, риск развития деменции ниже на 29%. Отмечено достоверное повышение минеральной плотности костной ткани через 12 месяцев лечения препаратами ЗГТ. Терапия эстрогенами признана безусловно эффективной в отношении урежения переломов костей скелета любой локализации.

Препараты ЗГТ. Главный компонент этих препаратов - эстрогены. Гестагены добавляются лишь для контроля за состоянием эндометрия и предупреждения его гиперплазии.

Используют 4 группы эстрогенов:

1. Синтетические эстрогены: диэтилстильбестрол, этинилэстрадиол (являются компонентами оральных контрацептивов).
2. Аналоги натуральных эстрадиола, эстрона, эстриола. Выпускаются в микронизированной или конъюгированной формах (так как молекулы

натурального эстрадиола плохо всасываются в желудке). Микронизированный 17 β -эстрадиол входит в состав препаратов: фемостон, эстрофен, клиогест, трисеквенс.

3. Эфиры эстрогенов: эстрон-сульфат, эстриол-сукцинат, эстрадиол-валерат. Используются в препаратах: климонорм, прогинова, циклопрогинова, климен, дивина.
4. Конъюгированные эстрогены- смесь эстрогенов и их эфиров (из мочи жеребых кобыл). Препараты: премарин, гормолекс.

Парентеральное назначение эстрогенов:

Трансдермально (накожные пластыри и гели)

Пластырь Климара: содержит 3,9 мг эстрадиола; высвобождает 50 мкг/сут; длительность ношения- 7-7,5 сут. Показан пациенткам с удаленной маткой (при наличии матки нужно добавлять прогестагены).

Второй компонент ЗГТ-гестагены.

Доза гестагенов должна быть минимальной достаточной для секреторной трансформации эндометрия, поскольку они обладают неблагоприятным действием на липидный и углеводный обмен.

Кроме того, выделяют гестагены с низкой, средней и высокой андрогенной активностью.

Дидрогестерон (дюфастон) – используется в препарате фемостон. Не обладает андрогенным и метаболическим действием.

Норэтистерон ацетат (обладает андрогенным действием). Эффективен при остеопорозе.

Тиболон (ливиал). Близок по структуре к предыдущему. Считается наиболее эффективным в лечении и профилактике остеопороза.

Ципротерон-ацетат: обладает антиандрогенным действием. Входит в состав препаратов: андрокур, диане-35, климен.

Лечение урогенитальных расстройств:

Эстриол (овестин) может назначаться пожизненно с коррекцией формы назначения и дозы. Пациенткам в возрасте до 65 лет- 3-6 мг в сут (в 1 таблетке - 2 мг) однократно до купирования острых симптомов, с последующим переходом на поддерживающую дозу 2 мг в сутки. Пациенткам в возрасте старше 65 лет- доза уменьшается вдвое, а также можно использовать препарат в виде свечей и крема.

Противопоказания для гормональной терапии

- маточные кровотечения неясного генеза,
- опухоли матки, яичников, молочных желез,
- острый тромбоз, склонность к тромбозам,
- почечная и печеночная недостаточность,
- тяжелые формы сахарного диабета.

Как альтернатива классической ЗГТ применяются препараты – селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (**СМЭР**). В настоящее время из этой группы препаратов в клинической практике используются тамоксифен и ралоксифен. СМЭР считаются особенно эффективными в отношении поздних проявлений климактерического синдрома – постменопаузального остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечено положительное влияние СМЭР на костную ткань (прирост минеральной плотности костной ткани, снижение риска переломов у женщин с остеопорозом) и на уровень липидов сыворотки крови (снижение уровня общего холестерина и липопротеинов сыворотки крови).

Вопросы назначения заместительной гормональной терапии и терапии СМЭР должны решаться совместно неврологом и гинекологом.

Список рекомендуемой литературы:

1. Возрастная патология репродуктивной системы женщины. /Вихляева Е.М., Богданова Е.А., Кондриков Н.И. и др. //Акушерство и гинекология. 1994. № 4. С.41-50.
2. Кириченко А.А. «Болезни эстрогенного дефицита» в практике терапевта//Российские медицинские вести. 2001. №1. С.52-58.
3. Козаченко В.П. Гинекологическая эндокринология. М., 1991.
4. Маличенко С.Б. Принципы диагностики, профилактики и фармакотерапии постменопаузального симптомокомплекса //Клиническая геронтология, 1999. № 1. С.60-70.
5. Потемкин В. Климакс и климактерический синдром//Врач. 1999. №1. С.15-19.
6. Руководство по эндокринной гинекологии. /Под ред. Е.М.Вихляевой. М., 1998.
7. Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Екатеринбург, 2000.
8. Сметник В.П., Карелина С.Н., Самойлова Т.Е. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов: альтернатива заместительной гормонотерапии //Акушерство и гинекология. 2001. 3. С.10-12.
9. Хафизов Р.Т. Климактерические расстройства у женщин//Неврологический вестник. 1997. Вып.3-4. С.98-103.
10. Шардин С.А. Предменструальный и климактерический синдромы в практике терапевта. Свердловск, 1990.
11. Шмидт Т.Е., Назинян А.Г. Неврологические заболевания у женщин (обзор иностранной литературы)//Неврологический журнал. 1998. №2. С.52-61.
12. Эстрогенная терапия применительно к женщинам, находящимся в постменопаузе. /Yaffe K., Samaya G., Liebenburg I., Grady D. //JAMA-Россия, 1999. №2, С.43-55.