

Н. А. Зайцев

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
МАТОЧНЫЕ
КРОВОТЕЧЕНИЯ

акusher-lll

П. А. Зайцев

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
МАТОЧНЫЕ
КРОВОТЕЧЕНИЯ

*2-е исправленное
и дополненное издание*

akusher-lib.ru

КИЕВ «ЗДОРОВ'Я» 1977

ПОНЯТИЕ «ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ». ТЕРМИНОЛОГИЯ. ПОДХОД К ДИАГНОЗУ. КЛИНИКА

Менструальный (половой) цикл представляет собой совокупность развивающихся в организме женщины изменений, направленных на периодическое обеспечение возможности наступления беременности. Наиболее выражены эти изменения в органах половой системы.

Нормальный половой цикл внешне проявляется регулярной и правильной менструацией. Способность к зачатию, вынашиванию и естественному рождению жизнеспособного ребенка — наиболее убедительные показатели функциональной полноценности половой системы женщины детородного возраста.

Под *дисфункциональными маточными кровотечениями* (ДМК) понимают кровотечения вследствие расстройств полового цикла, то есть маточные кровотечения, связанные с нарушениями тех процессов, которые в норме обуславливают появление менструаций.

ДМК — наиболее распространенный, но не единственный термин для определения кровотечений, зависящих от нарушений менструального цикла. В том же смысле употребляются понятия «патологические менструальные кровотечения», «дисфункции яичников», «геморрагическая метрпатия» и др. Некоторые из применяемых синонимов, например, «ювенильные», «пубертатные», «виргинальные», «климактерические» кровотечения и другие указывают на возраст больных.

Иногда можно встретить возражения против термина «дисфункциональные кровотечения». Некоторые считают, что так можно именовать только менструации — проявление нормальной функции половых желез, а патологические менструальные кровотечения лучше называть дисфункциональными.

Дисфункция обозначает нарушение функции, расстройство деятельности. В эндокринологии дисфункцией называют такое состояние, при котором железа продуцирует секрет, отличающийся от нормального по качественному своему составу.

Под *функциональными* подразумевают заболевания, проявляющиеся преимущественно нарушениями функции органа при кажущемся отсутствии в нем морфологических изменений, в отличие от *органических*, — сопровождающихся выраженными

изменениями в строении. Деление заболеваний на функциональные и органические весьма условно — нарушение деятельности неразрывно связано со структурными изменениями и обуславливает их. Точнее, проявления функции всегда детерминируются материальными преобразованиями, которые, однако, существующими методами исследования не всегда могут быть определены.

В гинекологии *функциональный* обычно значит связанный с циклом. Отсюда и употребление термина «функциональные кровотечения» как синонима ДМК.

В соответствии с приведенным определением ДМК, к дисфункциональным относят маточные кровотечения, возникшие как результат нарушения менструального цикла. Само же установление обусловленности кровотечения патологией менструального цикла связано с определенными трудностями: в настоящее время неизвестны признаки или тесты однозначно определяющие принадлежность кровотечения к категории дисфункциональных. Повторное возникновение кровотечения после задержки менструации или в определенные периоды цикла, характерная гормональная насыщенность организма и ее динамика, соответствующие данные морфологических исследований, стойкие положительные результаты гормональной терапии и др. являются симптомами, с известной вероятностью указывающими на зависимость кровотечения от нарушений менструального цикла. Однако маточные кровотечения, иногда клипически неотличимые от ДМК, могут наблюдаться и при различной морфологической патологии. Поэтому диагноз ДМК устанавливают обычно путем последовательного исключения возможных причин кровотечения органической природы — изменений, связанных с нарушенной эктопической или маточной беременностью, воспалительными процессами, доброкачественными или злокачественными новообразованиями и др.

Если у больной выявляются признаки нарушения менструального цикла, а обследованием не удастся обнаружить органических изменений, которыми можно было бы объяснить имеющееся кровотечение, то диагноз ДМК считается обоснованным.

Нарушения гормонального баланса, ведущие к ДМК, возникают, естественно, не только у женщин без каких-либо отклонений в генитальном статусе. Такие нарушения могут сочетаться с различной гинекологической патологией, проявляться на фоне других заболеваний,

быть их причиной или следствием. Поэтому диагноз ДМК всегда следует рассматривать как более или менее вероятный. Остановившись на диагнозе ДМК и назначая нужное лечение, нельзя упускать из виду, что последующее наблюдение, данные проводимых повторно дополнительных исследований и результаты терапии могут не только подтвердить, но и опровергнуть этот диагноз. Изучение клинических особенностей для уточнения характера патологии продолжается на всем протяжении дальнейшего наблюдения больной.

Сам факт прекращения маточного кровотечения после назначения гормональной терапии еще не является абсолютным доказательством принадлежности кровотечения к ДМК. Нередко временный гормональный гемостаз может быть получен и при кровотечениях, обусловленных другими причинами, в том числе и неопластическим ростом.

Кровотечение у больных фибромиомой, воспалительным процессом и др. не обязательно бывает вызвано выявленным морфологическим заболеванием. Несмотря на явную органическую патологию, оно может быть и следствием нарушения функции половых желез.

Клиническое наблюдение, результаты дополнительных, в частности гормональных, исследований и гистологическое изучение эндометрия позволяют иногда с достаточной степенью вероятности исключить связь кровотечения с имеющейся органической патологией и обосновать диагноз ДМК. Применение подходящих методов терапии ДМК у таких больных может быть целесообразным и давать положительный эффект.

У больных, длительно болеющих ДМК и упорно не поддающихся терапии, в конечном итоге нередко выявляется скрыто протекающая или же постепенно развившаяся вследствие длительных функциональных расстройств органическая патология. Иногда такая патология остается нераспознанной даже при длительном наблюдении больной, несмотря на повторные исследования соскобов и аспиратов, обнаруживаясь только при тщательном изучении удаленной матки.

Таким образом, ДМК можно определить и как кровотечения, не связанные непосредственно с наличием органической или системной патологии, а зависящие от нарушений полового цикла с соответствующими изменениями насыщенности организма больной половыми гормонами.

Динамика гормональной насыщенности, аналогичная наблюдаемой при ДМК и однозначно вызывающая появление маточного кровотечения, может быть преднамеренно или случайно воспроизведена введением препаратов половых гормонов извне при гормональной терапии или для контрацепции. Возникающие при этом

маточные кровотечения по своей гормональной обусловленности и морфологической основе аналогичны дисфункциональным.

ДМК, как и аменорея,— признак снижения функциональной активности системы полового цикла. Аменорея наступает в результате более тяжелых нарушений.

Кровотечения, обусловленные нарушениями цикла, возникают у женщин различного возраста. ДМК наблюдаются при половом созревании, в цветущем детородном возрасте и с наступлением естественного угасания функции половых желез. В отдельных случаях они наблюдаются и в другие периоды жизни женщины.

Непосредственные причины возникновения ДМК в различные возрастные периоды идентичны. Это — характерная динамика гормональной насыщенности организма, обуславливающая соответствующие изменения в функциональном слое эндометрия.

По отношению к циклу ДМК могут начинаться в разное или в одно и то же время. Иногда они протекают беспорядочно, без каких-либо признаков цикличности.

Кровотечение может появляться повторно в течение нескольких месяцев подряд или с перерывами. Началу ДМК часто предшествует задержка менструации различной продолжительности. Кровотечение бывает кратковременным или же длится в течение нескольких дней, недель и даже месяцев.

Количество теряемой крови варьирует от незначительных кровомазаний, практически не отражающихся на показателях крови больных, до обильных кровопотерь, ведущих к тяжелым анемиям. Прямой зависимости между степенью тяжести нарушения функции половых желез и количеством теряемой крови не наблюдается: незначительные нарушения могут быть причиной больших кровопотерь.

Число эритроцитов и процент гемоглобина в теряемой при ДМК крови обычно ниже, чем в сосудистой крови. Однако при профузных кровотечениях изливающаяся из матки кровь по своему составу может почти не отличаться от крови, которая циркулирует в сосудах больной.

Теряемая кровь, как правило, не свертывается, оставаясь жидкой, как и менструальная. При обильных геморрагиях в полости матки и во влагалище образуются кровяные сгустки. Если кровь длительное время нахо-

дится в половых путях, она темнеет или приобретает вид «кофейной гущи».

Размеры матки при ДМК нормальные или несколько увеличены. Консистенция ее без особенностей, тестоватая или плотная.

Кровотечение обычно не сопровождается болью. Предъявляемые жалобы могут быть связаны с наступившей постгеморрагической анемией. Внешний вид больных, цвет их кожных покровов и слизистых оболочек не всегда соответствует тяжести анемии, в особенности при длительных кровотечениях. Степень обескровливания устанавливается одним из объективных тестов — определением гематокрита, количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови и др.

В большинстве случаев тщательный расспрос позволяет выявить связь ДМК с действующими или имевшими место в анамнезе различного рода вредными влияниями на организм больной.

ОБЪЕМ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ИЗУЧЕНИЯ; ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ

Нарушения менструального цикла, проявляющиеся в виде ДМК, составляют значительную часть от всей гинекологической патологии. Так, среди 260 182 больных с гинекологическими заболеваниями, наблюдавшихся в 15 районах Харьковской области за 5 лет (1966—1970) оказалось 19 624 (7,54%) женщин, страдающих ДМК. Среди них в возрасте до 20 лет было 559 (0,21%), от 21 до 40 лет — 12 074 (4,69%) и старше 40 лет — 6994 (2,64%).

Колебания уровня заболеваемости ДМК в отдельные годы представлены на рис. 1.

Тщательному изучению подверглись 616 (до 20 лет — 77, от 21 до 40 — 317, старше 40 — 222) женщин различного возраста (рис. 2), лечившихся по поводу ДМК в гинекологическом отделении Харьковской областной клинической больницы (1962—1972). Материалы изучения этих больных послужили основанием для некоторых из представленных в работе теоретических и практических обобщений.

Исходы лечения больных с ДМК далеко не всегда бывают благоприятными и приносят врачу моральное

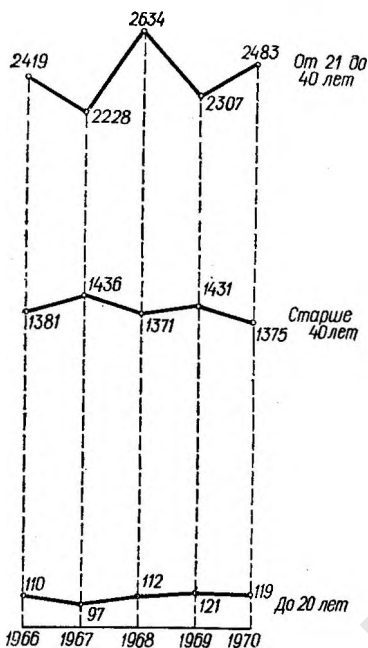


Рис. 1. Колебания заболеваемости дисфункциональными маточными кровотечениями в отдельные годы.

удовлетворение. Несмотря на обширную литературу и достигнутые успехи в изучении этого заболевания, проблему ДМК еще нельзя считать полностью решенной. При ведении больных с маточными кровотечениями нередко приходится сталкиваться с вопросами, недостаточная разработка которых препятствует успешному диагностированию и лечению ДМК.

До сих пор нет достаточной ясности в понимании патогенеза ДМК. Мало внимания уделяется в литературе весьма важному шагу диагностирования — исключению причин маточных кровотечений нефункционального характера. Слабо освещены вопросы логической обработки клинических и лабораторных данных в процессе

диагностирования. Совсем не используются возможности современных методов преобразования диагностической информации, вычислительной диагностики и другие, способные существенно повысить эффективность распознавания и лечения ДМК. Несмотря на прогресс в изучении нейроэндокринной регуляции менструального цикла, в частности роли гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений и возможностей нормализации цикла воздействиями на высшие уровни регуляции, остались не до конца познанными овариально-маточные взаимоотношения, непосредственно обуславливающие появление ДМК. Нет достаточной в диагностическом и терапевтическом аспектах интерпретации известного факта возникновения ДМК при разнообразных уровнях гормональной насыщенности организма. Отсутствует ясность в вопросе о возможных

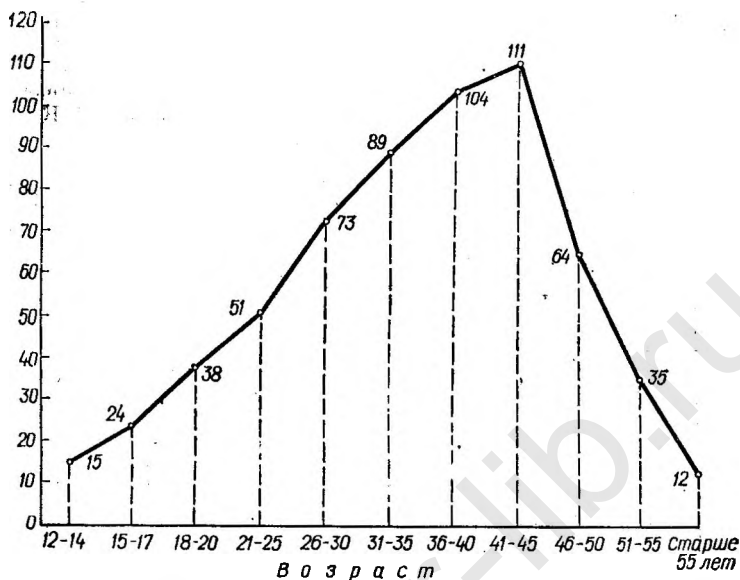


Рис. 2. Возрастной состав основной клинической группы больных.

формах нарушения деятельности половых желез при ДМК, об их отражении на морфологии влагалищного эпителия и эндометрия. Известные уже морфолого-функциональные зависимости для диагностики и индивидуализации лечения используются недостаточно. Поэтому при изыскании путей дальнейшего совершенствования диагностирования и лечения ДМК возникает необходимость в более детальном обсуждении и разрешении ряда практических важных вопросов:

1. Преобразование информации — важнейший компонент всякого распознавательного процесса. Возможности совершенствования логической обработки получаемых при обследовании больного сведений благодаря использованию подходов и методов точных наук — существенный резерв для улучшения диагностики.

Из этих соображений для оптимизации дифференциального диагностирования ДМК применены кибернетические методы и элементы вычислительной диагностики. Рассмотрены некоторые вопросы теории диагностирования, представлена модельная задача распознавания

образов как аналог дифференциально-диагностической задачи. В результате использования кибернетических методов созданы алгоритмы дифференциального диагностирования причин маточных кровотечений без выраженной морфологической основы. Диагностирование с помощью предлагаемых алгоритмов не требует от врача специальных математических знаний и применения вычислительной техники. Разработанные алгоритмы облегчают и упорядочивают процесс распознавания заболевания, расширяют возможности накопления опыта диагностирования и позволяют оптимизировать обучение этому разделу гинекологии.

2. Объективная оценка индивидуальных особенностей больной — необходимая предпосылка для индивидуализации лечения. При анализе результатов собственных наблюдений выделены и систематизированы возможные формы нарушения цикла при ДМК.

Представленная классификация функциональных нарушений основывается преимущественно на оценке изменений в системе яичник — матка, то есть в конечных звеньях регуляции, непосредственно ответственных за появление ДМК и более доступных для исследования. Деятельность различных отделов системы полового цикла взаимообусловлена. Поэтому по состоянию конечных звеньев можно судить о функции всей системы в целом.

Разработанная систематизация нарушений полового цикла позволяет индивидуализировать гормональное лечение, проводить его в соответствии с выявленной формой нарушения цикла у конкретной больной.

Предлагается также принципиально иной метод индивидуализации гормонотерапии — путем подбора необходимой для данной больной дозы гормонального препарата опытным путем.

3. Несмотря на широкую известность морфологических методов исследования остается актуальным вопрос о правомерности применения этих методов для определения функциональных состояний в процессе диагностирования видов нарушений в системе полового цикла больных с ДМК.

Взаимообусловленность морфологии и функции никто не отрицает. Несомненно также, что строение слизистой оболочки полости матки и влагалища определяется гормональной насыщенностью организма. Признавая справедливость упомянутых поло-

жений, некоторые авторы сетуют на наблюдающееся временами несовпадение результатов морфологического определения гормонального статуса организма с биохимическими и другими, безосновательно усматривая в этом несовершенство морфологических методов.

Гормональный статус организма женщины непостоянен, он непрерывно меняется при различных физиологических и патологических состояниях. Эти изменения гормональной насыщенности происходят быстрее, чем вызываемые ими морфологические преобразования, требующие для своего осуществления более продолжительного времени. Морфология не успевает отражать быстрые колебания гормонального уровня, которые улавливаются биохимическими и другими количественными методами, зато в ней ясно отражается характер предшествующих гормональных влияний.

Отмеченное свойство морфологических методов обуславливает их большие диагностические возможности:

а) даже однократное морфологическое исследование нередко позволяет составить представление о предшествующей динамике гормональной насыщенности;

б) на основании характера несовпадения данных цитологического и гистологического исследований может быть распознана форма функционального нарушения у обследуемой больной.

4. Клинические наблюдения, результаты экспериментов на животных и данные литературы послужили основанием для формирования концепции о патогенезе ДМК.

Представленная рабочая гипотеза о патогенезе ДМК трактует функциональные нарушения не только с информационной, но также и с энергетической точки зрения — рассматривая их как следствие снижения общего адаптационного потенциала организма, его мобильного энергетического бюджета под влиянием вредных воздействий различной природы.

Концепция о патогенезе, объясняющая возникновение функциональных нарушений в соответствии с известными общебиологическими закономерностями, составила теоретическую базу для оптимального использования терапевтических мероприятий, обоснования и разработки новых методов лечения ДМК.

5. Исходя из концепции о патогенезе, разработан рациональный подход к лечению ДМК. Предлагаемый те-

рапевтический комплекс включает лечебные мероприятия, способствующие прекращению кровотечения и нормализации цикла при максимальном сохранении адаптационного потенциала организма.

Таковы главные направления проведенных исследований, составляющие отличительные стороны работы, предлагаемой вниманию читателя.

НЕЙРО-ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Менструальный цикл — проявление одного из важнейших назначений организма — функции воспроизведения, обеспечивающей сохранение человека как биологического вида. Комплекс гипоталамус — гипофиз — яичники — матка, ответственный за реализацию функции воспроизведения, является одновременно существенным звеном общей системы регуляции организма.

Существование организма возможно только при сохранении гомеостаза — относительного динамического постоянства внутренней и внешней его среды. Поддержание гомеостаза обеспечивается всеми сторонами жизнедеятельности организма. Возможности отдельных органов и систем исполняются в процессе осуществления приспособительных реакций наиболее целесообразно благодаря функционированию совершенных управляющих систем — нервной и эндокринной, связывающих организм в единую саморегулирующуюся систему.

Если необходима срочная реакция организма, с точной локализацией и быстрым прекращением возникшего эффекта — сигналы передаются нервной системой. При управлении длительно протекающими процессами — регуляции роста, обмена веществ, размножения и другие — преобладает эндокринная регуляция.

Получая информацию из окружающей среды и самого организма, управляющие системы преобразуют ее в сигналы, вызывающие рациональное перераспределение и использование энергетического бюджета организма для сохранения гомеостаза в возникших условиях.

О ХАРАКТЕРЕ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ЭЛЕМЕНТАМИ СИСТЕМЫ ПОЛОВОГО ЦИКЛА

Вышеуказанный комплекс, реализующий процессы, необходимые для воспроизведения потомства, может функционировать как бы независимо, автономно, не нуждаясь для осуществления своей деятельности в сигналах

из вышележащих управляющих систем, в частности из коры головного мозга. Для этого он располагает *внутренними связями*, реализующими обмен информации между отдельными своими элементами.

Помимо внутренних связей, комплекс гипоталамус — гипофиз — яичники — матка располагает и *внешними связями*. Благодаря этим связям осуществляется обмен информацией между системой реализации полового цикла и частями организма, находящимися за ее пределами, а также внешней средой. Центральная нервная система совместно с эндокринной регуляцией согласовывает функцию системы полового цикла с деятельностью организма как единого целого.

Наличие внутренних эндокринных связей в системе регуляции циклом дает ей возможность реализовать свою программу, как бы пренебрегая интересами целостного организма. Экспериментами ряда отечественных и зарубежных исследователей показано, что удаление коры обоеих полушарий у крыс не препятствует течению полового цикла, который восстанавливается через 2—3 нед после операции. У таких животных возможно наступление нормальной беременности, родов и последующей лактации. Беременность и роды возможны также при денервации матки, разрушении симпатической пограничной цепочки и даже экстирпации спинного мозга.

Внешние связи позволяют рационально регулировать уровень энергозатрат системы полового цикла: увеличивать их в нужные периоды или сводить к минимуму в ситуациях, когда в интересах организма требуется интенсификация функции других органов и систем. Показательна в этом отношении роль коры головного мозга. Сигналы, поступающие через корковые анализаторы, могут активизировать или тормозить процессы в системе реализации полового цикла: вызывать или подавлять половое возбуждение, приводить к нарушениям цикла, выражающимся в аменпорее или дисфункциональных кровотечениях и др.

Как среди внутренних, так и среди внешних связей различают связи *прямые*, от управляющего объекта к управляемому и *обратные*, имеющие направление от управляемого объекта к управляющему.

Принцип и понятие «обратная связь», возникшие и использованные первоначально в радиотехнике, применяются сейчас во многих областях науки.

Обратная связь предполагает наличие в системе средств и возможностей для *воздействия выходной информации*, полученной в процессе управления, на *входную информацию* этой же системы для обеспечения устойчивости, постоянства программы, выполняемой данной системой. Если выходная информация управляемого объекта *усиливает* интенсивность или скорость процесса, происходящего в системе, то *такая обратная связь называется положительной*; если ослабляет — *отрицательной*.

ВЗАИМОУСЛОВЛЕННОСТЬ ФУНКЦИИ ЭЛЕМЕНТОВ СИСТЕМЫ ПОЛОВОГО ЦИКЛА

Главное управляющее звено в регуляции менструального цикла — гипоталамус. Это образование состоит из нервной ткани и может получать информацию из внешнего мира через нервную систему, а также быть источником сигналов, поступающих в нервную систему. Гипоталамус является одновременно железой внутренней секреции. Его нейроны вырабатывают гормоны, управляющие деятельностью гипофиза — главного регулятора периферических эндокринных желез. Гипоталамус способен также отвечать адаптивными изменениями своей функции и на эндокринные влияния. Он контролирует не только выделение гонадотропинов, управляющих деятельностью половых желез, но ведает также секрецией других гипофизарных тропных гормонов. Вещества, продуцируемые гипоталамусом, избирательно активируют или тормозят продукцию аденогипофизарных гормонов. В гипоталамусе содержатся центры регуляции обмена вещества, температуры, кровообращения, поведения и др.

Сигналы, поступающие из внутренней среды или внешнего мира, прямо или опосредованно через кору головного мозга и другие мозговые структуры попадают в гипоталамус, получая возможность оказывать влияние на половой цикл. Разнообразные вредные влияния, исходящие из внешней или внутренней среды, могут поэтому нарушать половой цикл.

Гипоталамус управляет гонадотропной активностью гипофиза при помощи нейрогормонов, получивших название рилизинг-факторов или либеринов. Под влиянием рилизинг-факторов (РФ) происходит освобождение из передней доли гипофиза, выход в кровь, а также синтез гонадотропинов — гипофизарных гормонов, непосредственно управляющих функцией половых желез.

Вначале речь шла о РФ, освобождающем фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — РФ—ФСГ и РФ, освобождающем лютеинизирующий гормон (ЛГ), то есть РФ—ЛГ. Далее выяснилось, что выделенный, а затем синтезированный РФ—ЛГ освобождает из гипофиза не только ЛГ, но и ФСГ. На этом основании было решено (Schally и др., 1972), что вообще существует только один РФ, контролирующий выделение и ФСГ, и ЛГ. В последующем все же удалось разделить РФ—ФСГ и РФ—ЛГ. Оба вещества оказались очень близкими по своей химической природе и потому трудно дифференцируемыми (Bowers и др., 1973, и др.). Гипотала-

мум выделяется также фактор, угнетающий освобождение лютеотропного гормона (ЛТГ) — третьего гонадотропина, необходимого для нормальной реализации менструального цикла помимо ФСГ и ЛГ.

Выделение рилизинг-факторов, управляющих гонадотропной активностью гипофиза, осуществляется двумя гипоталамическими образованиями. Одно из них — медиобазальная гипофизотропная область гипоталамуса, именуемая низшим или тоническим сексуальным центром — представлено аркуатным и вентромедиальным ядрами гипоталамуса, осуществляющим тоническую или базальную секрецию РФ. Эта базальная секреция РФ, совершающаяся непрерывно, и побуждает переднюю долю гипофиза к базальной секреции гонадотропинов. Количество РФ, выделяющееся тоническим сексуальным центром гипоталамуса, невелико и поэтому секреторируемых под его влиянием гонадотропинов недостаточно для овуляции, наступление которой обеспечивается активацией другого, высшего или циклического сексуального центра, располагающегося в преоптической области медиобазального гипоталамуса, впереди от тонического центра (Б. В. Алешин, 1971, 1973; Н. И. Лазарев и соавт., 1976, и др.).

Уровень тонической секреции РФ меняется на протяжении суток и в различные фазы цикла, обнаруживая явную зависимость от концентрации в крови половых стероидов, вырабатываемых яичником. Повреждение тонического сексуального центра, ведающего базальной секрецией РФ, приводит к выраженной недостаточности гонад у подопытных животных, а его стимуляция — к повышению секреции гонадотропинов (Davidson и др., 1960; Flerko, 1967, и др.).

Если разрушается область циклического сексуального центра или прерывается ее связь с тоническим центром базальной секреции РФ, то овуляция не наступает. Возникает кистозное превращение яичников или персистенция фолликула. Идентичная картина возникает в яичниках, если они пересаживаются самцам, у которых активность циклического сексуального центра подавлена.

Было показано, что циклический сексуальный центр обуславливает специфическую для женского пола секрецию РФ (и, соответственно, гонадотропинов), необходимую для полноценной функции яичников (О. В. Волкова, 1970; Dey, 1943; Hillarp, 1949; Moll и др., 1966, и др.).

Под влиянием РФ гипоталамуса передняя доля гипофиза выделяет гонадотропины — ФСГ и ЛГ, которые, действуя непосредственно на яичник, вызывают рост, развитие и созревание фолликула и яйцеклетки, овуляцию, образование и развитие желтого тела с продукцией соответствующих половых гормонов. При этом указанные прямые связи, то есть связи, направленные от гипота-

ламуса к гипофизу и от гипофиза к яичникам («сверху вниз») имеют положительный характер. Это значит, что чем больше РФ выделяет гипоталамус, тем большее количество гонадотропинов выбрасывается гипофизом, и тем больше половых гормонов продуцирует яичник (П. А. Вундер, 1965, 1973; А. Г. Хомасуридзе, В. А. Голубев, 1975, и др.).

Существуют и отрицательные обратные связи. Повышение уровня половых стероидов в крови вызывает торможение секреции гонадотропинов. Это — проявление отрицательной обратной связи от яичника к гипоталамусу и гипофизу, то есть «снизу вверх» — так называемая длинная обратная связь.

Есть данные, свидетельствующие, что эстрогены тормозят гонадотропную активность гипофиза через гипоталамус, а гестагены действуют непосредственно на переднюю долю гипофиза. Эстрогены угнетают базальную секрецию ФСГ и ЛГ более интенсивно, чем гестагены. Развязывающий овуляцию пик ЛГ эстрогены не подавляют.

Угнетающее воздействие эстрогенов на продукцию гонадотропинов доказывается следующими наблюдениями. Введение умеренных доз эстрогенов при нормальном менструальном цикле заметно снижает уровень гонадотропных гормонов. Прекращение продукции эстрогенов яичниками в менопаузе, как и оперативное удаление яичников, влечет за собой резкое повышение уровня гонадотропинов, который может быть снижен назначением эстрогенов. Секреция ФСГ при этом тормозится сильнее и меньшими дозами, чем секреция ЛГ. Продолжающееся действие эстрогенов приводит к обеднению передней доли гипофиза гонадотропинами. Место приложения эстрогенов — топический сексуальный центр гипоталамуса, где они тормозят базальную секрецию РФ (David и др., 1965; Piacsek и др., 1966; Parlow, 1967, и др.).

Гестагены тормозят базальную секрецию гонадотропинов, блокируя их выделение гипофизом. Синтез гонадотропинов не нарушается. Место приложения гестагенов в этой отрицательной обратной связи — передняя доля гипофиза. Эффект проявляется только при высоких дозах гестагенов.

Гонадотропная активность гипофиза угнетается также андрогенами. В отношении количественных влияний, а возможно, и механизма действия, они занимают промежуточное положение между эстрогенами и гестагенами (Döcke, 1974, и др.).

В системе пейро-эндокринной регуляции важным дополнительным компонентом является эпифиз. На систему управления циклом он оказывает ингибирующее влияние (Е. И. Чазов, В. А. Исаченков, 1974, и др.). Широко изучают действие на гипоталамо-гипофизарную систему серотонина, меланотонина и др., веществ, угнетающих процесс отдачи РФ гипоталамусом (Е. И. Плехова, 1974; М. А. Петров-Маслаков, В. В. Корхов, 1974; Е. В. Науменко, Н. К. Попова, 1975, и др.). Норадреналин, допамин увеличивают количество секретируемых РФ. Стимулирующий гипоталамус эф-

фekt катехоламинов может быть подавлен введением эстрогенов (В. А. Лукин, 1975; Г. И. Коренева и соавт., 1975; Benjamin, Kolodny, 1973, и др.).

На интенсивность процессов полового цикла оказывают влияние и некоторые нейротропные вещества — аминазин, скополамин, фенамин и др. (Н. А. Топорская, 1975, и др.).

Снятие отрицательной обратной связи «снизу вверх» при падении уровня половых гормонов в организме приводит к активации секреции РФ гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом.

Существует и обратная гонадотропиновая связь отрицательного характера: повышение уровня ФСГ или ЛГ в крови угнетает выделение РФ и этим тормозит синтез и секрецию соответствующих гонадотропинов (так называемая внутренняя или короткая обратная отрицательная гонадотропиновая связь). О наличии такой связи свидетельствует факт повышения уровня РФ в крови после гипофизэктомии — удалении продуцента гонадотропных гормонов (В. И. Покрышкин, В. Н. Бабичев, 1975; Corbin, 1966, и др.).

Гипоталамус способен реагировать и на выделяемые им самими РФ. Это — ультракороткая или аутообратная связь, благодаря которой (помимо длинной и короткой обратных связей) контролируется секреция рилизинг-гормонов.

Эстрогены могут оказывать на гонадотропную активность гипофиза не только тормозящий, но и стимулирующий эффект (Hohlweg, 1934), то есть *существует не только отрицательная, но и положительная эстрогенная обратная связь.*

Развязывание (вызывание) овуляции назначением больших доз эстрогенов наблюдали многие авторы, и это позволило предположить, что под влиянием высоких доз эстрогенов наступает увеличение секреции ЛГ, а не ее снижение, как это логично было бы ожидать при действии вышеописанной длинной отрицательной эстрогенной обратной связи. Предположение о стимуляции выделения ЛГ большими дозами эстрогенов подтверждено точными методами определения гонадотропинов.

Подъем уровня ЛГ наблюдается через 24—48 ч после введения эстрогенов. Концентрация ФСГ в крови при этом не повышается. Эта положительная обратная эстрогенная связь подавляется предшествующим или одновременным назначением прогестерона или хлормадиноацетата (Döcke, Dörner, 1967; Dierschke и др., 1973).

Парентеральное введение эстрогенов, например 5 мг эстрадиолбензоата, вызывает подъем ЛГ в любую фазу цикла. В I фазу цикла, в особенности перед овуляцией, повышение уровня ЛГ значительнее, чем в случаях, когда эстрогены вводят при наличии в яичнике функционирующего желтого тела. Некоторые авто-

ры отмечают, что стимулирующее повышение уровня ЛГ действие эстрогенов совсем не наблюдается, если введению эстрогенов предшествует назначение гестагенов.

Положительная и отрицательная эстрогенные обратные связи зависимы друг от друга. Отрицательная обратная связь всегда проявляется раньше, чем положительная, которая включается только при условии, что на фоне предварительного более или менее продолжительного действия эстрогенов их концентрация в крови значительно повышается и этот существенно повышенный эстрогенный уровень держится некоторое время (И. А. Эскин, 1975; Karsch, 1973, и др.).

Проявление положительной эстрогенной обратной связи находится в зависимости от функции циклического сексуального центра: если функционирует один тонический сексуальный центр, то наблюдается только отрицательная эстрогенная обратная связь, то есть введение эстрогенов только тормозит секрецию ЛГ.

Гестагены, как и эстрогены, обладают способностью не только угнетать, но и стимулировать секрецию гонадотропинов. Это свойство гестагенов повышать уровень секреции гонадотропинов — положительная гестагенная обратная связь — проявляется при введении небольших или умеренных доз гестагенов на фоне выраженной эстрогенной насыщенности.

Положительную обратную гестагенную связь объясняют сенсбилизацией тонического сексуального центра гипоталамуса к импульсам, исходящим из циклического центра. Благодаря повышению чувствительности упомянутого центра, наступает увеличение отдачи РФ гипоталамусом с последующим повышением секреции гонадотропинов. Значительнее возрастает секреция ЛГ, в меньшей мере — ФСГ.

Если эстрогены и гестагены действуют одновременно, то наступает угнетение выделения РФ и, следовательно, гонадотропинов. Происходит торможение цикла.

Последовательность проявления отрицательных и положительных обратных связей половых стероидов (эстрогенов и гестагенов) неодинакова. При действии эстрогенов вначале дает себя знать отрицательная обратная связь — наступает торможение гонадотропной активности гипофиза. По мере повышения дозы эстрогенов и увеличения продолжительности их действия начинает проявляться и положительная эстрогенная обратная связь, то есть под действием эстрогенов гонадотропная активность гипофиза усиливается. Это проявление положитель-

ной обратной эстрогенной связи не наблюдается или выражено в значительно меньшей мере при наличии в организме высоких концентраций гестагенов.

При действии гестагенов вначале манифестируется положительная гестагенная обратная связь, то есть проявляется гонадотропинстимулирующий эффект гестагенов, который становится полностью выраженным только при высоких концентрациях эстрогенов.

Отрицательная гестагенная обратная связь — тормозящее их влияние на секрецию гонадотропинов проявляется позже — только при достаточно высоких концентрациях гормона желтого тела в крови.

САМОРЕГУЛЯЦИЯ НОРМАЛЬНОГО МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Представленные зависимости позволяют следующим образом объяснить процессы, происходящие в механизмах реализации нормального менструального цикла (Б. В. Алешин, 1971, 1973; П. А. Вундер, 1973; И. А. Эскин, 1975; Flegko, 1971; Döcke, 1974, и др.).

В начале менструации (время, которое, как известно, условно принимают за начало менструального цикла) в организме женщины наблюдается наиболее низкий уровень половых гормонов, в частности эстрогенов. Отсутствие благодаря этому тормозящего влияния эстрогенов на гипофиз и гипоталамус позволяет в полной мере проявиться их прямым положительным связям. Тонический центр гипоталамуса секретирует РФ, стимулируя этим гипофиз, который отвечает повышением выхода ФСГ, а затем и ЛГ. Под влиянием гонадотропинов в яичнике прогрессирует рост, развитие и функциональная активность фолликула (рис. 3).

Незначительное количество эстрогенов, продуцируемое начавшимся развиваться фолликулом, не в состоянии воспрепятствовать действию прямых стимулирующих связей: выделение РФ гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом продолжается, количество вырабатываемых яичником эстрогенов постепенно увеличивается. В течение 1-й недели цикла количество эстрогенов в организме возрастает, сначала медленно, а затем очень быстро, достигая уровня, достаточного для включения обратной отрицательной эстрогенной связи; эстрогены угнетают

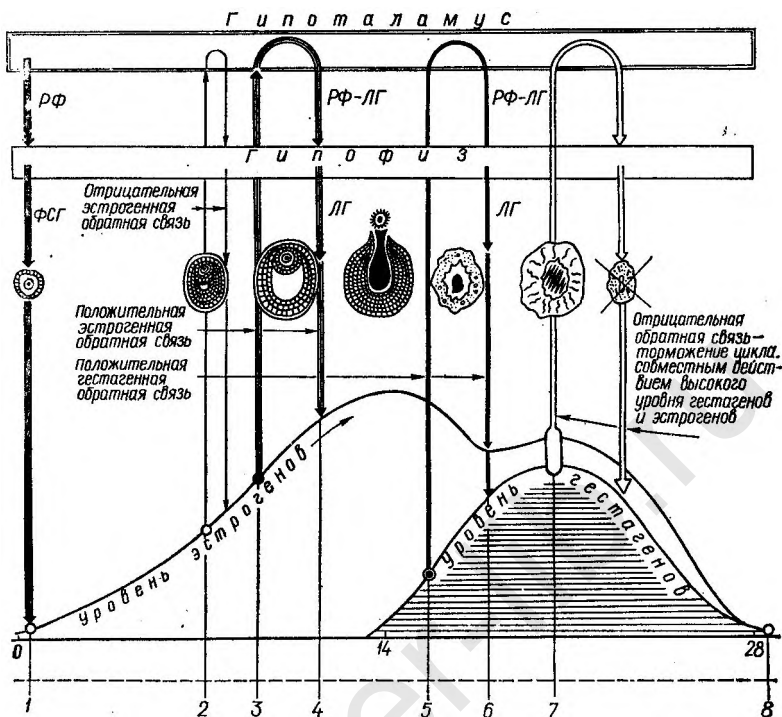


Рис. 3. Схематическое изображение процессов саморегуляции в системе гипоталамус — гипофиз — яичник на протяжении нормального менструального цикла.

Сверху вниз представлены: гипоталамус, гипофиз, яичник (последовательные стадии развития фолликула и желтого тела), кривые уровней эстрогенов и гестагенов на протяжении цикла; горизонталь 0—14—28 — продолжительность цикла в днях. Цифрами под пунктирной горизонталью (1—8) отмечены наиболее существенные моменты саморегуляции на протяжении цикла.

1 — начало цикла. Проявление прямых положительных связей сверху вниз. Уровень половых стероидов низкий. Гипоталамус дает РФ, стимулирующий гонадотропную активность гипофиза (выделяется преимущественно ФСГ). Фолликул в яичнике развивается и функционирует все интенсивнее, уровень эстрогенов постепенно повышается.

2 — середина первой фазы цикла. Возросший уровень эстрогенов, секретлируемых уже достаточно развитым, но еще не зрелым фолликулом, становится достаточным для проявления отрицательной эстрогенной обратной связи: эстрогены оказывают тормозящее влияние на секрецию РФ, а значит и ФСГ.

3, 4 — начало второй половины первой фазы цикла. Уровень эстрогенов и продолжительность их действия становятся достаточными для включения обратной положительной эстрогенной связи снизу вверх: эстрогены стимулируют функцию гипоталамуса, отвечающего повышенной секрецией РФ—ЛГ, имеющей следствием увеличение количества ЛГ, выделяемого гипофизом, дальнейшую активацию роста и функции фолликула, овуляцию, начало развития желтого тела.

5, 6 — начало второй фазы цикла. Проявление положительной обратной гестагенной связи: на фоне значительного эстрогенного уровня возра-

секрецию ФСГ гипофизом, концентрация которого в крови снижается. Стимуляция функциональной активности развивающегося фолликула несколько тормозится.

К этому времени продолжительность действия эстрогенов и их уровень становятся уже достаточными, чтобы привести в действие положительную обратную эстрогенную связь, состоящую, как сказано выше, в том, что эстрогены в создавшихся условиях начинают стимулировать, увеличивать гонадотропную активность гипофиза. Чувствительность передней доли гипофиза к РФ—ЛГ повышается. Происходит вначале слабый, а затем очень быстрый и сильный подъем ЛГ, уровень которого становится достаточным для овуляции — разрыва созревшего к этому времени фолликула. Положительная обратная эстрогенная связь, их стимулирующее действие на гипоталамус и гипофиз проявляется в это время в полную силу, так как уровень гестагенов еще достаточно низкий.

По мере увеличения количества продуцируемых желтым телом гестагенов, при высоких эстрогенных концентрациях возникают условия для проявления гестагенами их гонадотропнстимулирующего влияния для вступления в действие положительной гестагенной обратной связи. В результате этого существенно возрастает секреция ЛГ. В меньшей мере увеличивается секреция ФСГ.

Подъем уровня гонадотропинов поддерживает и активизирует развитие желтого тела, стимулирует его функцию. Возрастает количество продуцируемых желтым телом половых стероидов — и эстрогенов, и гестагенов. Повышение концентрации обоих половых гормонов вызывает значительное торможение гонадотропной активности гипофиза, имеющее следствием резкое падение уровня гонадотропинов до весьма низких значений. Дальнейшее существование и деятельность желтого тела становятся невозможными. Оно гибнет, подвергаясь быстрому обратному развитию, атрезии. Уровень половых стероидов в

стающее количество гестагенов стимулирует гонадотропную активность гипофиза. Количество выделяемого ЛГ резко увеличивается. Растет уровень эстрогенов и гестагенов.

7 — середина второй фазы цикла. Высокий уровень эстрогенов и гестагенов действует как сигнал отрицательной обратной связи: происходит торможение функции гипоталамуса и гипофиза. Падение концентрации гонадотропинов вызывает атрезии (гибель) желтого тела. 8 — конец цикла. Резкое снижение уровня половых стероидов с последующим некрозом функционального слоя эндометрия и его отслойкой (менструация). Растормаживание гипоталамуса и гипофиза. Возникновение условий для начала очередного цикла.

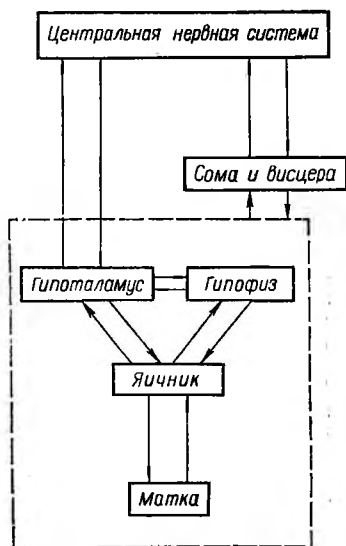


Рис. 4. Место комплекса нейро-эндокринной регуляции цикла в общей системе обеспечения гомеостаза организма (описание в тексте).

для диагностики и лечения ДМК.

Комплекс гипоталамус — гипофиз — яичники — матка способен осуществлять процессы полового цикла путем эндокринной саморегуляции благодаря описанным гуморальным внутренним связям между своими элементами.

В условиях организма комплекс гипоталамус — гипофиз — яичники — матка входит в состав общей системы гомеостаза — системы нейроэндокринной регуляции (рис. 4). Его деятельность благодаря этому располагает дополнительными каналами информации — прямыми и обратными внешними связями. Центральная нервная система и, в частности, кора головного мозга получают возможность координировать функциональную активность системы воспроизведения, согласовывая ее с интересами всего организма.

организме круто снижается, падает до наиболее низких на протяжении цикла величин. Это влечет за собой некроз, распад и отслойку функционального слоя эндометрия, который затем выбрасывается из полости матки вместе с менструальной кровью.

Низкий уровень половых гормонов растормаживает гипоталамическую и гипофизарную секрецию — опять возникают условия для проявления прямых положительных связей.

Благодаря этому создаются предпосылки для начала очередного менструального цикла.

Закономерность регуляции цикла должны быть четко осмыслены врачом, так как они являются основой

ГОРМОНАЛЬНАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Для диагностики и лечения ДМК, в особенности для осмысленного гормонального лечения, необходимо знать, при каких именно изменениях гормонального баланса организма наступают маточные кровотечения, обусловленные нарушениями менструального цикла.

Прежде всего следует отметить, что возникновение и прекращение ДМК обуславливается половыми стероидами — эстрогенами и гестагенами. Гипофизарные гонадотропные гормоны и гипоталамические факторы сами по себе непосредственно на эндометрий не действуют. Именно продуцируемые яичниками половые гормоны управляют морфологическими преобразованиями функционального слоя слизистой полости матки и являются непосредственно ответственными за возникновение и прекращение ДМК.

Поскольку при ДМК, как и при нормальном менструальном цикле, основным источником половых гормонов является развивающийся фолликул или желтое тело яичника, логично ожидать, что наблюдаемые при ДМК уровни половых стероидов не должны сильно отличаться от насыщенности эстрогенами и гестагенами на протяжении нормального менструального цикла.

В норме на протяжении цикла в зависимости от его фазы определяются различные уровни половых стероидов — от значительно пониженной до достаточно выраженной насыщенности эстрогенами и гестагенами. Исследования больных с ДМК показывают, что при различных формах ДМК можно наблюдать такие же уровни насыщенности половыми стероидами, какие бывают и при нормальном менструальном цикле в определенные его периоды при различных степенях зрелости и функциональной активности развивающегося фолликула или желтого тела. При ДМК, как и при нормальном цикле, наиболее низкая гормональная насыщенность имеет место в те периоды, когда в яичнике нет существенного источника половых гормонов — развивающегося фолликула или желтого тела. Как известно, при нормальном менструальном цикле самая низкая гормональная насыщенность бывает в самом его начале, когда очередной развивающийся фолликул не достиг еще сколь-нибудь существенных размеров и функциональной активности, и в

конец цикла, когда желтое тело уже прекратило свою функцию, — подвергшись физиологической атрезии в связи с окончанием цикла.

Оказалось, что ДМК вызываются не какими-то необычными уровнями гормональной насыщенности, а возникают в связи с патологической ее динамикой.

Появление дисфункционального маточного кровотечения бывает связано с резким снижением существующего до этого гормонального уровня — кровотечение отмены (Withdrawalbleeding, Entzugsblutung). Падение гормонального уровня обуславливается быстрым несвоевременным прекращением функции, гибелью — атрезией — источника половых стероидов — фолликула или желтого тела. Атрезия может наступать как в пределах цикла, то есть до срока начала очередной менструации, так и после ее задержки. По сходному же механизму наступает нормальная менструация (атрезия желтого тела в конце цикла → падение уровня эстрогенов и гестагенов → некроз и распад функционального слоя эндометрия → маточное кровотечение) и менструальноподобные кровотечения при ановуляторных циклах нормальной продолжительности (атрезия зрелого фолликула в конце цикла → падение эстрогенного уровня → некроз и распад функционального слоя слизистой оболочки полости матки → кровотечение). Надо отметить, что при нормальной или ановуляторной менструации атрезия зрелого желтого тела или фолликула наступает в достаточно короткий срок. Поэтому некроз, распад и отторжение функционального слоя слизистой оболочки происходят быстро, благодаря чему наблюдается нормальная продолжительность менструального кровотечения и умеренное количество теряемой крови. Прекращению менструального кровотечения способствует своевременное появление постепенно возрастающего количества эстрогенов, секретируемых развивающимся фолликулом очередного цикла. Патологическая атрезия фолликула или желтого тела происходит не столь быстро и не сопровождается поэтому достаточно крутым гормональным спадом. Некроз и распад функционального слоя эндометрия охватывают не всю поверхность и толщину слизистой оболочки полости матки одновременно. Десквамация затрудняется, кровотечение затягивается. Потеря крови может стать при этом значительной.

Если в условиях эксперимента на кастрированной обезьяне гормональный уровень снижать постепенно, например на 1/10 дозы ежедневно, то распада эндометрия не происходит, а наступает постепенное обратное его развитие без отторжения функционального слоя. При более быстром ежедневном уменьшении количества вводимых гормонов начинается отторжение эндометрия с маточным кровотечением.

Маточное кровотечение наблюдается не только при быстром падении концентрации гестагенов и эстрогенов, но и при резком снижении в организме уровня других стероидов (например, гормонов коры надпочечников). Установлено, что кровотечения, которые возникают при падении концентрации половых или других стероидных гормонов, не связаны с особенностями морфологического строения эндометрия и могут наблюдаться при различных его состояниях (Е. М. Вихляева, 1966; Zondek, 1954, и др.).

Второй механизм появления ДМК — возникновение кровотечения при длительном существовании однообразного или лишь незначительно изменяющегося гормонального уровня «кровотечение прорыва» (Breakthrough-bleeding, Durchbruchblutung). Такой механизм возникновения гормонально обусловленных маточных кровотечений наблюдается при патологии, выражающейся в торможении цикла — персистенции фолликула или желтого тела. Кровотечение при персистенции фолликула и желтого тела связано с очаговым некрозом гиперплазированного функционального слоя, не имеющего тенденции к самостоятельной десквамации.

Очень важно помнить, что ДМК по описанным двум механизмам возникают не только при патологии цикла, но и при искусственном создании аналогичных гормональных ситуаций введением половых стероидов извне, например при гормонотерапии.

Так, внезапная отмена гормонотерапии, назначенной ранее с любой целью, вызовет быстрое снижение гормонального уровня и при достаточно крутом гормональном перепаде может вызвать кровотечение по механизму «как при атрезии». Если проводимая гормональная терапия длится достаточно долго, то может начаться кровотечение «как при персистенции».

Некоторые авторы (Schneider, 1970, и др.) иногда наблюдали возникновение кровотечения и при повышении гормонального уровня, а также периодически возникающие кровотечения при однообразном гормональном уровне. В практике ДМК, как правило, возникают при указанных типичных гормональных ситуациях.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. ЭСТРОГЕНЫ

Эстрогены¹ — вещества, вызывающие течку. Эстрогены у небеременной женщины образуются преимущественно в яичниках развивающимся фолликулом, клетками его *Zona granulosa* и *theca interna* и желтым телом. Некоторое их количество выделяет и кора надпочечников. У беременной эстрогенная насыщенность организма обуславливается в основном уровнем функциональной активности плаценты. По химической структуре эстрогены близки гормонам желтого тела, коры надпочечников и мужским половым гормонам. Все они имеют в основе стероидное кольцо и отличаются лишь строением боковых цепей. Поэтому эстрогены относят к стероидным гормонам, стероидам.

Эстрогены формируют женский облик — внешний вид женщины и женскую психику. В организме женщины вырабатывается несколько гормонов эстрогенного действия, из которых основную массу составляют эстрадиол, эстрон и эстриол. Первичный гормон, вырабатываемый фолликулом яичника — эстрадиол, обладающий наиболее выраженной эстрогенной активностью. Эстрон и эстриол — продукты его метаболизма имеют меньшую активность. Самую слабую биологическую активность имеет эстриол (И. А. Эскин, 1975, и др.).

В течение цикла яичником продуцируется приблизительно 20—50 мг эстрогенов. Наименьшее количество эстрогенов вырабатывается в начале и в конце цикла. Наибольшее — в середине цикла, перед овуляцией.

Уровень эстрогенов, выделяющихся в течение суток с мочой, в начале нормального менструального цикла возрастает медленно, в середине цикла быстро повышается, после овуляции понижается, а затем постепенно повышается. Графически выделение эстрогенов с мочой на протяжении цикла можно изобразить в виде двух волн. Максимум первой волны отмечается непосредственно перед овуляцией и совпадает с самым высоким уровнем гонадотропинов. Вершина второй волны выделения эстрогенов совпадает со временем расцвета желтого тела (см. рис. 3). В крови на протяжении цикла определяется

¹ oistros (греч.), oestrus (лат.) — сильный позыв, страстное влечение, состояние полового возбуждения у самок животных, течка.

мало эстрогенов. Они начинают обнаруживаться только с 12-го дня, количество их затем неуклонно нарастает и резко падает перед самой менструацией (Hoffman, 1959¹¹ и др.). Некоторое количество эстрогенов находят в тканях яичка, а также в моче мужчин.

Под влиянием эстрогенов, продуцируемых яичником, в период полового созревания происходит рост и развитие половых органов. Эстрогены вызывают регенерацию, рост и пролиферацию эндометрия в первую половину менструального цикла. Они оказывали влияние на циркуляторные и обменные процессы в женском организме.

При назначении эстрогенов имеет место их тормозящее действие на гонадотропную активность гипофиза. После отмены эстрогенов и падения их концентрации гонадотропная активность гипофиза растормаживается и может стать даже выше исходной (феномен отдачи, растормаживания, rebound-effekt, Rückschlag — Phänomen).

Эстрогены влияют и на сам яичник, благоприятствуя росту фолликулов (Fluhman, 1944, и др.), развитию яйцеклетки и функционированию желтого тела.

В зависимости от количества эстрогенов в организме наступают изменения в коре надпочечников. При увеличении количества эстрогенов толщина коры надпочечников увеличивается. Надпочечники гиперемиируются, в них повышается количество липоидов. После кастрации наблюдается обратное развитие коры надпочечников, которое предотвращается введением эстрогенов. Обратного развития надпочечников не наблюдается при кастрации гипофизэктомированных животных (Selye, 1949, и др.).

Эстрогены вызывают прямое и не прямое (через переднюю долю гипофиза) стимулирующее влияние на функции поджелудочной и щитовидной желез (Н. С. Бакшеев и М. М. Ганич, 1964; М. Юлес и И. Холло, 1967; Ufer, 1959, и др.). Так, щитовидная железа увеличивается в размерах при половом созревании, ко времени менструации, при беременности. Гиперфункция щитовидной железы встречается у женщин чаще, чем у мужчин. Исследования показали, что умеренные дозы эстрогенов стимулируют функцию щитовидной железы, однако при длительном введении больших доз железа находится в состоянии покоя. По-видимому, действие эстрогенов осуществляется через переднюю долю гипофиза, так как указанные явления не наблюдаются у гипо-

физэктомированных животных. В свою очередь, функция щитовидной железы оказывает сильное влияние на деятельность яичника. Малые дозы тироксина ускоряют созревание фолликулов, повышают чувствительность яичника к гонадотропинам. Большие дозы тироксина угнетают созревание фолликулов (Szentagothai и др., 1973).

Эстрогены, как и андрогены, обладают выраженным анаболическим действием, увеличивают синтез белков и задержку азота в организме. Эстрогены оказывают влияние на рост скелета, особенно в период полового созревания. Они регулируют обмен липоидов в организме, предохраняя его от развития атеросклероза (Я. П. Сольский, В. П. Михедко, Т. Д. Фердман, А. Л. Борин, 1976; Davis, Jones, 1962, и др.).

Эстрогенные гормоны влияют и на водный обмен, что проявляется лабильностью его на протяжении всего времени расцвета функции половых желез, циклическими колебаниями веса женщины, связанного с изменениями содержания воды в организме на протяжении менструального цикла. Незначительное повышение веса наблюдается перед овуляцией и более значительное — накануне менструации. При этом повышается содержание воды в интерстициальной ткани, у некоторых женщин появляются скрытые отеки, ощущение напряжения и полноты. Задержка воды в организме связана с повышением проницаемости сосудов и усиленным антидиуретическим влиянием задней доли гипофиза. Эстрогены в комбинации с гестагенами повышают проницаемость сосудов (М. Юлес и И. Хойло, 1967; Hoffmann, 1959, и др.).

Из клинических и экспериментальных исследований вытекает, что эстрогены при дополнительном влиянии гормона желтого тела вызывают в половом аппарате беременной не только процессы гипертрофии и гиперплазии мышечной и соединительной ткани, но и значительные биохимические изменения, направленные на обеспечение достаточного энергетического уровня в родах. Недостаток эстрогенов в организме беременной может тормозить процессы гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон, что ведет к недоразвитию матки и слабости родовой деятельности. Эстрогены во время беременности способствуют накоплению контрактильных белков (актина и миозина) почти в 2 раза и увеличивают запасы фосфорных соединений, которые влияют на использова-

ние углеводов работающей мышцей. Эстрогены стимулируют мобилизацию гликогена из депо и фиксацию его мышцей матки. Повышается уровень содержания глюкозы в крови беременной и в мышце матки. Параллельно накоплению углеводов и фосфорных соединений наблюдается закономерное повышение креатина, важного компонента энергетических процессов работающей мышцы. Под действием эстрогенов изменяются биоэлектрические процессы в матке. Создающаяся оптимальная концентрация ионов калия связана с идеальным порогом раздражения, хорошей способностью проводимости раздражения, что обеспечивает нормальную спонтанную динамику матки и хорошую реактивность ее к окситоцину (Н. С. Бакшеев, 1960). Под действием эстрогенов усиливается шейная и трубная секреция. Они оказывают выраженное действие и на функцию вегетативной нервной системы, что выявляется при циклических изменениях на протяжении нормальных и патологических менструальных циклов и в климактерический период. В I фазу цикла преобладает парасимпатический тонус, о чем свидетельствуют более низкая температура, падение основного обмена, понижение частоты пульса, возбудимость дыхательного центра, относительное уменьшение содержания сахара крови. Количество лейкоцитов уменьшено, несколько повышено количество лимфоцитов и эозинофилов.

С наступлением овуляции под влиянием действия гормона желтого тела больше проявляется парасимпатическая регуляция.

При введении малых и средних доз эстрогенов повышается сопротивляемость организма к инфекциям (О. Н. Савченко, 1967, и др.).

Заслуживает внимания тот факт, что вещества обладающие эстрогенным действием, содержат оливковое масло, арахис, лен, соя, кукуруза, говяжий жир, сливочное масло, масло какао, хмель, ячмень, хвойные деревья, а также некоторые лечебные грязи, минеральные воды, угли, торф и др. (Милку, Дэниэл-Мустер, 1973; Zondek, 1935; Hoffmann, 1959, и др.). Вещества, способные нейтрализовать и блокировать специфическое действие эстрогенов на половые органы и молочные железы, называются антиэстрогенами. К ним относятся прогестерон, андрогены и некоторые другие гестагены и стероиды.

ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Эстрогенные препараты выпускает промышленность в виде разнообразных лекарственных форм. В зависимости от характера и продолжительности действия применяют масляные растворы, кристаллические суспензии для парентерального введения, таблетки (сублингвально и внутрь), специальные таблетки для подкожной имплантации, а также масляные и спиртовые растворы для местного применения. Для внутримышечного введения обычно используют эфирные соединения эстрогенов, которые медленно расщепляются в организме и поэтому действуют более длительно.

Применение эстрогенов в виде таблеток сублингвально предупреждает быстрое разрушение их в печени, так как всосавшееся вещество не сразу попадает в систему портальной вены. Доза эстрогенов для сублингвального применения должна быть больше парентеральной дозы. Поскольку для сублингвального введения применяют неэфирные соединения эстрогенов, разрушение их в организме наступает быстрее и длительность действия обычно не превышает суток. Прием эстрогенов в виде таблеток внутрь наиболее удобен для больной, но при таком введении сильнее выражены побочные действия препаратов (тошнота, рвота, головная боль и др.).

Поскольку эстрогены оказывают значительное действие на кровенаполнение, тургор и регенерацию слизистой оболочки влагалища, их используют и для местного применения при кольпитах, эрозиях и различных дистрофических процессах слизистой оболочки влагалища и наружных половых органов у женщин с возрастным или патологическим снижением функции яичников, для подготовки к пластическим вагинальным операциям у женщин пожилого возраста. Для этого во влагалище вводят тампоны, пропитанные мазью или линиментом, содержащим небольшое количество эстрогенов (Luz, 1960; Quinlivan, 1965, и др.). Иногда для получения местного эффекта во влагалищном эпителии и окружающих тканях вводят небольшие дозы эстрогенов в паравагинальную клетчатку. Малые дозы эстрогенов, вызывающие выраженное благоприятное местное действие, при кратковременном применении не оказывают заметного действия на пролиферацию эндометрия.

Эстрогены и другие половые гормоны в виде спирто-

вых растворов, мазей и кремов 0,1—0,25% концентрации для местного применения используют и в дерматологии при лечении нарушений роста волос (А. С. Гусарова, 1966, и др.), нейродермитов, экземы и др. (И. Н. Винокуров, Ю. К. Скрипкин, 1966, и др.).

Дозируют эстрогены в единицах действия (ЕД) мышинных единицах (МЕ) или в миллиграммах. Мышиная единица действия — это наименьшее количество эстрогенного препарата, которое способно вызвать течку у кастрированной белой мыши. Активность некоторых препаратов эстрогенного действия, например фолликулига, составляет 10 000 МЕ в 1 мг вещества. Есть препараты, содержащие 20 000 МЕ и более в 1 мг вещества.

Эстрогены используют иногда при лечении коронарных расстройств, различных аритмий, васкулитов и других сердечно-сосудистых заболеваний, которые, по мнению Б. М. Прозоровского, И. Л. Герасимовой и других (1963), в некоторых случаях связаны с нарушениями функции яичников.

Эстрогенные препараты стероидного строения.

Фолликулин (эстрон) — масляный раствор, 1 мл — 5000 или 10 000 МЕ. Вводят внутримышечно. Естественный гормон.

Эстрадиол-пропионат (синонимы: эстрадиол-дипропионат, овоциклин Р, прогинон «v», акрофоллин и др.) — масляный 0,1% раствор; 1 мл содержит 10 000 МЕ. Всасывание препарата замедлено, можно вводить 1 раз в 2—5 дней. Введение — внутримышечное.

Эстрадиол-бензоат (синонимы: бензофоллин, проветан, овоциклин М, прогинон В и др.). Активность, способ введения — как и у предыдущего препарата.

Этинилэстрадиол (син. микрофоллин, эстораль, этинораль, линораль и др.) — таблетки. Наиболее активен из применяемых в настоящее время эстрогенных препаратов: 1 мг содержит 200 000 МЕ. Прием суточной дозы рекомендуется перед сном — побочные действия будут выражены слабее. 1 таблетка содержит 0,01 или 0,05 мг, то есть 0,00001 или 0,00005 г.

Эстрогенные препараты нестероидного строения.

Диэтилстильбэстрол (синонимы: стильбэстрол, агостильбен, стильбеноль и др.). Таблетки по 0,001 (20 000 ЕД) (внутри), 0,1% масляный раствор — 1,0 (внутримышечно).

Диэтилстильбэстрол-пропионат (синонимы: синэстрил, эстриль и др.). В 1 мг — 20 000 МЕ. Действие более длительное, чем диэтилстильбэстрола. Масляный 0,1% или 0,5% раствор.

Синэстрол (синонимы: эстрен, гексэстрол, дигидростильбэстрол и др.). Таблетки для перорального приема, масляные растворы 0,1%, 1%, 2%. Активность — 10 000 МЕ в 1 мг.

Октэстрол (синонимы: бензэстрол, октофоллип). Таблетки по 0,001 для приема внутрь. Активность — 10 000 МЕ в 1 мг.

Димэстрол — препарат пролонгированного действия. 0,6% масляный раствор, в ампуле — 2 мл, что соответствует 24 000 МЕ. Инъекции делают 1 раз в неделю. Вводят внутримышечно.

Зарубежные препараты эстрогенов, которые имеют химический состав, идентичный перечисленному, часто выпускаются под различными фирменными названиями-синонимами.

Противопоказаниями к применению эстрогенов считают доброкачественные и злокачественные новообразования половых органов, мастопатии, предраковые и раковые заболевания различной локализации, состояния после лечения злокачественных новообразований, эндометриоз, экзематозные поражения гениталий, отосклероз, туберкулез, эпилепсию и другие психические заболевания, патологию печени и почек, ожирение, острые воспалительные заболевания половых органов.

ГЕСТАГЕНЫ

Гормон желтого тела (лютеогормон, прогестерон) и вещества, обладающие таким действием, как гормон желтого тела, называют гестагенами (от лат. *gestatio* — вынашивание беременности). Гестагены необходимы для сохранения и вынашивания беременности. Прогестерон, как и эстрогенные гормоны, относится к стероидам. Название прогестерона произошло от слияния 2 его синонимов — прогестин и лютеостерон. В организме женщины прогестерон вырабатывает желтое тело яичника — лютеиновые его клетки, которые развиваются из клеток зернистой зоны овулировавшего фолликула. Еще до овуляции клетки зернистой зоны дают немного проге-

стерона. В период расцвета функции желтого тела продуцируется 30—50 мг прогестерона в день, а в течение всей лютеиновой фазы цикла — 200—400 мг. Некоторое количество гестагенов синтезирует кора надпочечников. Много прогестерона вырабатывает плацента.

Прогестерон может депонироваться в тканях, особенно в подкожной жировой клетчатке. Известно, что большие дозы прогестерона (1000—1200 мг), вводимые внутримышечно, не оказывают существенного влияния на уровень гормона в крови. Чувствительными методами исследования прогестерон обнаруживается в яичниковой ткани уже с 10-го дня цикла, то есть до разрыва фолликула. К 16-му дню цикла количество его в яичнике достигает максимума и держится примерно на одном уровне до 24-го дня, а затем перед менструацией резко падает. В крови прогестерон обнаруживается в более поздние сроки, но еще и до овуляции. Это свидетельствует о том, что и эстрогены и гестагены имеются в организме практически на протяжении всего цикла.

Из организма гормон желтого цвета выделяется в виде продукта его метаболизма — прегнандиола. Количество прегнандиола составляет приблизительно 20% от всего прогестерона. Примерно половина его выводится с мочой, остальное количество — с желчью и калом, немного через легкие и кожу. Около 0,01% прогестерона поступает в мочу в неизмененном виде (Е. А. Загорская, 1975, и др.). Превращение прогестерона происходит в основном в печени и в органах его направленного действия — эндометрии, миометрии, молочных железах, в фетоплацентарной системе (при беременности), в почках и др. Некоторое количество гестагенов выделяется из организма в виде другого продукта метаболизма — прегнантриола.

Гестагеноподобным действием обладают и гормоны коры надпочечников, например дезоксикортикостерон, тестостероны и другие андрогены, которые в организме могут превращаться в прогестерон. Некоторое количество гормона желтого тела вырабатывается мужской половой железой — яичком и в норме всегда имеется в организме мужчины. Единица действия гормона желтого тела — 1 мг чистого прогестерона.

Действие прогестерона на слизистую оболочку матки связано с предварительной подготовкой эндометрия эс-

рогенными гормонами. Большие дозы эстрогенов тормозят секреторную функцию желез слизистой полости матки, хотя совсем ее не подавляют. Прогестерон тормозит пролиферацию эндометрия, которая вызывается действием эстрогенов. Экспериментально введенные большие дозы гестагенов могут давать выраженную пролиферацию слизистой оболочки матки. При дальнейшем введении прогестерона наступают секреторные превращения слизистой оболочки матки (Hoffmann, 1959, и др.).

При длительном применении прогестерона тормозится образование ФСГ в передней доле гипофиза и созревание фолликула.

ПРЕПАРАТЫ ГЕСТАГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Как и эстрогенные препараты, гестагены выпускаются в различных лекарственных формах: для парентерального введения в виде масляных растворов, водных суспензий, таблеток для имплантации в подкожную клетчатку, а также в виде таблеток для приема внутрь, под язык и ректальных свеч.

Прогестерон (синонимы: аголютин, прогестин, акролютин, лютрен, пролютон, примолют и др.). Масляный 0,5%, 1% или 2,5% раствор — 5, 10 или 25 мг в 1 ампуле (в 1 мл). Вводится внутримышечно.

Оксипрогестерон-капронат (синонимы: гидроксипрогестерон-капронат, гормофорт, неолютин и др.).

Синтетический аналог прогестерона, оказывающий пролонгированное действие. Выпускают в виде 6,5%, 12,5% или 25% масляного раствора в ампулах по 1 мл. Однократно введенный оксипрогестерон-капронат оказывает действие в течение 1—2 недель.

Прегнин (синонимы: этистерон, ангидрогидроксипрогестерон, колютоид, этинилтестостерон, гестораль, лютораль, оралютон и др.). Синтетический аналог гормона желтого тела, таблетки по 5 и 10 мг. При приеме внутрь действует в 6—10 раз слабее, а сублингвально в 3—5 раз слабее соответствующей дозы прогестерона.

Назначение гестагенов не имеет смысла при тех формах ДМК, при которых в полости матки отсутствует функциональный слой эндометрия в состоянии выраженной пролиферации. У таких больных гестагены могут вызывать усиление кровотечения.

АНДРОГЕНЫ

Андрогены (греч. andros — мужчина) — мужские половые гормоны, а также обладающие их свойствами естественные и искусственные химические соединения. Андрогены относятся к стероидным гормонам. Андрогены применяют при лечении больных с ДМК пожилого возраста. При этом их используют как самостоятельно, так и в различных сочетаниях с эстрогенами и гестагенами.

Небольшое количество андрогенов в норме имеется и в организме женщины. Роль андрогенов в женском организме еще полностью не выяснена, однако доказано их влияние на интенсивность сексуальных ощущений и белковый метаболизм.

Необходимое соотношение женских половых гормонов и андрогенов обеспечивают физиологические регуляторные механизмы.

При назначении андрогенных препаратов следует учитывать особенности их действия на организм женщины.

Андрогены тормозят образование ФСГ в передней доле гипофиза и таким образом косвенно оказывают антиэстрогенное действие, угнетая развитие фолликула в яичнике. Образование ЛГ под действием больших доз андрогенов повышается, то есть оба действия синергичны эффекту эстрогенов. Андрогены обладают не только косвенным, через гипофиз, но и прямым антиэстрогенным действием. Так, назначение 25 мг тестостерон-пропионата блокирует эстрогенное действие 0,5 мг эстрадиола. Введение андрогенов при наличии атрофической слизистой оболочки влагалища вызывает некоторое пролиферативное действие (андрогенная пролиферация). На атрофический эндометрий андрогены не действуют. Если его пролиферация вызвана предварительным действием эстрогенов, то последующее назначение андрогенов вызывает начальные секреторноподобные превращения слизистой оболочки матки, что, по-видимому, объясняется близким химическим родством андрогенов и гестагенов.

Кроме того, андрогены способствуют сокращению мускулатуры матки и ее сосудов. Опасность применения андрогенов — это возможность маскулинизации женщины.

ПРЕПАРАТЫ АНДРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Тестостерон-пропионат (синонимы: андрофорт, тестовирон, аговирин, андронат, андростерон, гомостерон, орхистерон, тестолютин и др.). Синтетический препарат, обладает свойствами естественного гормона. Более стоек и медленнее всасывается, чем естественный тестостерон. Масляный раствор — 1% (10 мг), 2,5% (25 мг), 5% (50 мг) — 1 мл для внутримышечного введения.

Тестэнат — комбинированный препарат, содержащий 20% тестостерона-пропионата и 80% тестостерона энантата. Действие препарата длится 3—4 нед за счет медленного всасывания тестостерона-энантата. Кроме андрогенного, обладает также выраженным анаболическим действием. 10 и 20% масляные растворы по 1 мл в ампуле (100 мг или 200 мг). Вводят внутримышечно.

Метилтестостерон (синонимы: андрогестон, андростен, андрорал, метандрен, оравирон, стениндиол, тесторал и др.). Таблетки сохраняют активность при приеме внутрь, но для лучшего эффекта назначают сублингвально. В 3—4 раза слабее тестостерона-пропионата.

Андростендиол-дипропионат (синонимы: стениндиол, бисексовис, гинандрин и др.). Обладает слабым андрогенным действием и умеренным анаболическим. Масляный 5% раствор, по 1 мл в ампуле (50 мг). Вводят внутримышечно.

Тестобромлецит — комбинированный препарат. В таблетке содержится метилтестостерона — 0,005, бромизовака — 0,1 и лецитина — 0,05. Основное действие — андрогенное. Применение сублингвальное. В упаковке — 25 таблеток.

Противопоказаниями к назначению андрогенов являются гипертрихоз, выраженный атеросклероз, перенесенный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность. Плохо переносят андрогены некоторые больные с гипертонической болезнью — у них может появиться гипертонический криз, с головной болью и усилением боли в сердце. Нельзя применять андрогены больным стенокардией и в молодом возрасте (Г. Д. Арnaudов, 1975, и др.).

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

При лечении ДМК некоторые авторы используют синтетические комбинированные гормональные препараты, выпускаемые промышленностью для предохранения от беременности, — оральные контрацептивы. Иногда эти препараты именуют синтетическими прогестинами. Правда, прогестины, прогестативы или прогестагены обозначают то же самое, что и гестагены, а оральные контрацептивы содержат обычно и гестагенные и эстрогенные вещества.

Выпускается весьма большое число подобных препаратов. Приводим некоторые из них.

Infecundin — 1 таблетка содержит 2,5 мг норэтинодрела и 0,1 мг местранола.

Bisecurin — в 1 таблетке 1,0 мг этинодиола-ацетата и 0,05 мг этинилэстрадиола.

Continuin — в 1 таблетке — 0,5 мг этинодиола-ди-ацетата.

C-Quens — в 1 белой таблетке — 0,08 мг местрано-ла, в 1 розовой таблетке — 0,08 мг местранола и 2 мг хлормадион ацетата.

Ogason — в 1 белой таблетке — 0,1 мг этинилэстра-диола, в 1 розовой — 0,1 этинилэстрадиола и 25 мг ди-метилстерона.

Ovulen — в 1 белой таблетке — 1,0 мг этинодиола ди-ацетата и 0,1 мг местранола.

Demulen — в 1 белой таблетке — 1,0 мг этинодиола ди-ацетата и 0,05 мг этинилэстрадиола.

Enovid E — 1 таблетка содержит 2,5 мг норэтинод-рела и 0,1 мг местранола.

У некоторых больных с ДМК климактерического возраста целесообразнее назначать комбинации эстроге-нов с андрогенами. Примером официального препарата такого характера может быть *амбосекс* (Ambosex). Одна ампула — 1 мл амбосекса — содержит 1 мг эстрадиола-бензоата, 4 мг эстрадиола-фенилпропионата, 20 мг тесто-стерона-пропионата, 40 мг тестостерона-фенилпропионата и 40 мг тестостерона-изокапроната. Вводят внутримы-шечно, глубоко в ягодичную мышцу. Препарат пролон-гированного действия — 1 ампула оказывает действие в течение почти месяца.

Препарат *амбосекс* выпускают и в таблетках. Одна таблетка содержит 0,004 мг этинилэстрадиола и 4 мг метилтестостерона. Назначают 2—4 таблетки в день, сублингвально.

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ

Гонадотропный (лат. gonadotropicus) — действующий на половые железы. Известны три гонадотропных гормона, вырабатываемых передней долей гипофиза.

1. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, FSH, тилактентрин).

2. Лютеинизирующий гормон (ЛГ, LH, гормон, стимулирующий интерстициальные клетки — ГСИК, ICSH, метакентрин).

3. Лютеотропный гормон (ЛТГ, LTH, лактогенный гормон, лактотропный гормон, пролактин).

Плодное яйцо в организме беременных женщин и животных в большом количестве вырабатывает вещества с гонадотропным действием, которые в основном и используют для изготовления лечебных препаратов. Это хориальный (хорионический) гонадотропин, получаемый из мочи беременных женщин, и гормон сыворотки жеребых кобыл.

По сравнению с половыми гормонами гонадотропные гормоны при лечении ДМК применяют значительно реже.

Гонадотропные гормоны передней доли гипофиза представляют собой гликопротеины. Эти гормоны получены в достаточно очищенном виде, что дало возможность экспериментально изучить действие каждого гормона в отдельности (в физиологических условиях имеет место только сочетанное действие гонадотропинов). Гонадотропные гормоны вырабатываются не только в женском, но и в мужском организме. У мужчин их выработка происходит относительно равномерно, у женщин — циклически, в соответствии с фазами менструального цикла.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) вызывает у гипофизэктомированных инфантильных животных увеличение веса яичников за счет роста фолликулов и клеток гранулезы. Лютеинизирующий гормон при введении гипофизэктомированным инфантильным животным вызывает гипертрофию клеток теки, образование безъядерных глыбок во влагалищном отделяемом — признак эст-

рогенного влияния, но не действует на клетки гранулезы. У взрослых животных лютеинизирующий гормон после удаления гипофиза не может задержать начавшееся обратное развитие желтых тел. Как у самок, так и у самцов лютеинизирующий гормон вызывает рост интерстициальных клеток (откуда его второе название ICSH, interstitial cells stimulating hormone). Его считают также «ответственным» за развитие вторичных половых признаков. Когда были получены препараты ФСГ с минимальной примесью ЛГ и препараты, почти полностью лишенные ФСГ-активности, было установлено, что развитие фолликулов и появление овуляции обусловлено совместным действием ФСГ и ЛГ. Если вводить одновременно оба гормона, то у гипофизэктомированных животных происходит нормальный рост фолликулов, овуляция, развитие желтого тела и развиваются вторичные половые признаки. Считают, что для овуляции, образования и функционирования желтого тела необходим еще один гормон передней доли гипофиза — лютеотропный гормон (ЛТГ). ЛТГ, назначаемый в послеродовом периоде, увеличивает лактацию.

О количестве гонадотропных гормонов в организме судят по их выделению с мочой. В детском возрасте выделяется незначительное их количество, в период полового созревания оно постепенно растет, а к моменту наступления половой зрелости наблюдается временный подъем гонадотропинов выше уровня, который держится в генеративном периоде. По мере ослабления функции яичников в климактерическом периоде количество гонадотропинов в моче нарастает. При отсутствии половых гормонов в менопаузе или после кастрации количество гонадотропинов сильно увеличивается. Качественный анализ показывает, что в период менопаузы преобладает ФСГ.

Существенное повышение уровня гонадотропинов наблюдается между 10 и 15-м днями менструального цикла. Моча здоровой женщины в генеративном периоде содержит приблизительно одинаковые количества ФСГ и ЛГ.

Большое количество гонадотропинов содержится в крови жеребых кобыл. Интересно, что в моче лошади их нет. Гонадотропины, находящиеся в крови беременных кобыл, оказывают выраженное действие как ФСГ

передней доли гипофиза. Лютеинизирующее их влияние крайне незначительно. Поэтому изготавливаемый из сыворотки жеребых кобыл *сывороточный гонадотропин* применяют как ФСГ.

Препарат выпускают в виде белого порошка, по 500 и 1000 ЕД в 1 ампуле, с приложением ампул растворителя (вода). Растворы нестойки, быстро разлагаются. Есть сывороточный гонадотропин и в таблетках по 50 ЕД для сублингвального применения.

Гонадотропин хорионический или хориогонин выделяют из мочи беременных женщин. Хориогонин — продукт плодного яйца — хориальной ткани беременной женщины, а не ее гипофиза. Но этот гормон обладает свойствами, близкими к ЛГ гипофиза, и применяется тогда, когда необходимо восполнить действие ЛГ. Хорионический гонадотропин выпускают во флаконах по 500, 1000 и 2000 ЕД с приложением ампул растворителя — 2 мл изотонического раствора поваренной соли. Растворить необходимо непосредственно перед введением. Есть данные о том, что хориогонин не всегда способен существенно стимулировать яичники, а иногда даже может вызывать в них определенные дегенеративные изменения (Г. Д. Арnaudов, 1975, и др.).

Пролактин (препарат ЛТГ) выпускают во флаконах по 5 мл. Каждый миллилитр содержит 5 ЕД. Опыт по использованию этого препарата для регуляции нарушений цикла практически отсутствует. Применяют для лечения гипогалактии.

РЕЛИЗИНГ (РИЛИЗИНГ)-ФАКТОРЫ (ГОРМОНЫ) ИЛИ ЛИБЕРИНЫ

Гипоталамические гормоны, управляющие гонадотропной активностью гипофиза (англ. *release* — освобождать, лат. *liber* — свободный). Schally, Kastin, Arimura (1972) выделили вещество, контролирующее секрецию ФСГ и ЛГ гипофизом, основательно изучили его в эксперименте, испытали в клинике, расшифровали химическую структуру (оказалось, что вещество имеет полипептидное строение) и синтезировали. Изучали гипоталамические факторы и многие другие авторы (Gual, 1973; Makino, Greer, 1973, и др.). Было выяснено, что в управлении секрецией гонадотропинами, помимо рели-

зин-факторов принимают участие и другие вещества (Kushima, Fukushima, 1973).

Вопросы гипоталамической регуляции гонадотропных функций гипофиза интенсивно изучаются (В. И. Покрышкин, В. Н. Бабичев, 1975, и др.).

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГОРМОНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Эстрогены — натуральные и синтетические — вещества с очень высокой физиологической активностью. Независимо от того, вырабатываются ли они в самом организме или вводятся извне в виде лекарственных препаратов, эстрогены при достижении определенной концентрации оказывают тормозящее влияние на гонадотропные функции гипофиза. Обычно после прекращения поступления эстрогенов и снижения их уровня гонадотропная активность гипофиза снова повышается и может даже превысить исходную. У женщин с неустойчивой регуляцией цикла гонадотропная деятельность гипофиза и после прекращения введения эстрогенов остается ослабленной. Изменения в гипофизе могут носить необратимый характер. При назначении достаточно больших доз эстрогенов в течение продолжительного времени можно получить прекращение гонадотропной активности гипофиза и одновременно тяжелое нарушение продуцирования других тронных гормонов. Полное выключение тронных функций гипофиза, так называемая гормональная гипофизэктомия, наблюдается редко, только при длительном действии очень высоких доз. Но и частичное нарушение функции гипофиза неблагоприятно сказывается на обмене веществ, кровообращении и других сторонах деятельности организма, снижая его сопротивляемость.

При решении вопроса о выборе дозы эстрогенов не нужно забывать, что в норме на протяжении менструального цикла в организме продуцируется индивидуально от 100 000 до 500 000 МЕ эстрогенов (Ш. Милку, Дэрилэ-Мустер, 1973; Parkes, 1932; Gitsch, 1961, и др.), а при любых нарушениях цикла, которые можно рассчитывать восстановить гормональной терапией, количество эстрогенов в организме больной не равно нулю.

При лечении ДМК мы имеем дело с больными, у которых функция половых желез не выключена полностью,

а только нарушена и обычно лишь в незначительной степени. Поэтому суммарная применяемая доза не должна превышать, по крайней мере, указанное количество эстрогенов, требующееся для полного обеспечения цикла у кастрированной женщины. Трудно согласиться с рекомендациями применять одномоментно дозы эстрогенов, соответствующие (или превышающие) их месячную норму с какой бы целью их не назначали. Таковы «ударные дозы», используемые некоторыми авторами (В. Э. Лийврад, В. А. Каск, 1973, и др.). Так, уже 1 мл 2% масляного раствора синэстрола содержит 200 000 МЕ, а предлагаемая методика предусматривает и повторные инъекции.

Длительное введение эстрогенов приводит к маточному кровотечению в результате искусственно вызванной гиперплазии эндометрия, то есть к маточному кровотечению по механизму, как при персистенции фолликула, а затем и возникновению метапластических изменений в матке и молочных железах и является опасным в смысле возникновения атипических превращений в реагирующих тканях.

Побочные явления, не связанные с присущим им гормональным действием, препараты натуральных эстрогенов вызывают редко. Назначение синтетических препаратов эстрогенов иногда сопровождается потерей аппетита, тошнотой, рвотой, ощущением дурноты, поносом, кожными высыпаниями. Некоторые больные жалуются на боль в подложечной области, головную боль, неприятные ощущения в области желудка, болезненность, припухание и зуд молочных желез. Массивное применение эстрогенов (в особенности синтетических) может вызвать обострение или появление заболеваний печени, почек, психики и др. (См. также противопоказания к применению эстрогенов).

У пожилых женщин с выраженными атрофическими и дистрофическими изменениями наружных половых органов и влагалища при необходимости местного применения эстрогенов необходимо учитывать возможность их всасывания и действия на эндометрий с последующим маточным кровотечением (Beclere, 1966, и др.). В таких случаях целесообразно применять эстриол, который вызывает пролиферацию влагалищного эпителия, но не действует на пролиферацию эндометрия.

Назначение гестагенных препаратов может осложниться тошнотой, рвотой, головной болью, диареей, задержкой жидкости в организме, понижением полового влечения, появлением угрей; у больных бронхиальной астмой, эпилепсией или мигренью могут наблюдаться тяжелые приступы, в особенности при использовании депо-препаратов, например оксипрогестерона-капроната.

Однако опасность передозировки гестагенов значительно меньше, чем эстрогенов. Гестагены, как и эстрогены, тормозят гонадотропную активность гипофиза и назначение их может привести к угнетению овуляции и изменению срока наступления менструации. Применение гестагенов в лечении ДМК противопоказано в тех случаях, когда дисфункциональное кровотечение наблюдается на фоне пониженной эстрогенной насыщенности. Синтетические гестагены обладают сильно выраженным тормозящим действием на переднюю долю гипофиза. Они оказывают вирилизующее действие на внутриутробный плод и поэтому противопоказаны при беременности. Кроме того, уже средние дозы синтетических гестагенов вызывают ощущение полноты и напряжение в молочных железах. Свойство эстрогенов и гестагенов угнетать гонадотропную активность гипофиза и подавлять овуляцию дало основание применять их для предохранения от беременности. Подбираются минимальные дозы, которые, суммируясь с эндогенными гормонами женщины, должны воспрепятствовать наступлению овуляции и вместе с тем при длительном их применении не вызывать нарушения здоровья (Margulis, Ambrus, 1965; Sterba, 1968, и др.).

Большую осторожность следует соблюдать при необходимости применения мужского полового гормона и его синтетических заменителей. В еще большей степени, чем эстрогены, андрогены ускоряют процесс развития и созревания костной ткани, закрытие эпифизарных щелей и поэтому их не рекомендуют применять в период полового созревания.

Назначая андрогены, следует учитывать, что они могут вызвать нарушение цикла, угнетая систему гипоталамус — гипофиз.

При передозировке андрогенов усиливается волосистость вначале на ногах, а затем на лице. Поверхность кожи становится жирной, появляются угри, увеличивает-

ся вес (анаболическое действие: андрогены оказывают влияние на обмен веществ, повышая его). Наблюдается повышение полового влечения, гипертрофия клитора, огрубение голоса. Последнее нередко бывает необратимым. С возрастом вероятность появления признаков вирилизации под влиянием введения андрогенов снижается.

Повышение артериального давления — противопоказание для назначения андрогенов. Нежелательно вводить андрогены и при гирсутизме (гипертрихозе).

При лечении ДМК кортикостероидами нужно иметь в виду, что гормоны коры надпочечников не рекомендуется назначать больным, склонным к простудным заболеваниям, психозам, повышениям артериального давления, остеопорозу, а также с язвенной болезнью или сахарным диабетом. При передозировке кортикостероидов появляются признаки синдрома Кушинга — лунообразное лицо, ожирение, остеопороз, повышение артериального давления, появление акне и др. Нельзя сразу отменять введение кортикостероидов — существует опасность появления маточного кровотечения в связи с падением уровня стероидов (как при атрезии фолликула или желтого тела).

Длительное использование препаратов гонадотропного действия вызывает развитие рефрактерности к ним, вследствие образования антигонадотропных антител. Поэтому при продолжительном применении препарата эффективность его действия постепенно уменьшается, затем исчезает, особенно при использовании больших доз. Однако в дальнейшем чувствительность к гонадотропинам восстанавливается. Длительное применение сывороточно-го гонадотропина может осложниться образованием кист яичников.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

В диагностике ДМК весьма существенная роль принадлежит оценке функциональной активности системы реализации цикла — процессу, известному под названием функциональной диагностики.

Патологические изменения в комплексе гипоталамус — гипофиз — яичники — матка, составляющие сущность функциональных нарушений при ДМК, как и фи-

зиологическая его деятельность, приводящая к нормальным менструальным кровотечениям, сопровождаются наиболее ярко выраженными изменениями в конечных звеньях реализации цикла — в системе яичники — матка — влагалище. Здесь эти функциональные проявления становятся более доступными клиническому наблюдению и могут быть изучены самыми убедительными и достоверными методами исследования, имеющимися в распоряжении врача, — морфологическими методами.

Морфология и функция взаимообуславливают друг друга. Нераздельность строения и деятельности дает возможность на основании изучения морфологии органов и тканей с большой степенью надежности определять особенности их функции.

Поэтому среди прочих применяемых для целей функциональной диагностики способов морфологические методы определения функциональной активности половых желез — цитологический и гистологический — заслуживают особого внимания.

Строение плоского многослойного эпителия влагалища и функционального слоя слизистой оболочки полости матки — эндометрия детерминируются влиянием половых гормонов, выделяемых яичником. Правильная интерпретация возникающих морфологических особенностей позволяет достаточно надежно и убедительно оценивать характер гормональной насыщенности организма больной.

Изучение морфологических методов диагностики в процессе обследования 1523 женщин различного возраста — здоровых и больных с гинекологическими заболеваниями — с последующим анализом результатов применения этих методов у 616 больных с ДМК, обследованных различными методами, в том числе и биохимическими, позволили выяснить следующие важные для клинической практики положения, расширяющие диагностические возможности морфологических методов в распознавании ДМК.

1. Цитогормональное исследование влагалищного отделяемого позволяет судить не только о характере, но и о степени выраженности имеющейся у больной гормональной насыщенности, то есть дает возможность ориентироваться и в количествах действующих в организме эстрогенов и гестагенов.

2. Наблюдаемое у ряда женщин несоответствие между данными цитогормонального и гистологического ис-

следований не только не является недостатком этих методов, но и увеличивает значимость получаемой этими методами информации, позволяя судить о продолжительности и характере предшествующих гормональных воздействий. Сопоставляя данные одновременного цитологического и гистологического исследований, можно установить форму функционального нарушения у конкретной больной.

Подобной информативностью однократного исследования не обладает ни один из применяющихся в настоящее время методов функциональной диагностики.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитологический метод основан на микроскопическом изучении клеточных элементов, самостоятельно отторгнутых из поверхностей слизистых оболочек или полученных при пункции, аспирации, поверхностном соскобе или из кусочка ткани, взятой для биопсии (И. Д. Арист, 1967; Boschann, 1973, и др.).

Основные направления цитологического исследования, применяемые в гинекологии и акушерстве, — это цитогормональная диагностика — определение гормональной насыщенности организма, распознавание злокачественных новообразований, диагностика беременности и ее нарушений (М. Г. Арсеньева, 1973; Papanicolaou, 1946; Stegner, 1973, и др.).

Цитогормональное исследование обладает значительными диагностическими возможностями при распознавании формы нарушения деятельности половых желез. Не меньшее значение в процессе дифференциального диагностирования причин кровотечения имеет выявление элементов неоплазмы или частиц плодного яйца в отделяемом из полости матки.

Получение материала и приготовление препаратов для цитологического исследования

При получении материала для цитологического исследования важно, чтобы женщина в последние сутки не имела половых сношений и влагалищных манипуляций (внутреннее исследование, спринцевание, ванночки, тампоны, прижигание шейки матки и др.).

Материал для цитогормонального исследования берут из передней или боковой стенки верхней трети влага-

лица. Пинцетом, шпателем, корнцангом, тупой кюреткой или желобоватым зондом можно взять материал для мазка из вагинального отделяемого. Для выявления элементов плодного яйца и диагностики злокачественных новообразований отделяемое берут из полости матки, аспирируя его шприцом Брауна, или готовят препараты из тканевых кусочков, полученных при выскабливании полости матки или вакуум-аспирации эндометрия.

В зависимости от метода микроскопии готовят нативные или фиксированные и окрашенные препараты.

Морфологические элементы вагинального отделяемого в норме

В результате нормальных циклических процессов, происходящих непрерывно в организме женщины, в вагинальное отделяемое эксфолируются морфологические элементы эпителиального и неэпителиального характера (клетки крови, слизь, клетки соединительной ткани и другие случайные составные части).

Наиболее важны для диагностики морфологические особенности клеток эпителия. На их изучении базируется как гормональная диагностика, так и цитологическое определение злокачественных новообразований. Имеет значение также изучение сопутствующих морфологических элементов.

Эпителиальные элементы

В мазках встречается два вида эпителия — *плоский и цилиндрический*.

Плоский эпителий попадает в отделяемое из половых губ, преддверия влагалища и его стенок, а также из влагалищной части шейки матки.

Цилиндрический эпителий может попадать из цервикального канала или поверхности влагалищной части шейки матки при наличии эктропиона, из полости матки, а в редких случаях из маточных труб.

Клетки плоского эпителия поверхностных и более глубоких слоев (интермедиарные клетки) — наиболее часто встречающиеся и многочисленные элементы влагалищного мазка.

Клетки поверхностного слоя плоского эпителия влагалища можно охарактеризовать как большие полиэдри-

ческие эпителиальные клетки с хорошо очерченными границами и маленьким пикнотическим ядром (рис. 5). Они устойчивы против бактериального цитолиза и не разрушаются палочками Додерляйна в отличие от интермедиарных клеток.

Интермедиарные клетки меньше клеток поверхностного слоя и больше парабазальных. Чем поверхностнее расположен слой интермедиарных клеток, тем ближе эти клетки по морфологии к клеткам поверхностного слоя (рис. 6). Чем глубже расположены интермедиарные клетки, тем больше они напоминают парабазальные. Форма клеток интермедиарных слоев полиэдрическая, цитоплазма их при окрашивании выглядит светлее, чем цитоплазма клеток самых глубоких слоев. Интермедиарные, как и поверхностные, клетки дают положительные реакции на гликоген. Вагинальные палочки способны вызывать распад их цитоплазмы с появлением свободных неизменных ядер.

Особую форму интермедиальных клеток представляют собой *навикулярные клетки*, которые обычно находят при беременности.

Ядра навикулярных клеток скорее штифтообразные, чем круглые или овальные. Цитоплазма имеет «лодкообразную» вытянутую форму. Навикулярные клетки богаты гликогеном и также подвергаются цитолизу вагинальными палочками.

В парабазальных и базальных клетках (рис. 7, 8) ободок цитоплазмы не намного шире, чем диаметр прозрачного пузырьковидного ядра. Базальные клетки являются клетками герминативного слоя вагинального эпителия. Они непосредственно связаны с базальной мембраной и в физиологических условиях не эксфолируются. Только при грубом получении материала или при наличии эпителизирующейся эрозии они могут отторгаться или отслаиваться. Парабазальные клетки определяются в мазках чаще. Их ядра мало отличаются от ядер базальных клеток. Цитоплазма парабазальных клеток более полиморфна и имеет большие размеры. При окрашивании цитоплазма этих клеток окрашивается слабее, чем у базальных. Чем больше размеры клеток, тем светлее окрашивается их цитоплазма. Базальные и парабазальные клетки четко очерчены. При дегенерации в их цитоплазме находят вакуоли. Иногда отмечается полихромазия, обыч-

но характерная для клеток поверхностного слоя. В результате дегенеративного автолиза может наступить растворение цитоплазмы, что ведет к появлению свободных ядер, лишенных цитоплазмы. При склеивании свободных ядер могут появляться синцитиальные образования. Чтобы не поставить ложный диагноз злокачественного новообразования, обращают внимание на однообразии размеров, формы и структуры отдельных ядер.

Вокруг ядер иногда можно видеть перинуклеарные вакуоли, которые находят в клетках базального и парабазального слоев при вагинальной инфекции или инвазии, а также после воздействия ионизирующей радиации. Цитоплазма парабазальных клеток может иметь нетипичную форму — четкообразную, веретенообразную и др.

Клетки цилиндрического эпителия цервикального канала (рис. 9, 10) можно легко распознать, если цитоплазма их сохранена. Клетки имеют вытянутую, часто веретенообразную форму, границы цитоплазмы очерчены не так четко, как у клеток плоского эпителия. Клетки цилиндрического эпителия цервикального канала находят обычно в материале, полученном из канала шейки матки.

В мазках из заднего свода и влагалищной части шейки матки такие клетки встречаются редко.

Маленькие цилиндрической формы клетки эндометрия, как и клетки цилиндрического эпителия цервикального канала, при рассматривании сверху или снизу напоминают собой пчелиные соты. Однообразие ядер по форме и размерам и частое перекрывание ядер друг другом делает эти клетки похожими на цилиндрический эпителий цервикального канала. Однако клетки эндометрия меньше, чем клетки эпителия цервикального канала, которые отличаются также большей вариабельностью размеров. Отличить клетки эндометрия от плоского эпителия легко по их форме и размерам ядер. Цитоплазма клеток эндометрия склонна к дегенерации. Хорошо сохранившиеся клетки можно найти только в препаратах, приготовленных из материала, аспирированного из полости матки (рис. 11). На рис. 12 для сравнения изображены атипические клетки эндометрия при карциноме.

Морфологические элементы мазка эпителиального происхождения

Морфологические элементы крови — *эритроциты и лейкоциты* во влагалищном отделяемом встречаются часто.

Если мазок взят при кровотечении и большое количество эритроцитов в препарате затрудняет постановку цитологического диагноза, нужно получить материал для исследования повторно или исследовать препарат после обработки его слабой уксусной кислотой, которая вызывает гемолиз эритроцитов, не нарушая морфологии эпителиальных элементов.

Лейкоциты встречаются во всех мазках. Они попадают в отделяемое влагалища путем миграции через вагинальную стенку или являются составной частью воспалительного экссудата. Появление лейкоцитов в отделяемом можно объяснить наличием воспалительных изменений или гормональными влияниями.

При большом недостатке эстрогенов лейкоциты могут приобретать вытянутую форму с клинообразно расширенным концом. Появление таких форм лейкоцитов служит дополнительным признаком для определения гормонального состояния организма.

При воспалениях влагалища, влагалищной части шейки матки, цервикального канала и эндометритах лейкоцитов может быть такое большое количество, что диагностика гормональных состояний или аномалий эпителия делается невозможной.

Лимфоциты встречаются в отделяемом в небольших количествах. Они могут быть похожими на одиночные клетки эндометрия.

Фиброциты имеют вид узких вытянутых клеток, лежащих иногда в виде пучков. Иногда встречаются *малые гистиоциты* (рис. 13) и многоядерные гистиоцитарные гигантские клетки, которые особенно часто падают после воздействия ионизирующей радиации, а также при рассасывании инородных тел влагалища (например, кетгутовых нитей после операции).

В отделяемом может наблюдаться фибрин в виде длинных тонких полос, кровяной пигмент, слизь. Особенно много слизи при повышенной секреции шейечных желез. Палочки Додерляйна в отделяемом влагалища

имеют разнообразную форму — от коротких коккообразных форм до длинных бацилл (рис. 14). В вагинальном отделяемом иногда находят трихомонады.

Встречаются различные виды грибков. Заражение грибками бывает в любом возрасте, независимо от действия половых гормонов и влагалищной среды (Ostrzenski, 1974, и др.).

Кроме перечисленных морфологических элементов в отделяемом нередко есть различные виды стрептококков, стафилококков и других микроорганизмов. Иногда можно наблюдать сперматозоиды.

Цитологическая диагностика гормональной насыщенности женского организма

Влагалище покрыто плоским многослойным эпителием, состоящим из нескольких слоев эпителиальных клеток. Клеточные элементы различных слоев отличаются друг от друга по форме, размерам самих клеток и их ядер, соотношением цитоплазма — ядро и другими, описанными выше признаками, позволяющими определить, из какого слоя эпителия данная клетка исходит.

Самый глубокий, нижний (базальный или герминативный) слой клеток расположен непосредственно на базальной мембране. За ним по направлению к просвету влагалища идут слои парабазальных клеток. Еще поверхностнее — слои интермедиарных клеток. Над ними — поверхностные клетки, среди которых различают самые поверхностные ороговевшие клетки с пикнотическими ядрами и клетки, не достигшие полной зрелости, располагающиеся несколько глубже.

По мере созревания базальная клетка продвигается по направлению кнаружи, проходя последовательно стадии различных слоев, а затем слущиваясь. Новые базальные клетки образуются непрерывно, компенсируя клеточные потери через эксфолиацию.

При естественном слущивании эпителия во влагалищное отделяемое попадают клетки различных слоев; клетки верхних эпителиальных рядов составляют при этом большинство.

Влагалищный эпителий является тканью-мишенью для половых гормонов. Высота пролиферации этого эпи-

теля зависит от интенсивности и характера гормональной насыщенности организма. Эта зависимость и лежит в основе цитологической диагностики гормональных состояний женского организма.

Пролиферация плоского многослойного эпителия влагалищной стенки однозначно зависит от количества действующих в организме эстрогенов: чем сильнее выражена эстрогенная насыщенность, тем до более высокого слоя пролиферирует эпителий и тем более зрелые клеточные его элементы составляют большинство во влагалищном отделяемом. При хорошо выраженной эстрогенной насыщенности отделяемое состоит преимущественно из ороговевших клеток с пикнотическими ядрами. Снижение уровня эстрогенов сопровождается снижением высоты пролиферации влагалищного эпителия, уменьшением количества клеточных рядов и степени зрелости клеток, образующих наружные, обращенные в просвет влагалища слои. Под влиянием гестагенов влагалищный эпителий не достигает полной зрелости. Клетки sluциваются на стадии интермедиарных.

При любом состоянии гормональной насыщенности и, соответственно, при любой высоте пролиферации влагалищного эпителия, во влагалищное отделяемое попадают не только клеточные элементы, являющиеся в момент исследования самыми поверхностными. Правда, такие клетки составляют большинство, но в отделяемом находят и клетки более глубоко расположенных слоев.

Не все встречающиеся в препарате эпителиальные элементы имеют одинаковое диагностическое значение.

Преобладание зрелых клеток плоского эпителия с пикнотическими ядрами свидетельствует о том, что эпителий влагалища находится в состоянии наиболее выраженной пролиферации, что свидетельствует о достаточной эстрогенной насыщенности. Поэтому относительное количество эпителиальных клеток с пикнотическими ядрами свидетельствует о степени насыщенности организма эстрогенами.

Интермедиарные клеточные слои становятся самыми наружными, если влагалищный эпителий находится под выраженным воздействием гестагенов. К тому же интермедиарные клетки под влиянием гестагенов приобретают благодаря завертыванию их краев лодкообразную форму.

Чем больше таких навикалярных клеток, называемых также клетками гестагенного влияния, находят в отделяемом, тем более высокие концентрации гестагенов действуют в организме.

Увеличение в препарате количества эпителиальных клеточных элементов более глубоких слоев — признак уменьшения высоты пролиферации влагалищного эпителия, что свидетельствует о снижении гормонального уровня в организме.

Для того чтобы судить о степени пролиферации влагалищного эпителия и значит об уровне гормональной насыщенности организма, определяют содержание упомянутых клеточных элементов в процентах: процент клеток поверхностного слоя с пикнотическими ядрами — кариопикнотический индекс (КПИ), процент интермедиарных клеток с завернутыми краями (ИК) и процент клеток глубоких слоев (КГС).

В основу цитологической диагностики гормональных состояний положено изучение морфолого-функциональных зависимостей на протяжении менструального цикла.

На протяжении нормального менструального цикла в организме женщины наблюдаются различные гормональные уровни, обусловленные различными, хорошо изученными и достаточно четко выраженными состояниями развития и функциональной активности фолликула и желтого тела.

Колебания гормонального уровня на протяжении цикла обусловлены динамическими изменениями морфологии и функции фолликула, а затем желтого тела, их ростом и нарастанием функциональной активности. Каждому состоянию фолликула или желтого тела присущи определенные функциональные возможности — определенный уровень гормональной насыщенности организма, адекватная пролиферация влагалищного эпителия и соответствующая микроскопическая картина влагалищного отделяемого.

При анализе результатов обследования большой группы здоровых женщин (381 человек) различного возраста с нормальным менструальным циклом выделено 5 количественных градаций гормональных уровней, определяемых цитогормональным исследованием и установлены достаточно четкие зависимости между наблюдаемой

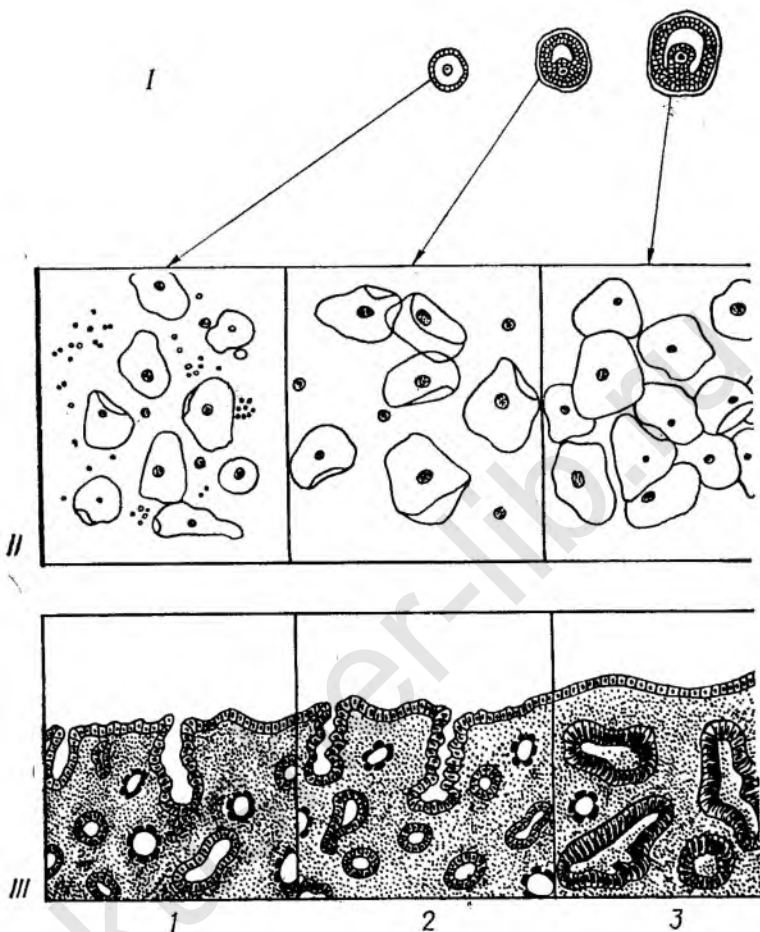


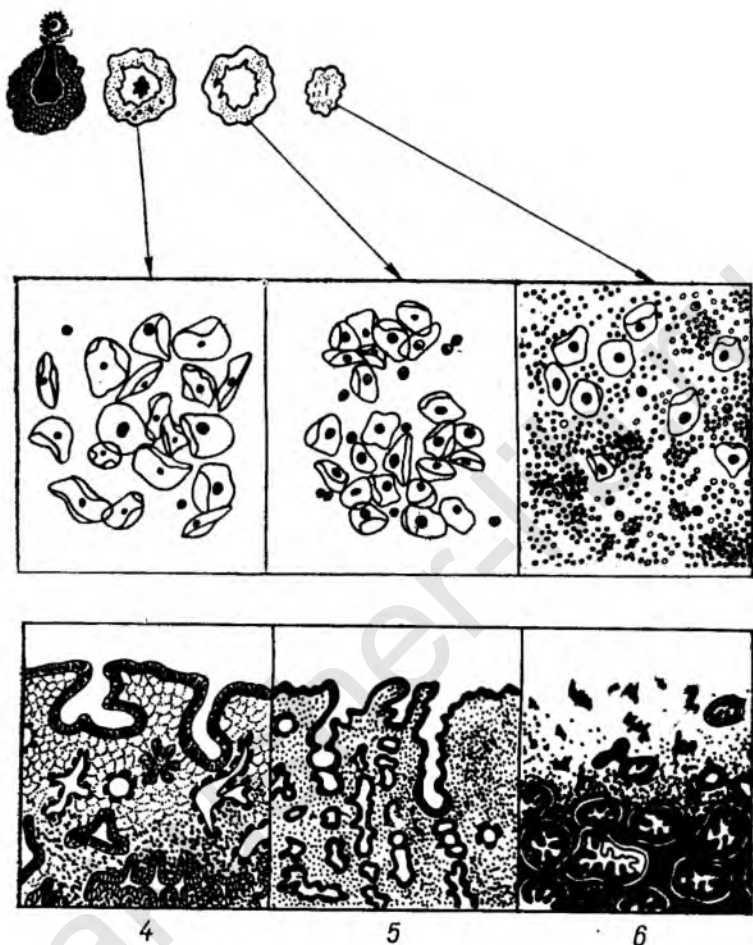
Рис. 15. Динамика морфологии вагинального отделяемого и функционального слоя.

I. Источник половых гормонов — фолликул, а затем желтое тело личинка.

III. Структура функционального слоя эндометрия.

1. Первые дни цикла. Фолликул в начале своего развития, эстрогены низкого уровня. 2. Середина первой фазы цикла. Фолликул недоразвит. Эстрогенов недостаточно. Эндометрий недоразвит. Гестагены снижены. Начало секреторных преобразований. Гестагенов достаточно. Эндометрий на высоте секреторных преобразований, менструальный распад эндометрия, находящегося в состоянии

цитологической картины, известным состоянием фолликула или желтого тела и гормональной насыщенностью в момент исследования (рис. 15).



ционального слоя эндометрия на протяжении нормального мен-

II. Цитологическое отражение гормональной насыщенности.

значительно понижены. Начало регенерации и пролиферации функцио-
Эстрогены понижены. Эндометрий в состоянии пролиферации. 3. Конец
на высоте пролиферации. 4. Начало второй фазы цикла, желтое тело
ний эндометрия. 5. Конец второй фазы. Созревшее желтое тело.
ний. 6. Обратное развитие желтого тела, падение гормонального уров-
секреторного метаморфоза.

Наиболее низкий КПИ — $20 \pm 1,4$ в сочетании с ИК, равным $37 \pm 2,2$ и КГС — $8 \pm 2,4$ паблюдается в первые 1—5 дней цикла. Близкие значения этих показателей имеют место также в послед-

ше 2 дня цикла: КПИ — $20 \pm 1,5$; ИК — $18 \pm 2,1$; КГС — $1 \pm 0,3$. Совокупность перечисленных значений КПИ, ИК и КГС характерна для состояний, отражающих наиболее низкий на протяжении цикла эстрогенный уровень, так как она с достаточным постоянством наблюдается в то время, когда фолликул находится на самых ранних стадиях своего развития и не дает еще существенного количества эстрогенов. Эта цитологическая картина обозначена как первый уровень гормональной насыщенности — «эстрогены значительно понижены» или «1».

На 6—10-е дни цикла КПИ увеличивается до $46 \pm 2,3$, интермедиарные клетки с завернутыми краями и клетки более глубоких слоев практически исчезают. Такая цитологическая картина соответствует пониженной эстрогенной насыщенности, которая имеет место при наличии в яичнике незрелого еще фолликула, то есть является промежуточной между значительно пониженной эстрогенной наблюдаемой в самом начале цикла и выраженной эстрогенной при созревшем фолликуле в середине цикла. При указанной цитологической картине дается заключение «эстрогены понижены» или «2». Дальнейшее повышение эстрогенного уровня (11—14-е дни цикла) сопровождается существенным увеличением карнопикиотического индекса (КПИ — $69 \pm 2,6$). Клетки гестагенного влияния и клетки более глубоких слоев отсутствуют. Лейкоцитов и бактерий мало, мазок чистый. Цитогормональное заключение — «эстрогенов достаточно» или «3».

С началом II фазы цикла, одновременно со снижением КПИ, отмечается постепенное увеличение количества интермедиарных клеток с завернутыми краями, свидетельствующих о действии гестагенов. КПИ — $52 \pm 2,6$, ИК — $20 \pm 2,8$. Клетки глубоких слоев почти не встречаются. Такая цитологическая картина, соответствующая времени начала функции желтого тела, обозначается — «гестагены понижены» или «4».

С расцветом функции желтого тела, по мере нарастания количества гестагенов в организме — 20—26-е дни цикла — увеличивается число клеток, отражающих гестагенное влияние, а количество поверхностных клеток с пикнотическими ядрами падает. ИК — $39 \pm 3,6$; КПИ — $33 \pm 2,0$. Клеток более глубоких слоев почти нет. Цитологическое заключение — «гестагенов достаточно» или «5».

(Недостающее от 100% число клеток составляют в основном интермедиарные клетки, не имеющие признаков гестагенного влияния, и клетки поверхностного слоя, не достигшие полной зрелости).

На протяжении нормального менструального цикла цитологически выделяются пять уровней гормональной насыщенности: 1) эстрогены значительно понижены; 2) эстрогены понижены; 3) эстрогенов достаточно; 4) гестагены понижены; 5) гестагенов достаточно.

При сопоставлении цитологических показателей влагалищного отделяемого здоровых женщин с показателями, полученными при обследовании 616 больных с ДМК, выяснилось, что эти показатели в значительной мере идентичны.

Так, четко выделялась группа больных, у которых КПИ был в пределах $19 \pm 4,1$; ИК — $35 \pm 3,2$ КГС — $12 \pm 4,2$, то есть показатели соответствовали цитогормональному диагнозу — «1. Эстрогены значительно понижены».

У части больных КПИ был в пределах $53 \pm 3,1$, почти при полном отсутствии интермедиарных клеток с завернутыми краями и клеток более глубоких слоев, то есть показатели соответствовали цитологическому диагнозу — «2. Эстрогены понижены». У большей группы больных ДМК цитологическая картина позволяла сделать заключение — «3. Эстрогенов достаточно», так как КПИ был в пределах $80 \pm 2,6$, а интермедиарные клетки гестагенового влияния и клетки более глубоких слоев практически отсутствовали.

Отчетливо дифференцировалась и гестагенная насыщенность. Так, при КПИ — $51 \pm 3,8$, ИК — в пределах $26 \pm 2,5$ и почти полном отсутствии клеток более глубоких слоев, ставился диагноз — «4. Гестагены понижены», а при КПИ в пределах $37 \pm 2,3$, ИК в пределах $43 \pm 2,7$ и отсутствии клеток глубоких слоев — диагноз «5. Гестагенов достаточно».

Установленные закономерности послужили основанием для использования наименований градаций гормональных уровней, различаемых при исследовании отделяемого в различные фазы нормального менструального цикла, также для обозначения результатов цитогормональных исследований у женщин с ДМК. Эти же данные позволяют высказать предположение, что в каждом конкретном случае ДМК *фолликул или даже желтое тело в яичнике больной находятся на такой же стадии своего развития, как и фолликул или желтое тело здоровой женщины на той стадии нормального развития, при которой наблюдается идентичная цитологическая картина (гормональная насыщенность)*.

Для диагностирования формы нарушения деятельности половых желез (а значит и для определения функции всей системы реализации цикла), обоснования адекватного лечения и контроля его эффективности и предсказания рецидивов кровотечения цитогормональный метод имеет определенные преимущества перед методами количественного определения половых гормонов в крови и моче: так как *позволяет определять непосредственную физиологическую реакцию организма на действие половых стероидов*.

Именно эти данные более важны для клинициста: благодаря вариабельности индивидуальной чувствительности организма к половым гормонам одинаковые их количества могут оказывать различный физиологический эффект.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

В процессе диагностирования ДМК гистологическое строение материала, полученного из полости матки, изучается в двух направлениях. Первое из них — распознавание патологических структур морфологического характера, способных давать маточное кровотечение, и без каких-либо нарушений полового цикла. Второе — интерпретация гормонально обусловленных морфологических особенностей эндометрия, функциональных его состояний, то есть структур, возникающих в результате действия в организме половых гормонов. (Е. Н. Петрова, 1959; О. И. Топчиева, 1967; Ulm, 1970; Hofmeister, 1974; Martinez — Manautou и соавт., 1975, и др.).

Признаки, на основании которых дифференцируются функциональные состояния эндометрия

При распознавании функциональных состояний эндометрия (рис. 20, 21, 22, 23, 24, 25) обращают внимание на толщину функционального его слоя, форму и просветы желез, высоту цилиндрического эпителия желез, форму его ядер и их локализацию в клетках эпителия, наличие подъядерной вакуолизации, появление децидуоподобных (децидуальных) превращений стромы, состояние сосудов (табл. 1).

Морфолого-функциональные зависимости при нормальном менструальном цикле

Сопоставление данных гистологического исследования эндометрия, полученного в различные фазы нормального менструального цикла, и результатов цитогормонального изучения влагалищного отделяемого, взятого одновременно у тех же женщин, обнаруживает следующие корреляции (см. рис. 15, табл. 2).

1. Эндометрий, полученный накануне или во время нормальной менструации, имеет отчетливые признаки секреторных превращений и находится в начале или в процессе распада и десквамации. Эстрогенный уровень в организме в это время значительно понижен.

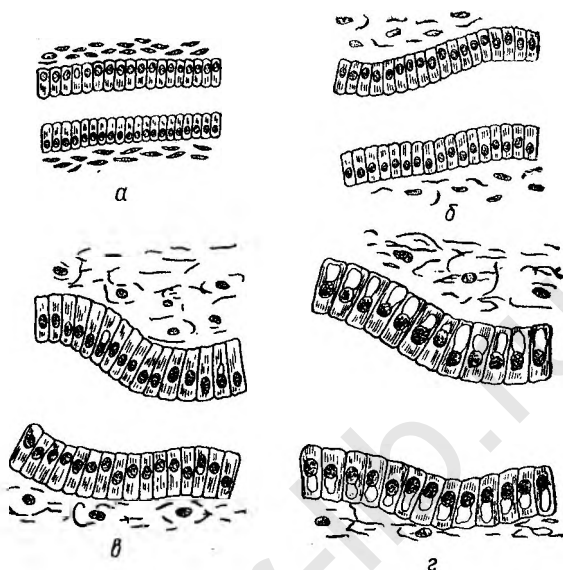


Рис. 25. Схематическое изображение некоторых признаков, учитываемых при дифференциальном диагностировании функциональных состояний эндометрия:

а — ранняя пролиферация. Железы прямые, просветы их узкие, эпителий желез призматический, форма ядер эпителия желез вытнутая, располагаются они у оснований клеток. Субнуклеарной вакуолизации нет. Децидуоподобных превращений стромы нет.

б — средняя пролиферация. Железы слегка извитые, просветы их несколько расширены, эпителий желез призматический, форма ядер эпителия желез овальная, располагаются они на различных уровнях, но ближе к основаниям клеток. Субнуклеарной вакуолизации и децидуоподобных превращений стромы нет.

в — ранняя секреция. Железы извитые, просветы их сильно расширены, эпителий желез призматический, форма его ядер овальная. Располагаются ядра эпителия желез на различных уровнях, ближе к середине клеток. Субнуклеарная вакуолизация в большом количестве. Децидуоподобные превращения стромы слабо выражены.

г — поздняя секреция. Железы пилообразные, просветы их сильно расширены, эпителий желез кубический, форма ядер — круглая, расположение ядер — в середине клеток. Субнуклеарной вакуолизации нет. Децидуоподобные превращения стромы хорошо выражены.

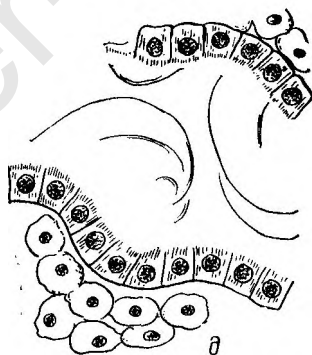


Таблица 1. Основные морфологические признаки функционального слоя эндометрия и их уровни в различные фазы нормального менструального цикла

Признак	Фаза цикла				
	ранняя пролифера- ция	средняя пролифера- ция	поздняя пролифера- ция	ранняя секреция	поздняя секреция
1. Толщина функ- ционального слоя	Незначительная 1	Умеренная 2	Большая 3	Большая 3	Большая 3
2. Железы, форма	Прямые 1	Слегка извитые 2	Извитые 3	Извитые 3	Плообразные 4
3. Железы, просве- ты	Узкие 1	Слегка расширены 2	Умеренно расши- рены 3	Сильно расширены 4	Сильно расши- рены 4
4. Эпителий желез, высота	Призматический 2	Призматический 2	Высокий призмат 3	Призматический 2	Кубический 1
5. Эпителий желез, форма ядер	Вытянутая 1	Овальная 2	Овальная 2	Овальная 2	Круглая 3
6. Эпителий желез, локализация ядер	У оснований кле- ток 1	Ближе к основа- ниям 2	Ближе к веруш- кам 3	Ближе к середине 4	В середине кле- ток 5

7. Эпителий желез, субклеточная вакуолизация	Нет	Нет	Местами	В большом количестве	Нет
	1	1	2	3	1
8. Децидуоподобные превращения стромы	Нет	Нет	Нет	Слабо выражены	Хорошо выражены
	1	1	1	2	3
9. Состояние сосудов, питающих функциональный слой	Слабо развиты	Слабо развиты	Извиты	Сильно извиты	Клубки спиральных артерий
	1	1	2	3	4

Если соскоб слизистой оболочки полости матки взят непосредственно после окончания менструации, то цитогормональное исследование дает тот же результат (эстрогены значительно понижены), а гистологически обнаруживается полное отсутствие функционального слоя.

Во всех указанных случаях фолликул находится на ранних стадиях своего развития, обуславливая наличие соответствующей гормональной насыщенности.

2. Слизистая оболочка полости матки, удаленная в 1 половине I фазы менструального цикла при наличии в яичнике незрелого фолликула, в зависимости от времени получения, находится в состоянии ранней или средней пролиферации, а эстрогены понижены.

3. Если соскоб берется во II половине или в конце I фазы цикла, когда в яичнике функционирует зрелый или почти зрелый фолликул, то строение функционального слоя соответствует поздней пролиферации. При этом при проведении цитогормонального исследования определяется достаточный эстрогенный уровень.

4. Слизистая оболочка полости матки, получен-

ная в начале II фазы нормального цикла при наличии в яичнике незрелого желтого тела, имеет гистологическое строение, соответствующее ранней секреции. Кольпоцитологически определяется пониженный гестагенный уровень.

5. Взятый во второй половине II фазы или в конце цикла, при зрелом желтом теле, эндометрий имеет строение, соответствующее поздней секреции. Одновременное цитогормональное исследование констатирует достаточную гестагенную насыщенность.

СТРОЕНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

*Структуры, идентичные наблюдаемым
при нормальном цикле*

Морфология функционального слоя эндометрия у части больных ДМК соответствует наблюдаемой на протяжении нормального менструального цикла в отдельные его фазы. При цитогормональном исследовании влагалищного отделяемого, полученного у таких больных одновременно с выскабливанием полости матки, оказывается, что гормональный уровень организма обычно соответствует значительно пониженному эстрогенному.

Для формирования любой структуры функционального слоя эндометрия требуется действие половых гормонов определенной продолжительности и интенсивности. Наличие этих гормонов обеспечивается в организме преимущественно развивающимся фолликулом или желтым телом. Поэтому установление при гистологическом исследовании строения эндометрия, идентичного наблюдаемому на одной из стадий нормального менструального цикла, дает основание считать, что у обследуемой больной фолликул или желтое тело в процессе своего развития достигли стадии, которая имеет место при таком же строении функционального слоя в соответствующую фазу нормального цикла, в условиях, когда развитие функционального слоя и деятельность яичника не нарушены. Значительно пониженный эстрогенный уровень

свидетельствует об отсутствии в организме в момент исследования существенного источника половых гормонов. Сопоставление приведенных результатов гистологического и цитогормонального исследований позволяет сделать вывод о том, что у обследуемой больной фолликул или желтое тело развивались нормально до стадии, которая нашла свое отражение в морфологии функционального слоя эндометрия. После этого наступило прекращение функционирования источника половых гормонов — фолликула или желтого тела — его атрезия, с падением гормонального уровня и появлением дисфункционального кровотечения.

Если функциональный слой эндометрия находят в состоянии пролиферации, то говорят об атрезии фолликула. Секреторные преобразования эндометрия дают основание для заключения о наличии атрезии желтого тела.

Стадию, на которой произошла атрезия фолликула или желтого тела, определяют на основании степени выраженности пролиферативных или секреторных изменений в функциональном слое эндометрия, в соответствии с градациями, дифференцируемыми в эндометрии на протяжении нормального менструального цикла.

Гормональная обусловленность ДМК при атрезиях фолликулов и желтых тел — возникновение кровотечения в связи с падением гормонального уровня — аналогична имеющей место при нормальной менструации. Менструальное кровотечение также начинается под влиянием резкого снижения уровня гормональной насыщенности после естественной, физиологической атрезии желтого тела в конце цикла.

Морфологические отличия функционального слоя эндометрия при нормальной менструации и ДМК в связи с атрезией фолликулов и желтых тел следующие.

Распад и десквамация наблюдаются лишь в конце клинически нормального цикла при хорошо развитом функциональном слое, находящемся в состоянии **ранней секреции**. В сравнительно редких случаях — при ановуляторных менструальных циклах нормальной продолжительности — функциональный слой к моменту начала менструации может находиться в состоянии **поздней пролиферации**. Некротические проявления в функциональном слое перед началом менструального кровотечения отчетливо выражены и охватывают одновременно всю

его толщю. Десквамация функционального слоя при этом равномерна на всем протяжении слизистой оболочки и заканчивается полным его отторжением до базального слоя.

При ДМК в связи с атрезией фолликулов и желтых тел некротические проявления в слизистой оболочке, находящейся на одной из стадий своего развития, обычно бывают выражены в различной степени и неравномерно на протяжении слизистой оболочки. Нередко распад и некроз функционального слоя эндометрия носит очаговый характер, то есть наблюдается только на отдельных участках, рядом с которыми структура слизистой оболочки сохраняется. Отторжение при этом обычно не бывает полным, то есть до базального слоя, как это наблюдается при нормальной менструации. По-видимому, это можно объяснить недостаточно крутым перепадом гормонального уровня при преждевременных и замедленных патологических атрезиях фолликулов и желтых тел на различных стадиях их развития в отличие от быстрого и резкого гормонального спада в связи с внезапным прекращением функции зрелого желтого тела в конце нормального менструального цикла.

Гиперплазия эндометрия

У большинства больных с ДМК слизистая оболочка полости матки находится в состоянии гиперплазии (Е. Н. Петрова, 1959; О. И. Топчива, 1967; Nedoss, 1971, и др.).

Различные виды гиперплазии функционального слоя эндометрия — это структуры, не наблюдающиеся при нормальном менструальном цикле. При гиперплазии в эндометрии имеются ясно выраженные признаки повышенной пролиферации. Функциональный и базальный слои не дифференцируются.

Гиперплазия эндометрия возникает как реакция слизистой оболочки на более продолжительную, чем в норме, гормональную стимуляцию. Она может возникнуть как в результате протрагированной функциональной активности основного источника половых гормонов в организме — фолликула или желтого тела, так и вследствие длительно существующего уровня половых стероидов, обусловленного гормонально активной опухолью или



Рис. 5. Клетки поверхностного слоя с гипертрофическими ядрами.



Рис. 6. Интермедиарные клетки.



Рис. 7. Парабазальные клетки.

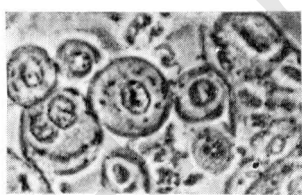


Рис. 8. Базальные клетки.

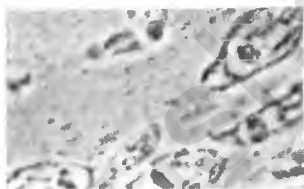


Рис. 9, 10. Цилиндрический эпителий канала шейки матки.

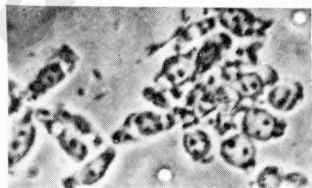


Рис. 11. Цилиндрический эпителий эндометрия.

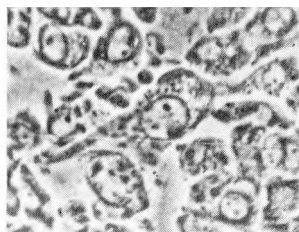


Рис. 12. Атипичный цилиндрический эпителий эндометрия.

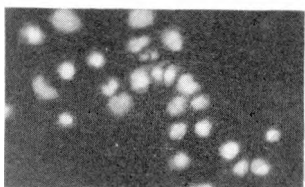
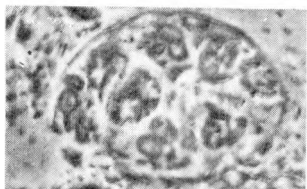
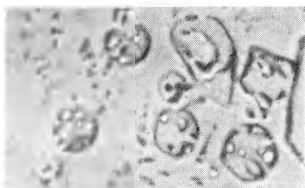
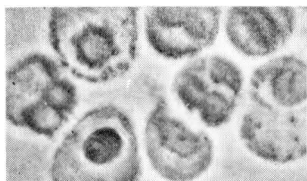


Рис. 13. Гранулоциты.

Рис. 14. Влагалищные па-
лочки, свободное ядро ли-
зированной эпителиальной
клетки; лейкоциты; трихо-
монады.

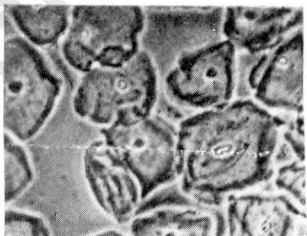
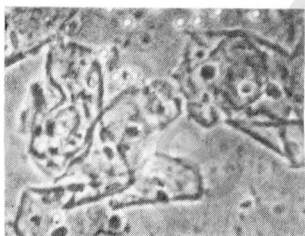


Рис. 16. Начало менструа-
ции. Эстрогены значитель-
но снижены.

Рис. 17. Вторая половина
I фазы. Эстрогенов доста-
точно.

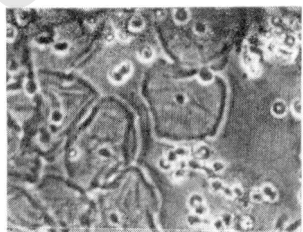


Рис. 18. ДМК при перен-
сении фолликула. Эстро-
генов достаточно.

введением половых гормонов извне в виде лекарственных препаратов.

Что касается степени гормональной насыщенности организма больных с гиперплазией эндометрия, то у каждой конкретной больной наблюдается один из уровней, имеющий место на какой-то стадии нормального менструального цикла.

Гормональная насыщенность обуславливается функциональной активностью той стадии развития фолликула или желтого тела, на которой наступила их персистенция у данной больной.

Гиперплазия, возникшая при действии более высоких концентраций эстрогенов, отличается увеличением числа митозов, заметным повышением активности клеточных делений в железистом эпителии и строме избыточно разросшегося функционального слоя.

Гиперплазированный эндометрий, развивавшийся при длительном влиянии пониженных количеств эстрогенов, выглядит иначе. Гиперпролиферация в таких случаях касается преимущественно железистого эпителия. Несмотря на редкие митозы, количество клеток железистого эпителия увеличивается, что приводит к его несорядности и увеличению числа светлых клеток.

Разница между базальным и функциональным слоями по мере развития гиперплазии становится все более заметной.

Постепенно увеличивается содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты в ядрах клеток железистого эпителия, в результате чего наступает выраженная их гиперхроматия.

Микроскопическое распознавание гиперплазии эндометрия обычно не вызывает затруднений. Для этой морфологической структуры характерно **неравномерное, беспорядочное расположение желез, кистовидные расширения и извитость некоторых из них. Толщина слизистой оболочки неравномерная, чаще избыточная.**

Нередко гиперплазированный эндометрий имеет местами форму выступающих полиповидных образований, чередующихся с гладкой и даже втянутой поверхностью. Полиповидные выросты, состоящие из гиперплазированного функционального слоя, не могут считаться полипами, если они не имеют характерного для полипов определенного микроскопического строения. Поэтому при-

менение в таких случаях термина «полипозная гиперплазия эндометрия» не оправдано.

Состояние желез при гиперплазиях эндометрия сильно варьирует. Встречаются узкие, прямые, но также и извилистые, с неравномерными просветами железы, кистовидно расширенные, без какой-либо закономерности, различной формы и размеров. Если кистовидные расширения желез многочисленны и сильно выражены, то говорят о строении «швейцарского сыра», определяя эту гистологическую структуру как железисто-кистозную гиперплазию эндометрия. При этом надо отметить, что указание на кистозное строение функционального слоя эндометрия не имеет существенного диагностического значения помимо того что оно является одним из признаков продолжительного действия половых гормонов в организме.

Для клинициста важны данные о характере гормонального воздействия, под влиянием которого формировалась имеющаяся гистологическая структура — под действием ли преимущественно эстрогенов или имел место также и гестагенный эффект. Длительность и характер гормонального воздействия, приведшие к формированию конкретной гистологической структуры, оцениваются на основании морфологических ее особенностей.

Суждение о том, вызвана ли гиперплазия эндометрия только действием эстрогенов, как это имеет место в большинстве случаев, или было также выраженное влияние гестагенов, составляют на основании структуры желез, их эпителия и стромы. Учитываются и особенности сосудов.

При гиперплазии, развивающейся под влиянием преимущественно эстрогенов, сосуды расширены, стенки их утолщены, в них нередко образуются тромбы. При действии гестагенов наблюдается увеличенное количество сосудов без существенных изменений их стенок и без наличия тромбов.

Интерпретация фиксируемых признаков и их уровней позволяет установить, имеет ли место железистая гиперплазия с признаками пролиферации или железистая гиперплазия с признаками секреции. Признаки пролиферации свидетельствуют о преимущественном действии эстрогенных гормонов, а признаки секреции — о влиянии гестагенов (рис. 26, 27, 28).

Временами встречается гиперплазированный эндометрий, имеющий на различных участках препарата неодинаковое строение (рис. 29). Например, на фоне гиперплазированного эндометрия с признаками пролиферации располагаются участки, в железах которых выражены секреторные изменения. Такую гиперплазию называют **смешанной гиперплазией эндометрия**. Возникновение смешанной гиперплазии объясняется, по-видимому, теми же причинами, что и появление смешанного эндометрия при нормальном менструальном цикле.

При непосредственном гистероскопическом наблюдении гиперплазированная слизистая оболочка имеет темно-красный цвет с расширенными извитыми сосудами и геморрагическими участками, в отличие от розового с тонкими сосудами нормального эндометрия.

При сильно выраженной железистой пролиферации наряду с вытеснением стромы наблюдаются беспорядочная извитость и тесное расположение железистых трубок. Такая картина может быть результатом вытеснения желез в определенные участки слизистой оболочки кистовидными образованиями, благодаря чему там возникает кажущееся увеличение числа желез. Истинное же увеличение количества желез во всей слизистой оболочке едва ли возможно, поскольку каждая базальная железа дает начало только одной железе функционального слоя, а ветвление желез наблюдается редко.

Причину расширения желез при гиперплазии объясняют по-разному. Возможно кистовидные превращения желез образуются в местах чрезмерной податливости стромы. Или же они возникают вследствие быстрого роста железистых трубок, обуславливающего их перегибы и нарушение проходимости.

Базальный слой при нормальном менструальном цикле, как известно, богат эластическими волокнами, функциональный — беден ими. При гиперплазиях эндометрия строма заметно неравномерная. Количество эластических волокон в ней повышено, располагаются они с различной плотностью. Наличие отечных, разрыхленных, бедных клеточными элементами участков стромы характерно для железистой гиперплазии. На таких участках отмечается наиболее выраженное расширение железистых просветов. Плотная, волокнистая строма как бы не позволяет расширяться располагающимся в ней железам.

Иногда протрагированное действие половых гормонов проявляется в повышенной пролиферации главным образом клеточных элементов стромы. Толщина функционального слоя эндометрия становится при этом избыточной преимущественно не за счет увеличения размеров желез, а благодаря чрезмерному разрастанию стромы. Железистых кист при этой форме гиперплазии почти не бывает, хотя железы гиперпластичны, расположение их беспорядочное — характерное для гиперплазии. Эпителий желез находится в состоянии повышенной пролиферации.

Плотность гиперплазированной стромы при этой форме гиперплазии также неравномерная. Сильно разрыхленная строма лежит рядом с участками, которые могут быть приняты за воспалительные инфильтраты, хотя являются центрами роста, лежащими вокруг сосудов. В бедных клеточными элементами участках наблюдается обильное пропитывание ткаевой жидкостью, местами с образованием отеков. Такая форма гиперплазии эндометрия получила название **стромальный тип гиперплазии эндометрия или гиперплазия стромы** (рис. 30).

Механизм кровотечения при гиперплазиях эндометрия отличается следующим. Кровотечение возникает из ограниченных, но нечетко демаркированных участков геморрагических некрозов, располагающихся на неповрежденной на остальном протяжении слизистой оболочки. Некрозы состоят большей частью из геморрагических инфарктов с расширенными капиллярами, обильно наполненными эритроцитами. Местами встречаются гиалиновые тромбы. Железы едва различимы. Их эпителиальные клетки располагаются скоплениями в пропитанной сегментоядерными лейкоцитами строме, где часто наблюдается гиалиноз. В то время, когда в еще хорошо кровоснабжаемых отделах функционального слоя ретикулярные волокна густо пронизывают строму, в некротических участках волокна находятся уже в стадии разложения.

После отторжения омертвевших участков функционального слоя слизистой оболочки возникают обширные раневые поверхности, кровоточащие из обнажившихся сосудов. Кровотечение обычно не останавливается сокращениями матки и прекращается только после удаления всего функционального слоя. Возможна иногда само-

стоятельная остановка дисфункционального кровотечения и даже наступившая в дальнейшем менструация еще не является свидетельством полного отторжения патологически измененного гиперплазированного функционального слоя. Даже после довольно продолжительного кровотечения в соскобе иногда можно найти участки гиперплазированной слизистой оболочки без признаков некроза.

Однако в большинстве случаев со временем весь функциональный слой постепенно отторгается. В полости матки, состоящей из неравномерной шероховатой раневой поверхности, остается тогда только базальный слой эндометрия с узкими железами. Поверхностный слой эпителия замещен наложениями фибрина, клеточного детрита и крови. Это состоявшие старые авторы называли «выжженная гиперплазия».

Причина нарушений кровоснабжения гиперплазированного эндометрия, ведущих к очаговым его некрозам и появлению маточного кровотечения, состоит, по-видимому, в недостаточном для поддержания разросшегося функционального слоя, ослабленном гормональном влиянии. Некоторое снижение гормонального уровня в организме зависит от постепенного понижения функциональной активности персистирующего фолликула или желтого тела.

Подтверждением сказанному являются находки гиперплазированного эндометрия у женщины без маточного кровотечения, а также возможность временного прекращения ДМК, связанных с персистенцией фолликула или желтого тела, назначением гормональных препаратов.

В некоторых случаях гиперплазированный эндометрий, полученный у больной, не имевшей до этого ДМК, находят полностью интактным, сохранившимся, без каких-либо признаков некроза. Чаще, однако, он бывает пронизан большими или меньшими красно-бурыми пятнами, соответствующими тромботическим очагам и некротической дезинтеграции. Они могут быть настолько мелкими, что их можно обнаружить только пересмотрев серию срезов. Обычно же они хорошо видны на фоне неповрежденных участков слизистой оболочки. Гистологические признаки демаркации на границе некротической и неповрежденной ткани гиперплазированного эндометрия почти отсутствуют, но граница, между ними видна всегда очень четко.

Иногда некроз гиперплазированного функционального слоя происходит быстро, равномерно захватывая одновременно всю его толщину, с последующим полным отторжением до базального слоя, как это обычно бывает при нормальной менструации. ДМК при этом длится недолго и клинически почти не отличается от менструального кровотечения. Такой исход гиперплазии эндометрия наблюдается при быстром обратном развитии, атрезии, предварительно персистировавшего фолликула или желтого тела с быстрым снижением гормональной насыщенности организма.

Если гиперплазия слизистой оболочки полости матки развивается в результате длительного воздействия существенно пониженных гормональных концентраций, как это бывает, например, при персистенции более ранних стадий развития фолликула, то могут развиваться структуры функционального слоя с резко уплотненной, склерозированной волокнистой стромой, известные как: **диспластический эндометрий**.

Структура диспластического эндометрия может формироваться также и вторично из предварительно развившейся гиперплазии функционального слоя эндометрия, если снижение уровня гормональной насыщенности у больной с гиперплазией происходит достаточно медленно и постепенно.

Диспластический эндометрий характеризуется небольшой, неравномерной толщиной. Поверхность его гладкая или перовная, с отдельными полновидными выростами. Расположение желез беспорядочное, распределяются они неравномерно и имеют не одинаковую форму. Одни железы узкие, прямые, другие — неправильно извитые, ветвящиеся или кистозно расширенные. Иногда наблюдается инвазия желез («железа в железе»).

Строма диспластического эндометрия мелкоклеточная, неравномерно уплотненная с преобладанием волокнистых структур. В самых поверхностных слоях слизистой оболочки строма более рыхлая и крупноклеточная.

В тканях диспластического эндометрия, полученного у женщины с длительно протекающими ДМК, обнаруживаются явления резкого нарушения кровообращения, очаги дистрофии, распада и изъязвления. Отек и гиперемия такой диспластической слизистой оболочки делают ее похожей на типичную гиперплазию эндометрия.

Дисфункциональные кровотечения у больных с диспластическим эндометрием начинаются вследствие дианедеза и разрыва расширенных полнокровных сосудов подэпителиального слоя эндометрия. Этот процесс сопровождается распадом и отторжением только очень небольших участков ткани, после чего происходит регенерация отдельных участков нарушенного функционального слоя. Затруднения для полного отторжения диспластического функционального слоя связаны, как считают, с патологической морфологией стромы, более плотной волокнистой ее структурой, представленной избыточно густой сетью эластических волокон. Возможно, благодаря этой особенности диспластического эндометрия снижена и его реактивность по отношению к гормональным воздействиям.

В климактерии и в начальный период менопаузы, когда функция половых желез существенно снижается и их гормонообразовательная деятельность отличается монотонностью, эндометрий часто попадает под влияние длительного действия значительно пониженных гормональных концентраций. В этих условиях нередко развиваются морфологические картины эндометрия, получившие название **переходной эндометрии**. Функциональный слой такой слизистой оболочки богаче фибриллами и плотнее, толщина его равна или только несколько превосходит высоту базального слоя. Железы прямые, иногда попадаются и извитые. Местами встречаются и кистовидные расширения желез, умеренно выраженные. Клетки железистого эпителия узкие, ядра их лежат у оснований. Временами железы бывают несколько гиперпластичными. Признаки секреции отсутствуют. Сосуды немного грубее, чем обычно наблюдаемые во время нормальной пролиферации нежные капилляры.

Терминами «диспластический» и «переходной» эндометрий охватывается большое разнообразие морфологических картин, детали которых обуславливаются степенью гормональной насыщенности организма и продолжительностью ее действия. Как гистологические диагнозы они идентичны, так как оба определяют структуры, возникающие при длительном существовании в организме больной существенно пониженных гормональных концентраций. При выявлении соответствующего строения слизистой оболочки морфологический диагноз ставится

в зависимости от возраста: диспластический эндометрий, найденный у женщины в периоде возрастного угасания функции половых желез, расценивается как переходной.

У некоторых больных с ДМК могут быть выявлены отклонения в морфологической картине базального слоя эндометрия, известные под названием **базальная гиперплазия**. Это состояние проявляется в утолщении базального слоя эндометрия с кистовидными превращениями желез, весьма неравномерными границами этого слоя с функциональным и с мышцей матки. Строма гиперплазировавшего базального слоя плотная, неодинаково уплотненная в различных участках, часто фиброзная, состоящая из вытянутых элементов. Расширение гиперплазировавшего базального слоя захватывает эндометрий всей полости матки или наблюдается только на отдельных его участках. Оно не сопровождается существенным увеличением общей толщины слизистой оболочки, так как функциональный слой при этом обычно становится тоньше, но может быть одновременно и гиперплазия функционального слоя. В отделах, расположенных ближе к функциональному слою, гиперплазировавшийся базальный слой может участвовать в его циклических превращениях. Сосуды при базальной гиперплазии резко выделяются, стенки их утолщены, часто склерозированы. На границе с мышечной стенкой или ближе к функциональному слою сосуды образуют клубки неправильной формы.

Базальную гиперплазию эндометрия легче диагностировать при отсутствии функционального слоя или же когда этот слой не имеет признаков патологической гормональной стимуляции. При наличии гиперплазии функционального слоя распознавание гиперплазии базального слоя в препарате, приготовленном из соскоба или аспирата, обычно невозможно.

Во время менструации вместе с функциональным десквамируется и часть гиперплазировавшего базального слоя. Отделение некротизированной слизистой оболочки при этом затруднено. Оно происходит медленно и неравномерно, что вызывает болезненные сокращения матки, удлиняет менструальное кровотечение и время регенерации слизистой оболочки.

Незначительная гиперплазия базального слоя эндометрия у женщин во вторую половину воспроизводитель-

ного периода считается возрастной нормой, если она не дает каких-либо клинических проявлений. Резко выраженная базальная гиперплазия представляет собой патологическое явление.

Морфолого-функциональные зависимости при дисфункциональных маточных кровотечениях

1. Если при ДМК находят строение эндометрия, соответствующее наблюдаемому в одну из фаз нормального менструального цикла, то это значит, что началу кровотечения и получению соскоба в организме женщины предшествовало действие половых гормонов, по продолжительности и характеру в большей или меньшей мере близкое тому, которое бывает при нормальном менструальном цикле.

Обычно ДМК, при которых определяется строение функционального слоя эндометрия, соответствующее одной из стадий нормального менструального цикла, начинаются в пределах одного цикла под влиянием резкого падения гормонального уровня в организме больной в связи с преждевременной гибелью, быстрой атрезией фолликула или желтого тела. На основании морфологии слизистой оболочки можно предположить, что фолликул или желтое тело до определенного момента развивались нормально, поскольку их физиологическая гормональная активность обусловила соответствующее строение функционального слоя. Какова была функция фолликула или желтого тела в момент начала кровотечения, а также в день выскабливания полости матки, установить изучением микроскопических особенностей слизистой оболочки не представляется возможным: строение функционального слоя эндометрия, отражая характер и длительность предшествующих гормональных влияний, не позволяет судить об актуальной гормональной насыщенности.

Сведения о гормональном статусе больной в момент взятия материала для гистологического исследования, необходимые клиницисту вместе с данными анамнеза и результатами микроскопического изучения слизистой оболочки полости матки для установления диагноза формы нарушения деятельности половых желез, получают другими методами — цитологическим изучением влагалищ-

ного отделяемого, биохимическими исследованиями и др. При атрезиях фолликулов и желтых тел на различных стадиях их развития определяется значительно пониженная эстрогенная насыщенность, свидетельствующая о том, что в яичнике больной в момент исследования не имеется существенного продуцента половых гормонов.

2. Выявление в соскобе гиперплазии эндометрия (с признаками пролиферации, секреции, смешанной гиперплазии или гиперплазии стромы) свидетельствует о более длительном, затянувшемся гормональном влиянии на эндометрий.

Протрагированная гормональная насыщенность обуславливается нарушениями полового цикла, следствием которых является однообразная, сравнительно мало изменяющаяся во времени функциональная активность основного источника половых гормонов. Фолликул или желтое тело как бы останавливаются при этом на одной из стадий своего развития.

Продолжительность персистенции фолликула или желтого тела чаще всего выходит за пределы одного цикла, поэтому ДМК, при которых находят гиперплазию эндометрия, начинаются обычно после более или менее продолжительной задержки менструации.

В развитии гиперплазии эндометрия ведущая роль принадлежит эстрогенным гормонам. Гиперплазия с признаками пролиферации указывает на предшествующее получению слизистой оболочки продолжительное действие преимущественно эстрогенных гормонов в достаточно высоких концентрациях. Детали строения гиперплазированного эндометрия позволяют судить о том, насколько действовавшая в анамнезе эстрогенная насыщенность приближалась к физиологическому ее максимуму.

Гистологическое заключение «гиперплазия эндометрия с признаками пролиферации» дает основание предположить наличие связи маточного кровотечения с длительным существованием однообразного гормонального уровня вследствие персистенции фолликула.

Гистологическая картина гиперплазии эндометрия с признаками секреции свидетельствует о предшествующей персистенции одной из стадий развития желтого тела.

Стадия развития персистирующего фолликула или желтого тела может быть установлена на основании определения гормонального статуса организма больной.

Обычно в начале заболевания гормональная насыщенность более высокая: она адекватна нормальной функциональной активности той стадии развития фолликула или желтого тела, на которой наступила их персистенция. Со временем гормональная насыщенность падает и при достаточной длительности заболевания может стать значительно пониженной.

Особенности гистологической структуры смешанной гиперплазии эндометрия позволяют определить характер преобладающего гормонального действия, под влиянием которого эта структура формировалась.

Гиперплазия стромы — результат пролонгированной эстрогенной насыщенности.

Гистологическое заключение о наличии диспластического или переходного эндометрия свидетельствует о длительном действии в организме женщины существенно пониженных гормональных концентраций. Такие гистологические структуры могут, по-видимому, формироваться также из различных видов гиперплазии эндометрия в результате медленного обратного их развития.

3. Выявление любого из описанных функциональных состояний эндометрия, связанных с патологической гормональной стимуляцией, у женщин с маточными кровотечениями еще не является достаточным основанием для утверждения, что кровотечение обуславливается наличием именно найденных морфологических особенностей. Дегенерация функционального слоя, его геморрагический некроз и распад могут быть выражены только на отдельных участках, при интактной на остальном протяжении слизистой оболочки. Поэтому с уверенностью ответить на вопрос о причине кровотечения можно иногда только тщательно изучив весь полученный из полости матки материал.

АЛГОРИТМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Упорядочение сведений, получаемых при исследовании гистологических препаратов для распознавания функциональных состояний слизистой оболочки полости матки, выделение необходимых для морфологической диагностики признаков и изыскание рациональных путей использования имеющихся данных позволили оптимизи-

ровать логическую обработку информации и алгоритмизовать диагностический процесс (см. раздел о применении кибернетических методов в диагностике ДМК).

Приводим алгоритм дифференциальной диагностики функциональных состояний эндометрия, развивающихся под влиянием нормальной и патологической гормональной стимуляции (рис. 32 и табл. 2).

В соответствии с этим алгоритмом в качестве первого шага диагностирования рассматривается, относится ли изучаемая морфологическая структура к наблюдаемым на протяжении нормального менструального цикла или она представляет один из видов гиперплазии эндометрия. Вопрос решается на основании определения уровня признака «беспорядочность в расположении желез».

Если расположение желез в функциональном слое правильное, упорядочено и ориентировано приблизительно в одном каком-то направлении, то это рассматривается как признак того, что имеющаяся морфология функционального слоя формировалась под влиянием нормальной гормональной стимуляции. Дифференциальная диагностика проводится при этом по правой ветви алгоритма.

Следующий диагностический шаг — определение признака «функциональный слой». Признак этот имеет два уровня. «функциональный слой есть» и «функциональный слой отсутствует».

При наличии функционального слоя дифференциальную диагностику проводят в дальнейшем на основании оценки состояния желез, их эпителия, стромы и сосудов функционального слоя. Отнесение гистологической картины к той или иной фазе менструального цикла производится по совокупности признаков. Если морфология функционального слоя на различных его участках неодинакова, картина расценивается как смешанный эндометрий.

В случае отсутствия функционального слоя, рассматривается признак «состояние базального слоя», имеющий два уровня. Если у базального слоя такой вид, какой бывает при нормальном менструальном цикле сразу же после десквамации функционального слоя, то дается гистологическое заключение — «эндометрий как после окончания менструации». Идентичный вид имеет базальный слой также после вакуум-аспирации эндометрия или бережного выскабливания полости матки.

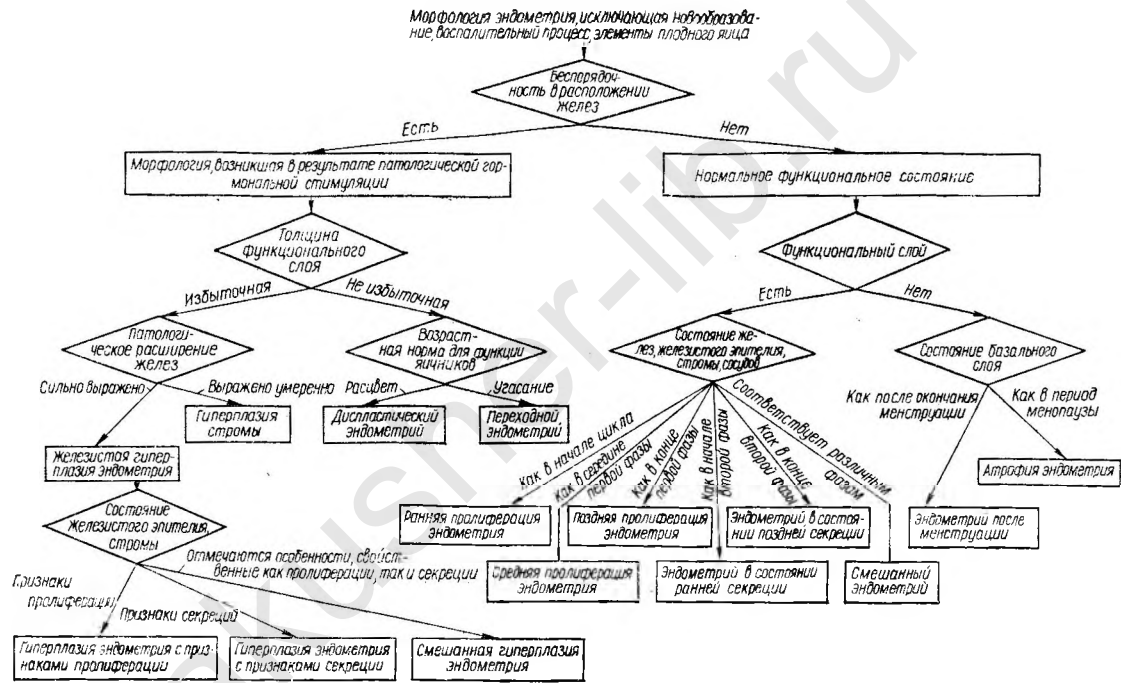


Рис. 32. Алгоритм дифференциальной диагностики функциональных состояний эндометрия.

Таблица 2. Соотношение между фазами нормального и патологических циклов, состоянием фолликула и желтого тела, морфологией эндометрия и гормональной насыщенностью организма

Фаза нормального цикла		Выпадение менструации, менструация, непосредственно после окончания менструации	Первая половина I фазы цикла	Вторая половина и конец I фазы цикла	Первая половина II фазы цикла	Вторая половина и конец цикла
Патологический цикл (форма нарушения деятельности половых желез)		Замедленное развитие очередного фолликула, атрезия фолликула или желтого тела на любой стадии их развития	Персистенция незрелого фолликула	Персистенция зрелого фолликула; падение гормонального уровня после овуляции	Персистенция незрелого желтого тела	Персистенция желтого тела
Состояние фолликула или желтого тела		Фолликул на ранних стадиях своего развития	Незрелый фолликул	Зрелый фолликул; зрелый фолликул после овуляции	Незрелое желтое тело	Зрелое желтое тело
Морфология эндометрия	При нормальном цикле	Эндометрий находится в начале или в процессе менструального распада, функциональный слой отсутствует	Ранняя или средняя пролиферация	Поздняя пролиферация	Ранняя или средняя секреция	Поздняя секреция
	При патологическом цикле (дисфункциональном кровотечении)	При замедленном развитии очередного фолликула — только базальный слой эндометрия и начальные признаки пролиферации. При атрезии фолликула или желтого тела — различные степени распада функционального слоя, находящегося на той стадии развития, на которой наступила атрезия	Гиперплазия с признаками пролиферации, смешанная гиперплазия, переходной или диспластический эндометрий		Гиперплазия с признаками секреции, смешанная гиперплазия, диспластический или переходной эндометрий	
Гормональная насыщенность		Эстрогены значительно понижены	Эстрогены понижены	Эстрогенов достаточно	Гестагены понижены	Гестагенов достаточно

В случае, если эндометрий имеет такой вид, какой бывает в менопаузе, ставится гистологический диагноз «атрофия эндометрия» (рис. 31).

Распознавание базальной гиперплазии (гиперплазии базального слоя) в алгоритме не предусмотрено и проводится на основании описания этого состояния.

Признаком, общим для всех видов гиперплазии эндометрия, является беспорядочное расположение желез, указывающее на пролонгированную, патологическую гормональную стимуляцию (левая ветвь алгоритма). Для дифференцировки этих состояний оцениваются следующие признаки: 1. Толщина функционального слоя. 2. Патологическое расширение желез. 3. Возрастная норма для функции яичников. 4. Состояние желез, их эпителия и стромы.

При избыточной толщине гиперплазированного эндометрия обращают внимание на патологическое расширение желез. При сильно выраженном расширении желез структура расценивается как железистая гиперплазия. В зависимости от состояния железистого эпителия, стромы и др. определяют, имеет ли место гиперплазия с признаками пролиферации, секреции или смешанная гиперплазия. Если при избыточной толщине гиперплазированного эндометрия патологическое расширение желез выражено умеренно, то ставится диагноз «гиперплазия стромы».

Если толщина функционального слоя не избыточная, необходимо определение возрастной нормы для функции яичников. Этот признак имеет два уровня: «расцвет» и «угасание». При наличии уровня «расцвет» дается гистологическое заключение «диспластический эндометрий», а при втором уровне («угасание») — «переходной эндометрий».

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БАЗАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Действие гестагенов в организме женщины обуславливает некоторое повышение температуры ее тела. В связи с этим измерение температуры используют как один из тестов функциональной диагностики.

Температура тела для целей функциональной диагностики — базальная температура (БТ) — измеряется 1 раз

в день, утром, в одно и то же время, натощак, не вставая с постели, после достаточного, не менее 6—7-часового ночного отдыха. Измерение БТ проводят всегда в одном и том же месте — во влагалище или в прямой кишке; одним и тем же термометром, соблюдая одинаковую продолжительность (5—6 мин). Результаты измерения лучше фиксировать на температурном листе в виде обычной, температурной кривой, удобной для обозрения и оценки.

БТ на протяжении нормального менструального цикла с его известной физиологической динамикой гормональной насыщенности такова.

Во время менструального кровотечения и на протяжении I фазы цикла БТ остается ниже 37°C ($36,5$ — $36,8^{\circ}\text{C}$), а с началом II фазы она повышается на $0,5$ — $0,6^{\circ}$, становится несколько выше 37°C и остается на этом уровне в течение всей II половины цикла. Накануне послеовуляторного повышения БТ у большинства женщин обычно наблюдают некоторое отчетливое ее снижение, за которым следует устойчивое повышение БТ. За день или два перед менструацией, а иногда — с ее началом, БТ снова падает ниже 37°C и остается такой до начала II фазы очередного цикла.

У некоторых женщин предовуляторное снижение отсутствует, БТ сразу поднимается выше 37° . Считают, что момент овуляции совпадает с низким положением температурной кривой или самым началом ее подъема.

Переход БТ к повышению с началом поступления в организм гормона желтого тела может быть быстрым, иногда замедленным или ступенчатым. Наиболее характерным для нормального менструального цикла является быстрое, наступающее в течение 1—2 дней, повышение БТ. Медленное или ступенеобразное ее повышение, по мнению некоторых авторов, свидетельствует о некотором снижении функции яичников, в частности о недостаточности желтого тела.

Иногда при нормальном цикле БТ не поднимается во II его фазе выше 37°C , хотя и обнаруживает отчетливую тенденцию к повышению: БТ переходит на более высокий по сравнению с I фазой уровень, оставаясь ниже 37°C . В некоторых случаях наблюдается монотонность температурной кривой, несмотря на двухфазность цикла (Johansson и соавт., 1972).

Двухфазность базальной температурной кривой — доказательство двухфазности бывшего менструального цикла. Если цикл был однофазным, то есть овуляция не имела места, то БТ все время остается монотонной и ниже 37°C .

Повышение БТ — признак действия в организме гестагенов и наблюдается независимо от того, вырабатываются ли эти гормоны в самом организме или вводятся извне. Поэтому повышенная БТ бывает не только во II фазе нормального цикла, но и при беременности, а также назначении гестагенных препаратов.

БТ — простой, легко выполнимый тест для определения факта и времени овуляции и наличия II фазы цикла. Измерение БТ может проводить сама больная.

Необходимо учитывать возможное влияние на повышение БТ различных незначительных с точки зрения большой недопомоганий и заболеваний.

Измерение БТ обычно проводится длительно, в течение нескольких месяцев подряд, и тогда влияние случайных факторов сказывается меньше.

О состоянии эстрогенной насыщенности организма БТ информации не дает.

КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ

Мазки слизи из цервикального канала, нанесенные на предметное стекло, при высыхании образуют характерные кристаллические фигуры, получившие название «пальмовых листьев», «листьев папоротника» и др., а само явление — феномен кристаллизации, арборизации цервикальной слизи. Отмечена зависимость между уровнем эстрогенной насыщенности женского организма и способностью цервикальной слизи образовывать при высыхании характерные кристаллы древовидной формы. Оказалось, что слизь из полости носа, слюна, содержимое фолликула, жидкость из гидросальника, спинномозговая жидкость и другие также способны давать феномен арборизации. Подобные древовидные кристаллы можно получить и в эксперименте при высушивании мазков из растворов белков или продуктов их распада в присутствии некоторых электролитов. Наличие электролитов в растворе — непременное условие появления феномена арборизации. Если цервикальную слизь подвергнуть анализу и лишить ее таким образом присутствия солей, то она теряет способность к кристаллизации. При добавлении определенного количества солей к этой же слизи способность ее образовывать древовидные кристаллы восстанавливается (McCu-

не, 1958; Zondek, 1959, и др.). Высыхание растворов электролитов без примеси белков обычно не сопровождается образованием характерных кристаллов в виде листьев папоротника.

Из солей в цервикальной слизи находят преимущественно хлористый натрий. При наиболее выраженном признаке арборизации (наибольшее насыщение эстрогенами перед овуляцией) количество хлористого натрия в цервикальной слизи достигает 0,6—0,8%, то есть соответствует физиологической его концентрации, обычно имеющейся в секретах желез и других жидкостях организма.

Феномен арборизации представляет собой неспецифическую реакцию, которая становится специфической, если появляется при кристаллизации слизи из канала шейки матки: содержание электролитов цервикальной слизи зависит от степени насыщения организма женщины эстрогенами. Повышение концентрации эстрогенов в организме вызывает появление и усиление способности цервикальной слизи образовывать при высыхании фигуры в виде «листьев папоротника»; при низкой концентрации эстрогенов древовидные кристаллы не образуются. Действие гормона желтого тела также угнетает этот процесс.

Если кристаллизация шеечной слизи полностью отсутствует, результат обозначают как отрицательный (—). При кристаллизации со смазанным, нечетким рисунком в виде отдельных стеблей и нлл кристаллов, с преобладанием аморфной массы и клеточных элементов, кристаллизацию определяют как слабоположительную (+). Оба эти результата соответствуют значительно пониженному уровню эстрогенов. Четко выраженная структура листа папоротника с тонким и ясным рисунком свидетельствует о пониженном насыщении эстрогенами (++) . При достаточном содержании эстрогенов в организме образуются большие кристаллы, группирующиеся в древовидные фигуры более крупных размеров (+++).

С 1-го до 5—6-го дня менструального цикла кристаллизация шеечной слизи отсутствует и высохшая слизь имеет аморфный вид. На 6—8-й день цикла уже появляются и постепенно усиливаются признаки кристаллизации, достигая максимума к моменту овуляции. С началом II фазы менструального цикла происходит разрушение листков папоротника, которые со временем теряют разветвления. Фигуры кристаллов под действием гормона желтого

тела постепенно становятся фрагментированными, а затем мазки теряют кристаллическую структуру и делаются аморфными (Е. М. Вихляева, 1966, и др.).

Для получения слизи влагалище раскрывается в зеркалах, влагалищная часть шейки матки вытирается тампоном. В шейный канал на глубину около 5 мм вводят сухой анатомический пинцет в закрытом виде. Пинцет слегка раскрывают, а затем снова закрывают и выводят. Полученную слизь наносят на сухое предметное стекло и высушивают на воздухе, можно при небольшом подогревании, держа высоко над пламенем горелки. Препараты исследуют под малым увеличением. В сухом виде препараты могут храниться довольно долго.

При ДМК феномен кристаллизации цервикальной слизи не всегда может быть получен. Исследование же в таких случаях слизи из носа или слюны иррационально, так как интенсивность кристаллизации этих жидкостей в значительной мере зависит от гормональных факторов.

Использование феномена кристаллизации цервикальной слизи может быть весьма эффективным для распознавания степени эстрогенной насыщенности женского организма при наблюдении за больной в период отсутствия маточного кровотечения.

ИЗМЕНЕНИЕ ВНЕШНЕГО ВИДА ВЛАГАЛИЩНОЙ ЧАСТИ ШЕЙКИ МАТКИ, ФЕНОМЕН «ЗРАЧКА»

В зависимости от состояния насыщения женского организма эстрогенами изменяется качество и количество слизи, выделяемой шейными железами. Наблюдая шейку матки ежедневно в течение нормального менструального цикла, О. А. Голубева (1937) отметила, что на 8—9-й день после начала цикла, а иногда и раньше, наружное отверстие цервикального канала становится шире, в нем появляется стекловидная прозрачная слизь. Это явление постепенно усиливается, достигая максимума при наиболее значительном насыщении организма эстрогенами, перед овуляцией. Наружный зев при этом значительно расширен, наружное отверстие цервикального канала при направлении на него света кажется темным, как зрачок глаза (откуда и название — симптом «зрачка»). После овуляции зияние наружного зева постепенно уменьшается

и затем полностью исчезает с развитием II фазы менструального цикла. Расширение шейного канала связано не только с увеличением количества слизи, продуцируемой железами цервикального канала, но и с изменением тонуса мускулатуры шейки матки. При оценке симптома «зрачка» легкое зияние наружного отверстия цервикального канала рассматривается как признак незначительного насыщения организма эстрогенами (+), умеренно выраженное зияние считается признаком умеренного (++)), а максимальное — достаточного насыщения эстрогенами (+++).

НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ НАСЫЩЕННОСТИ

Менее известны и реже применяют в практической работе врача некоторые другие методы функциональной диагностики.

Чтобы установить динамику гормональной насыщенности, определяют, например, изменения рН влагалищного и шейного отделяемого (Е. С. Туманова, И. Ю. Подольская, 1952; Groszynski, 1957, и др.) или абдоминально-вагинальный электрический потенциал (Parsons, McMillan, 1958, и др.) Наблюдая циклические изменения тягучести цервикальной слизи, Павтанек (1959) заключил, что это — хорошее диагностическое пособие для определения оптимума концепции, так как максимальная тягучесть совпадает с периодом овуляции. Автор сравнивал изменения тягучести с другими известными тестами для определения функциональных состояний и сделал вывод о возможности практического использования этого метода.

Ориентировочное суждение о гормональной насыщенности женского организма може быть получено и на основании микроскопического исследования мазков из влагалищного отделяемого, окрашенных раствором Люголя.

В различных слоях вагинального эпителия содержится неодинаковое количество гликогена. Им наиболее богаты поверхностные слои, базальные и парабазальные клетки почти не содержат гликогена. Если на подсушенный на воздухе мазок из вагинального отделяемого нанести несколько капель раствора Люголя, то клеточные элементы, имеющиеся в препарате, приобретут различную окраску

в зависимости от содержания в них гликогена. Клетки поверхностного слоя окрасятся в шоколадный цвет, нижележащих слоев — в менее насыщенные тона шоколадного цвета. Базальные и парабазальные клетки будут светло-желтые (Д. А. Новицкий, 1947). По количеству интенсивно окрашенных клеток судят об эстрогенной насыщенности.

Т. С. Рачковская (1966), McSweeney (1964) и другие применяли для определения времени овуляции симптом «пятна». Симптом «пятна» основывается на реакции между ионами хлора с нитратом серебра в присутствии хромистого калия как индикатора. Лист фильтровальной бумаги пропитывали растворами нитрата серебра и хромистого калия. Под влиянием ионов хлора приготовленная таким образом бумага окрашивалась в коричневый цвет. Для получения стандарта на приготовленную бумагу наносились капли раствора хлористого натрия в концентрации от 0,1 до 1%. При этом образовывались пятна различной интенсивности окраски, с которыми затем сравнивали пятно, полученное при нанесении цервикальной слизи. Окраска пятна, соответствующая 0,1—0,2% концентрации стандартного раствора, расценивалась как эстрогенная недостаточность, а соответствующая пятну от 0,8—0,9% раствора — как повышенная насыщенность эстрогенами. Промежуточные величины (от 0,2 до 0,8%) соответствовали различной степени эстрогенной насыщенности.

Для диагностики гормональных состояний иногда применяют внутрикожную пробу — введение 0,1—0,2 мл масляного раствора эстрогенов, содержащего 10 000 ед. в 1 мл, или 0,5% раствора прогестерона в кожу внутренней поверхности плеча, предплечья или голени. Положительная внутрикожная проба выражается в образовании на месте введения гормона красной зудящей папулы от 0,5 до 2 см в диаметре и свидетельствует о значительной эстрогенной насыщенности.

Определение количества эозинофилов и тромбоцитов в крови, липондов во влагалищном отделяемом, содержания аскорбиновой кислоты в моче, глюкозы в цервикальной слизи и другие еще более редкие методы диагностики функциональных состояний при ДМК почти не находят применения.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОРМОНОВ

Существует несколько методов биохимического, флуорометрического, изотопного и другого определения количеств и концентраций гормональных веществ, выделяющихся и циркулирующих в организме женщины. Результаты применения этих методов у женщин различных возрастных групп при нормальном менструальном цикле, в период его становления, угасания и при различных функциональных нарушениях хорошо изучены (Ю. А. Крупко-Большова, 1955; Милку, Дэвилл-Мустер, 1973; О. Н. Савченко и др., 1974; Е. М. Самуджан, Н. М. Макаручук, 1976; Brown, 1959; Rader и др., 1973, и др.).

Результаты точных определений свидетельствуют, что при ДМК количество половых гормонов, циркулирующих в организме, обычно бывает понижено в большей или меньшей степени. Отсюда следует важный практический вывод: назначаемые при ДМК дозы половых гормонов должны быть меньше тех количеств, которые вырабатываются в организме в течение суток при нормальном менструальном цикле. Иногда снижение гормонального уровня при ДМК весьма незначительно и это позволяет ожидать положительного лечебного эффекта от малых доз половых стероидов.

Применение количественных методов требует специального оборудования и существенных затрат времени. Диагностическая значимость исследуемых количественных показателей пока еще недостаточно известна. Информативность однократных или единичных определений незначительна, а серийные исследования в динамике едва ли реальны, даже в крупных лечебных учреждениях.

Применение количественных методов в диагностике ДМК весьма ограничено. Пока еще практический врач не может получить от этих методов такую диагностическую информацию, которая была бы для него руководством к действию при диагностике и лечении ДМК.

ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СМЫСЛОВОГО ЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

В диагностике ДМК целесообразно выделить следующие компоненты или стадии изучения больной при распознавании ее заболевания.

1. Определение функциональной природы имеющегося кровотечения, то есть установление зависимости кровотечения от нарушения менструального цикла.

2. Диагностирование характера функциональной патологии — распознавание формы нарушения цикла.

3. Выявление факторов, следствием которых явилось снижение адаптационных возможностей организма, повлекшее за собой нарушение цикла.

Первоочередная необходимость правильного решения вопроса о функциональной природе ДМК не вызывает сомнений. Недопустимо считать кровотечение дисфункциональным до тех пор, пока не использованы все возможности для исключения причин кровотечения органической природы.

Принципы дифференциального диагностирования и разработанные для этой цели алгоритмы изложены в разделе «Применение кибернетических методов в диагностике маточных кровотечений».

Нарушения цикла, ведущие к ДМК, являются, как известно, следствием многообразных неблагоприятных воздействий на психику, нервную систему, внутренние органы и другие отделы организма больной (см. раздел «Нарушения цикла как следствие снижения адаптационных возможностей организма»).

В настоящем разделе рассматриваются наблюдающиеся при ДМК формы нарушения цикла и возможности их диагностирования методами, имеющимися в распоряжении врача.

Процессы, непосредственно приводящие к развязыванию или прекращению маточного кровотечения функциональной природы, разворачиваются в конечных звеньях реализации полового цикла, в системе яичники — матка, точнее, в эндометрии, состояние которого детерминируется динамикой гормонального уровня половых стероидов, продуцируемых развивающимся фолликулом или желтым

телом яичника. На этом, так называемом «низшем уровне нейро-эндокринной регуляции», процессы, составляющие сущность и разрывание полового цикла, приобретают наибольшее энергетическое значение и проявляются наиболее ярко. Функциональная активность системы реализации цикла убедительнее всего может быть оценена именно по состоянию этих конечных звеньев. Они же являются обычно и объектом наиболее эффективных терапевтических воздействий.

При определении индивидуальных особенностей нарушения полового цикла у конкретной больной врачу необходимо рационально использовать полученный объем диагностической информации.

Для распознавания формы нарушения менструального цикла нужны анамнестические сведения о времени начала кровотечения по отношению к циклу: началось ли кровотечение после задержки, в срок менструации или же в определенный период менструального цикла. Необходимы данные о гормональной насыщенности организма в момент исследования, а иногда и данные о ее динамике. Большой информативностью обладают результаты визуальной оценки, а затем — гистологического исследования эндометрия.

Получаемые результаты исследований необходимо рассматривать с позиций учения нейро-эндокринной регуляции цикла, учитывая морфолого-функциональные зависимости в системе яичники—матка.

Значительно пониженный эстрогенный уровень свидетельствует об отсутствии в яичнике существенного источника половых гормонов — развивающегося фолликула или желтого тела. *Эстрогены понижены*, если фолликул в яичнике не достиг еще полной зрелости.

При функционировании зрелого (или почти зрелого) фолликула определяется достаточная эстрогенная насыщенность — *эстрогенов достаточно*. При незрелом желтом теле — *эстрогены понижены*, при зрелом — *эстрогенов достаточно*.

Различные нормальные, то есть наблюдающиеся и при нормальном менструальном цикле, состояния функционального слоя эндометрия, находимые у больных при ДМК, обусловлены соответствующей нормальной функциональной активностью соответствующих стадий развития фолликула или желтого тела. Функционировал ли фолликул (или желтое тело) в момент получения материала для исследования (выскабливания или вакуум-аспирации) на основании исследования eosкоба сказать нельзя: об этом можно узнать по состоянию гормональной насыщенности организма.

Гиперплазии эндометрия возникают при более длительном, чем продолжительность нормального цикла, действии половых гормонов (то есть при пролонгированной функции фолликула или желтого тела).

Следует четко разграничивать смысловые понятия известных терминов «персистенция» и «атрезия».

Под *персистенцией* понимают продолжительное, более длительное, чем в норме, существование, «долгожителство» фолликула или желтого тела. В норме фолликул существует до середины цикла, непрерывно при этом развиваясь. Функциональная активность его постепенно нарастает, становясь максимальной ко времени овуляции. После овуляции фолликул превращается в желтое тело. Если же овуляция не наступает, то фолликул продолжает оставаться и во II фазе на всем ее протяжении и в дальнейшем не превращаясь в желтое тело. Если продолжительность существования фолликула выходит за пределы I фазы цикла, то уже говорят о его персистенции, при обратном развитии фолликула в конце цикла (то есть в пределах того цикла, в котором фолликул начал развиваться), говорят о кратковременной его персистенции, в результате которой цикл остается ановуляторным, хотя он и заканчивается клинически нормальной менструацией.

Персистенции фолликула, вызывающие ДМК, по продолжительности обычно выходят за пределы цикла. При этом фолликул прекращает свое развитие, как бы останавливаясь на какой-то его стадии. Персистенция сопровождается продолжающимся монотонным функционированием фолликула, которое затем постепенно (или внезапно) прекращается.

Персистировать может не только фолликул, но и желтое тело. Персистенция желтого тела также сопровождается продолжающейся его деятельностью, которая затем постепенно или быстро прекращается.

Персистенция фолликула и желтого тела может наступать на любой стадии их развития. При персистенциях цитологически определяют уровень гормональной насыщенности, соответствующий функциональной активности той стадии развития фолликула или желтого тела, на которой наступила их персистенция, то есть один из уровней, наблюдаемых и на протяжении нормальных циклов. Гистологически при персистенциях находят один из

видов гиперплазии эндометрия. Если персистировал фолликул, эндометрий находился под влиянием длительного действия эстрогенов, и гиперплазия носит признаки пролиферации. При персистенции желтого тела гиперплазия имеет признаки секреции.

Кровотечение при персистенциях начинается в результате длительного существования однообразного гормонального уровня (см. также раздел о морфологии эндометрия).

Атрезия фолликула или желтого тела — это быстрое, внезапное прекращение их существования и функции, с резким падением гормонального уровня в организме. Явление атрезии наблюдают и при нормальном менструальном цикле: в конце цикла происходит физиологическая атрезия желтого тела, то есть внезапное прекращение его функции, резкое падение гормонального уровня с появлением в результате этого менструального кровотечения. Как известно, прекращение функции желтого тела в связи с его атрезией четко определяется на основании предменструального падения гормонального уровня и клинически проявляется менструальным маточным кровотечением.

Патологические атрезии фолликулов и желтых тел, сопровождающиеся прекращением их функции и маточными кровотечениями, бывают на различных стадиях развития фолликулов и желтых тел.

Кровотечение при атрезиях начинается в связи с резким падением гормонального уровня.

Значительно пониженная эстрогенная насыщенность — характерный признак для распознавания атрезий.

Кровотечение при атрезиях может начинаться в любое время на протяжении цикла, вскоре после прекращения существования и функции источника гормонов. При гистологическом исследовании соскобов при атрезиях состояние эндометрия позволяет выяснить, наступило ли кровотечение в связи с атрезией фолликула (эндометрий в состоянии пролиферации) или в результате атрезии желтого тела, когда функциональный слой находят в состоянии секреции. Степень выраженности пролиферации или секреции даст возможность установить стадию развития фолликула или желтого тела, на которой наступила их атрезия.

Если кровотечение на фоне значительно пониженного эстрогенного уровня начинается после задержки менструации, оно может быть обусловлено атрезией персистировавшего до этого фолликула или желтого тела. В таких случаях при гистологическом исследовании функционального слоя находят один из видов его гиперплазии.

Обратное развитие фолликула или желтого тела в некоторых случаях происходит медленно, не вызывая резкого снижения гормонального уровня и не сопровождаясь поэтому кровотечением. В таких случаях говорят, что фолликул или желтое тело подверглись не атрезии, а *атрофии*.

Изложенные теоретические представления являются результатом изучения материалов обследования 616 больных ДМК. Были разработаны критерии определения индивидуальных особенностей нарушений цикла.

Рассмотрим возможности распознавания отдельных видов нарушений цикла среди больных с ДМК (рис. 33).

ЗАМЕДЛЕННОЕ РАЗВИТИЕ ОЧЕРЕДНОГО ФОЛЛИКУЛА (ДМК-1)

Среди 616 обследованных женщин с ДМК выделена сравнительно однородная по своим клиническим проявлениям группа из 42 больных. Время начала кровотечения по отношению к циклу у этих больных было одинаково: появление кровотечения совпадало с началом очередной менструации, которая, не прекращаясь, переходила в ДМК. У части больных этой группы кровотечение возникало вскоре после окончания менструации. Сила кровотечения обычно не была большой. Чаще всего наблюдалось умеренное кровотечение или кровомазанье, за счет которых менструация как бы растягивалась во времени.

Кровотечение начиналось и происходило на фоне значительно пониженного гормонального уровня (цитологические — эстрогены значительно понижены, признаки зрачка и кристаллизации шеечной слизи — отрицательны, БТ — ниже 37°C). При выскабливании полости матки или вакуум-аспирации неизменно наблюдалось весьма незначительное количество получаемого из полости матки материала, обозначаемое обычно клиницистами как «соскоб скудный» (или отсутствует). Гистологическое исследование, если удается приготовить пренарат, обнаруживает полное или почти полное отсутствие функционального слоя («эндометрий как после окончания менструации»)

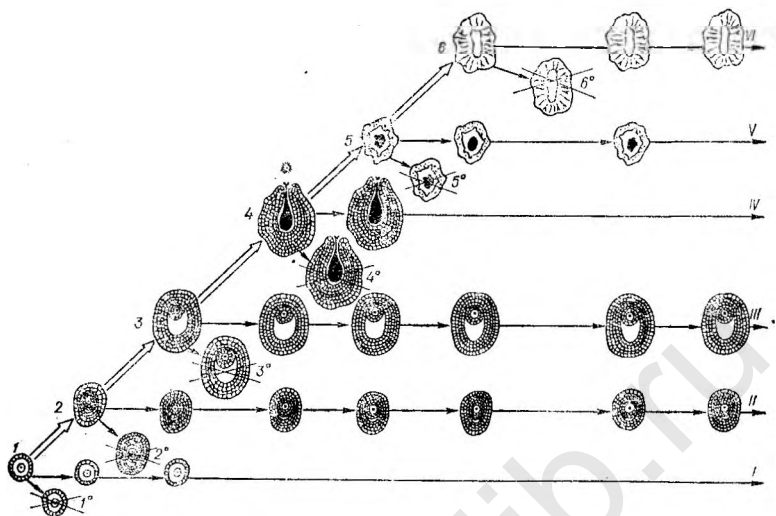


Рис. 33. Схематическое изображение деятельности половых желез в норме и при ДМК.

1—2—3—4—5—6°— фолликул, а затем желтое тело на протяжении нормального менструального цикла.

1— фолликул на ранних стадиях своего развития. Такой фолликул продуцирует небольшие количества эстрогенов; в организме наблюдается значительно пониженная эстрогенная насыщенность.

Эндометрий еще находится в процессе менструального распада или имеет вид, как сразу же после окончания месячных, т. е. представлен только базальным своим слоем.

2— незрелый, недоразвитый фолликул в середине первой фазы цикла. Функциональная его активность еще не достигла максимума, гормональная насыщенность организма — пониженная эстрогенная.

Эндометрий находится в состоянии ранней или средней пролиферации. 3, 4 — зрелый фолликул в середине цикла и этот же фолликул сразу же после овуляции. В организме — наиболее высокая на протяжении цикла, достаточная эстрогенная насыщенность. Эндометрий — в состоянии поздней пролиферации.

5 — начинающее функционировать желтое тело. Гестагенная насыщенность организма понижена. В эндометрии — признаки более или менее выраженной секреции. 6 — желтое тело в стадии расцвета. Максимальная гестагенная насыщенность. Функциональный слой эндометрия в состоянии поздней секреции.

6° — желтое тело, подвергшееся физиологической атрезии в конце цикла. Снижение гормонального уровня до наиболее низкого на протяжении цикла — эстрогены значительно понижены. Функциональный слой эндометрия — в начале или в процессе менструального распада.

При нарушенных циклах фолликул и желтое тело могут подвергаться преждевременной атрезии (1—1°, 2—2°, 3—3°, 4—4°, 5—5°). Гормональный уровень при этом падает — эстрогены незначительно понижены.

Морфология функционального слоя эндометрия до начала атрезии адекватна достигнутой стадии развития фолликула или желтого тела. После резкого снижения гормонального уровня в связи с прекращением деятельности фолликула или желтого тела функциональный слой эндометрия подвергается некрозу и распаду. Возникает дисфункциональное кровотечение (на рис. не показаны возможные случаи атрезии фолликулов и желтых тел после их предварительной нерсистенции).

Фолликул и желтое тело могут также остановиться на любой стадии

или замедляющие регенерации и пролиферации функционального слоя по отношению ко дню цикла.

Общие для данной группы клинические проявления могут быть интерпретированы следующим образом.

Значительно пониженный эстрогенный уровень свидетельствует об отсутствии во время кровотечения (в момент исследования) существенного источника половых гормонов — развивающегося фолликула или желтого тела, по крайней мере на такой стадии их развития, когда количество продуцируемых ими гормонов способно оказать заметный физиологический эффект. Такая гормональная насыщенность является нормальной перед, во время и сразу после окончания менструации, то есть в тот период, когда желтое тело предыдущего цикла подверглось уже физиологической атрезии, а очередной фолликул еще не достиг заметного уровня развития.

Прекращение менструального кровотечения обуславливается в норме естественной эпителизацией базального слоя под влиянием эстрогенов развивающегося очередного фолликула: вскоре после менструации в связи с прогрессирующим ростом и активацией функции очередного фолликула повышается и эстрогенная насыщенность организма.

У больных с описываемой формой ДМК пониженная эстрогенная насыщенность остается более длительное время и после окончания менструации, что свидетельствует о нарушении процесса развития очередного фолликула. Об этом же говорят и данные гистологического исследования: эндометрий на протяжении кровотечения не подвергался действию существенных количеств эстрогенов и раневая поверхность, образовавшаяся после десквамации функционального слоя прошлого цикла, существует более длительно, чем в норме. Это и приводит к увеличению продолжительности менструаций или появлению кровотечения сразу же или вскоре после ее окончания. В механизме возникновения и поддержания этого кровотечения, возможно, играет роль и пониженная сократительная

своего развития, не подвергаясь дальнейшим циклическим превращениям, но и не прекращая функционирования (1—I, 2—II, 3—III, 4—IV, 5—V, 6—VI). Гормональная насыщенность остается при этом адекватной той стадии развития фолликула или желтого тела, на которой наступила их регрессия. В результате перенестирующего гормонального влияния функциональный слой эндометрия подвергается гиперплазии. Последующий распад гиперплазированной слизистой также приводит к дисфункциональному кровотечению.

способность матки. Замедленная регенерация функционального слоя эндометрия бывает обусловлена воспалительными процессами и др.

Начавшееся кровотечение продолжается до тех пор, пока произойдет достаточное повышение уровня эстрогенов и эпителизация базального слоя. Увеличение количества эстрогенов в организме наступает в связи с активизацией заторможенной до этого функции очередного фолликула и самопроизвольной нормализацией цикла или вызывается введением эстрогенных препаратов извне.

Приведенную клиническую группу больных можно рассматривать как больных с одинаковой формой нарушения менструального цикла. Сущность нарушения при этой форме ДМК состоит в задержке, торможении развития и функции самых ранних стадий развития очередного фолликула.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ НЕЗРЕЛОГО (НЕДОРАЗВИТОГО) Фолликула (ДМК-2)

128 из 616 больных с ДМК кровотечение начиналось при пониженном эстрогенном уровне, наблюдающемся при нормальном менструальном цикле в среднем отрезке первой его половины, то есть в то время, когда в яичнике функционирует незрелый еще, недоразвитый фолликул.

При цитогормональном исследовании выявлялся второй уровень эстрогенной насыщенности (эстрогены понижены). Такой же результат давали обычно симптом зрачка и кристаллизации шейной слизи. БТ — всегда ниже 37°C.

Кровотечение начиналось чаще всего после задержки, реже — в срок менструации или во II половине цикла. Иногда начало кровотечения совпадало со серединой цикла.

Обычно кровотечение носило беспорядочный характер и было различной интенсивности. Пониженный эстрогенный уровень оставался относительно постоянным на протяжении более или менее длительного времени.

При вакуум-аспирации или выскабливании полости матки количество получаемого материала было умеренным или обильным. Гистологическое исследование чаще всего обнаруживало функциональный в состоянии гиперплазии с признаками пролиферации, иногда — в состоянии смешанной гиперплазии, переходной или диспластической эндометрий. В некоторых случаях функциональный слой был в состоянии поздней пролиферации.

Пониженный эстрогенный уровень, как известно, признак наличия в яичнике незрелого фолликула, а его обнаружение после задержки свидетельствует о чрезмерно длительном существовании и функционировании этой стадии фолликула, то есть персистенции незрелого фолликула.

О длительном эстрогенном влиянии убедительно свидетельствует также состояние гиперплазии с признаками пролиферации функционального слоя эндометрия у таких больных. Находимые различия в морфологии функционального слоя можно объяснить неодинаковым состоянием персистирующего недоразвитого фолликула, различной степенью его зрелости. Он может остановиться в своем развитии на стадии более близкой к фолликулу, находящемуся на самых ранних стадиях своего развития, а у других больных — в фазе, приближающейся к зрелому фолликулу. Продолжительность персистирования незрелого фолликула к моменту получения материала из полости матки также может быть различной. Варианты гистологического строения эндометрия могут объясняться возможностью попадания в препарат элементов функционального слоя, принадлежащего прошлому циклу.

Нахождение при персистенции незрелого фолликула переходного и диспластического эндометрия позволяет рассматривать эти морфологические картины как специфические формы гиперплазии эндометрия, развивающиеся под влиянием длительного действия пониженных концентраций эстрогенов. Если торможение роста и функции фолликула происходит на более ранних стадиях его развития, то количество выделяемых им эстрогенов велико. Длительное существование такого пониженного эстрогенного уровня и вызывает, по-видимому, образование переходного или диспластического эндометрия. При персистировании более поздних стадий незрелого фолликула, обеспечивающих сравнительно высокий эстрогенный уровень, возникает типичная гиперплазия эндометрия с признаками пролиферации.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ ЗРЕЛОГО ФОЛЛИКУЛА (ДМК-3)

Около половины всех обследованных больных (303 из 616) страдали ДМК в связи с персистенцией зрелого фолликула.

Нарушение функции яичников в виде длительного существования, персистенции хорошо развитого, зрелого фолликула является одной из наиболее частых причин дисфункциональных маточных кровотечений. Эту патологию впервые описал Schröder (1930, 1954), как и ряд других авторов, считавший, что вообще существует только эта форма нарушения, несмотря на то что не все больные «укладывались» в эту форму. Функциональное нарушение в виде персистенции фолликула известно в литературе также под названием железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, геморрагической метротатии. Применяют и другие синонимы. ДМК при персистенции зрелого фолликула хорошо описаны и широко известны в литературе.

Связь ДМК с персистенцией зрелого фолликула устанавливается на основании времени начала кровотечения по отношению к циклу и гормональной насыщенности организма.

Клинически при персистенции фолликула наблюдаются длительные, сильные, лишённые какой бы то ни было цикличности маточные кровотечения. Кровотечение обычно наступает после более или менее продолжительной задержки менструации. Иногда кровотечение начинается в срок или даже до ожидаемого срока менструации. Сила кровотечения бывает различной.

Обычно кровотечение начинается как бы без видимой причины, но из анамнеза иногда можно выяснить, что началу кровотечения или его усилению предшествовало какое-либо вредное воздействие на организм женщины. У большинства больных кровотечение не сопровождается болью. При внутреннем исследовании большой отклонения от нормы могут отсутствовать. Иногда находят матку несколько увеличенной. Увеличение яичника, вызванное наличием в нем персистирующего фолликула, определяется очень редко.

Персистенция зрелого фолликула представляет собой как бы остановку нормального менструального цикла в сроке, приближающемся к овуляции.

При персистенции фолликула, как и в среднем нормального менструального цикла, фолликул в яичнике хорошо развит. Поэтому цитологическим исследованием устанавливается достаточное количество эстрогенов в организме. БТ — ниже 37°C. Симптомы зрачка и кристаллизации цервикальной слизи при наличии обильного кро-

Рис. 23. Эндометрия при
виз цервика

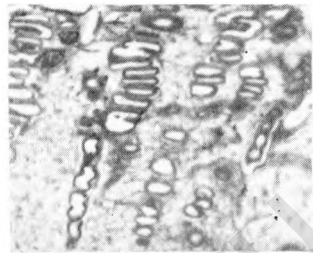


Рис. 24. Эндометрия при
виз цервика

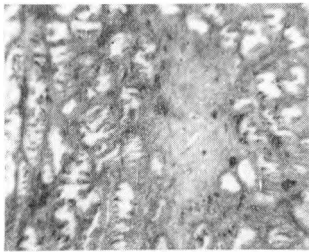


Рис. 21. Эндометрия при
виз цервика

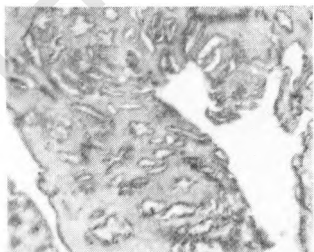


Рис. 22. Эндометрия при
виз цервика

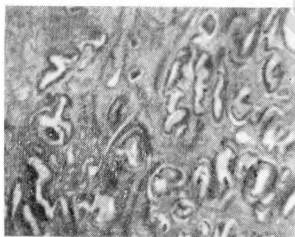


Рис. 19. Вторая половина
II фазы менструального
цикла.

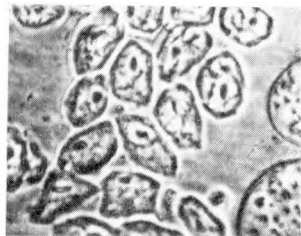


Рис. 20. Эндометрия при
виз цервика



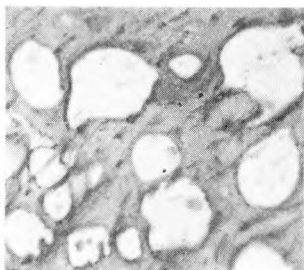


Рис. 26 и 27. Гиперплазия эндометрия с признаками пролиферации.

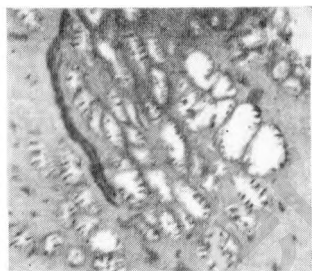


Рис. 28. Начальные явления гиперплазии с признаками секреции.

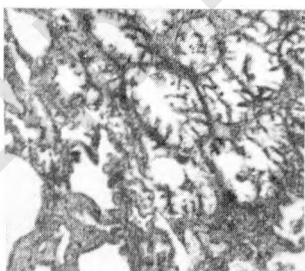


Рис. 29. Смешанная гиперплазия эндометрия.

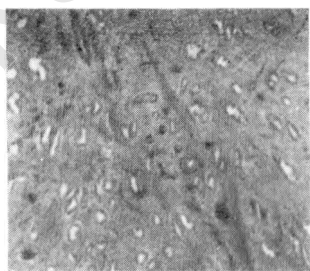


Рис. 30. Гиперплазия стромы.

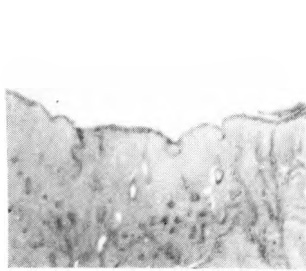


Рис. 31. Атрофический эндометрий.

вотечения определить обычно не удается. До начала кровотечения в период задержки менструации оба эти признака подтверждают достаточное насыщение организма эстрогенами.

Соскоб и аспират обильные или умеренные. При их гистологическом исследовании находят гиперплазию эндометрия с признаками пролиферации или смешанную гиперплазию, реже — позднюю пролиферацию, переходной или диспластической эндометрий. По-видимому, обе последние формы могут образоваться и вторично из ранее гиперплазированного эндометрия в результате длительного обратного его развития, так как при очень длительном существовании персистирующего фолликула его функция и, значит, гормональный уровень организма постепенно снижаются. Может наступить и быстрое обратное развитие — атрезия персистировавшего до этого фолликула. В таких случаях диагноз ставят на основании сопоставления гормонального уровня (значительно пониженный эстрогенный, характерный для атрезии) и гистологического исследования эндометрия (гиперплазия функционального слоя, то есть признак, характерный для персистенции).

Отсутствие овуляции и более длительное, чем в норме, существование зрелого фолликула в яичнике не всегда ведет к патологическому кровотечению. Персистенция фолликула может быть кратковременной, в пределах продолжительности нормального менструального цикла. Тогда при атрезии персистирующего фолликула и связанном с ним падении эстрогенного уровня появляющееся маточное кровотечение по силе и длительности может не отличаться от нормальной менструации. Такие ановуляторные менструальные циклы время от времени наблюдаются у большинства женщин на протяжении всей жизни. Исследование многочисленной группы здоровых женщин (Volman, 1961, и др.) при помощи измерения базальной температуры показало, что в период от первой менструации и до 22 лет бывает в среднем 15 ановуляторных циклов. По мере увеличения возраста частота таких циклов постепенно снижается: от 23 до 44 лет наблюдается всего 4—5 ановуляторных циклов, если не учитывать период лактации и первый цикл после прерывания беременности раннего срока. После 45 лет количество ановуляторных циклов возрастает, составляя до наступления менопаузы

приблизительно 11. Всего на протяжении жизни у женщины бывает около 400 менструальных циклов.

По свидетельству многих авторов (З. Я. Анничкова, Г. М. Лецинюк, 1965; Н. В. Свечникова, 1966, и др.), ДМК связанные с персистенцией фолликула, встречаются чаще всего в возрасте, приближающемся к климактерическому. Однако эта форма нарушения наблюдается и в более молодом возрасте, на всем протяжении генеративного периода, а также в период полового созревания.

КРОВОТЕЧЕНИЕ В СВЯЗИ С ПАДЕНИЕМ ГОРМОНАЛЬНОГО УРОВНЯ ПОСЛЕ ОВУЛЯЦИИ (ДМК-4)

У 12 из 616 больных с ДМК кровотечение начиналось в середине межменструального периода при пониженном эстрогенном уровне (в срок овуляции). Кровотечение у больных этой группы не было обильным. Обычно оно проявлялось в виде кровомазанья, реже — как умеренное кровотечение. Кровянистые выделения продолжались в течение нескольких дней и чаще всего прекращались самостоятельно, без какого-либо лечения. Измерение БТ показывало, что окончание кровотечения совпадало с подъемом БТ, наступавшим с некоторым опозданием по сравнению с нормой.

Если своевременно производились исследования гормональных состояний (при повторных кровотечениях), оказывалось, что в конце I фазы цикла эстрогенная насыщенность была достаточной, перед кровотечением и на всем его протяжении — пониженной эстрогенной, а с прекращением кровотечения становилась сначала пониженной, а затем и достаточной гестагенной.

Возникновение ДМК у больных этой группы можно объяснить несколько более интенсивным и продолжительным спадом гормонального уровня после овуляции.

Действительно, нормальная динамика гормональной насыщенности в I фазе цикла свидетельствует о естественном развитии этой фазы. Появление кровотечения в срок овуляции при снижении уровня эстрогенов позволяет предположить связь кровотечения с овуляционным спадом гормонального уровня. Клиника кровотечения, его незначительная интенсивность и последующий подъем БТ, свидетельствующий о включении функции желтого тела, подтверждают диагноз.

Соскоб или аспират при этой форме нарушения умеренные. Гистологически эндометрий находят в стадии поздней пролиферации, иногда с признаками начальных секреторных изменений.

При первичном обследовании эта форма нарушения трудно отличима от персистенции незрелого фолликула, если кровотечение у больной началось в середине межменструального периода и интенсивность его невелика. Последующее наблюдение и повторные исследования гормональной насыщенности организма позволяют уточнить диагноз. При кровотечении, связанном с падением гормонального уровня после овуляции, пониженная эстрогенная насыщенность в дальнейшем сменяется пониженной, а затем и достаточной гестагенной. При персистенции незрелого фолликула гормональная насыщенность остается пониженной эстрогенной.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ НЕЗРЕЛОГО (НЕДОРАЗВИТОГО) ЖЕЛТОГО ТЕЛА (ДМК-5)

ДМК, связанные с нарушением функции желтого тела встречаются значительно реже, чем ДМК при патологическом развитии фолликула. Только у 40 из 616 больных с ДМК кровотечение было связано с нарушениями функции желтого тела. Из них у 25 больных кровотечение обуславливалось персистенцией незрелого, недоразвитого желтого тела.

Кровотечение при этой форме нарушения возникает перед началом, в срок или после задержки очередной менструации при пониженном гестагенном уровне. БТ — выше или ниже 37°C в зависимости от степени снижения уровня гестагенов в организме. Если кровотечение при персистенции незрелого желтого тела начинается после задержки менструации при выраженной гестагенной насыщенности, то его трудно отличить от нарушения беременности раннего срока. Как и при беременности, иногда наблюдается разрыхление и синюшность слизистых оболочек преддверия и влагалища, выделение молозива из сосков. Окончательный диагноз нередко затруднителен без гистологического исследования. Соскоб и аспират обильные или умеренные. Гистологически эндометрий находят в состоянии секретив, гиперплазии с признаками секреции, диспластический или переходной эндометрий.

Представленные данные позволяют рассматривать эту форму нарушения как следствие торможения цикла на стадии незрелого желтого тела. Аналогичные клинические проявления и динамика гормональной насыщенности могут иметь место также при замедленном обратном развитии желтого тела, начавшемся преждевременно.

ПЕРСИСТЕНЦИЯ ЗРЕЛОГО ЖЕЛТОГО ТЕЛА (ДМК-6)

Как и персистенция фолликула, персистенция зрелого желтого тела достаточно подробно описана в литературе. Персистенция желтого тела — редко встречающаяся форма ДМК. Только у 15 из 616 больных с ДМК кровотечение было связано с этой формой нарушения цикла.

Клиника ДМК, обусловленных персистенцией желтого тела, характеризуется тем, что наступающая в срок или после некоторой задержки менструация с каждым новым циклом делается все продолжительнее и обильнее, превращаясь в кровотечение, длящееся в отдельных случаях по 1—1,5 мес. Цитогормональное исследование влагалищного отделяемого у таких больных показывает, что кровотечение проходит при выраженном или лишь незначительно пониженном уровне гестагенов. БТ в начале кровотечения обычно выше 37°C, со временем, по мере ослабления функции желтого тела, она может снижаться.

Как и персистенция недоразвитого желтого тела, персистенция зрелого желтого тела практически трудно отличима от нарушения беременности ранних сроков.

Соскоб и аспират обильные. Эндометрий находят в состоянии гиперплазии с признаками секреции или смешанной гиперплазии.

Гистологические особенности функционального слоя слизистой оболочки полости матки при внематочной беременности, как и при персистенции зрелого желтого тела, обусловлены длительным действием гестагенов. Поэтому на основании гистологического исследования эндометрия не всегда своевременно удается дифференцировать эти состояния (О. И. Толчьева, 1967; Hoffmann, 1959, и др.).

Есть сообщения, свидетельствующие о том, что после прерывания беременности раннего срока в полости матки могут оставаться мелкие частицы хориона, иногда только единичные ворсинки, гормональная деятельность которых оказывается достаточной для сохранения желтого тела

беременности (с возникновением послеабортного маточного кровотечения) (Botella-Lusia и соавт., 1968), то есть послеабортного ДМК в связи с персистенцией желтого тела.

По-видимому, в связи с трудностями дифференцировки ДМК при патологии желтого тела с различными состояниями, связанными с беременностью, некоторые авторы считают все ДМК результатом ановуляции. Другие полагают, что нарушения функции яичника, связанные с патологией желтого тела, могут встречаться в любом возрасте на протяжении всего периода половой зрелости женщины, несколько чаще в возрасте после 30 лет, и составляют 5—10% всех ДМК (Ufer, 1959; Дукова, Наврапек, 1961, и др.).

АТРЕЗИЯ Фолликула или желтого тела (ДМК-0)

У 91 больной ДМК начинался на фоне значительно пониженного эстрогенного уровня, как это наблюдалось при замедленном развитии очередного фолликула. Однако в отличие от упомянутой формы нарушения ДМК у больных этой группы могли возникать в различные периоды менструального цикла — в любое время цикла, а иногда и после задержки менструации. Продолжительность и интенсивность кровотечения были самыми разнообразными (табл. 3, 4).

Если производилось выскабливание полости матки или вакуум-аспирация эндометрия, то количество полученного материала варьировало от скудного до обильного и зависело от времени начала и продолжительности кровотечения к моменту удаления функционального слоя. Чем больше времени проходило от окончания предыдущего цикла до абразии или аспирации, тем обильнее был соскоб или асфират. Наиболее объемистым было количество материала, полученное при ДМК, начавшихся после задержки менструации.

Гистологическое исследование показывало, что полученный у больных этой группы эндометрий находился на различных стадиях пролиферации или секреции, то есть имел строение как при нормальном менструальном цикле, а у больных, ДМК у которых начиналось после задержки менструации, обнаруживался один из видов гиперплазии эндометрия.

Таблица 3. Частота различных форм нарушения менструального цикла у больных с ДМК

Форма нарушения цикла	Возраст больных, лет		
	до 20	от 21 до 40	старше 40
Замедленное развитие очередного фолликула (ДМК-1)	4	27	11
Персистенция незрелого фолликула (ДМК-2)	17	73	38
Персистенция зрелого фолликула (ДМК-3)	44	137	122
Падение гормонального уровня после овуляции (ДМК-4)	1	5	6
Персистенция незрелого желтого тела (ДМК-5)	2	18	5
Персистенция зрелого желтого тела (ДМК-6)	2	8	5
Атрезия фолликула или желтого тела на различных стадиях (ДМК-0)	7	49	35
Всего больных	77	317	222

Таблица 4. Время начала кровотечения по отношению к циклу у больных с ДМК

Возраст больных	Общее количество больных	Время начала кровотечения по отношению к циклу			
		первая половина цикла	середина цикла	вторая половина цикла	после задержки менструации
До 20 лет	77	5	4	9	62
От 21 до 40 лет	317	33	11	54	219
Старше 40 лет	222	13	9	31	169
Всего	616	51	21	94	450

Результаты обследования больных этой группы интерпретированы следующим образом.

Значительно пониженный эстрогенный уровень, установленный у всех больных этой группы цитогормональным и другими методами распознавания гормональных состояний, — показатель отсутствия в яичнике в момент

исследования развивающегося фолликула или желтого тела.

Но результаты гистологического исследования свидетельствуют о том, что фолликул (или желтое тело) функционировали и своей гормональной деятельностью обусловили развитие соответствующего морфологического состояния эндометрия, строение которого достаточно убедительно показывает характер и продолжительность гормонального воздействия, под влиянием которого возникла конкретная структура.

Это несоответствие данных гормонального и гистологического исследований, на которое некоторые авторы указывают как на признак недостаточной информативности и несовершенства морфологических методов, в действительности имеет большое диагностическое значение. Именно это несоответствие данных двух методов исследования, наиболее адекватно отражающих физиологический эффект половых гормонов, позволяет обосновать правильное диагностическое заключение о сущности нарушения цикла у конкретной больной.

Значительно пониженный уровень эстрогенов свидетельствует об отсутствии в яичнике функционирующего фолликула или желтого тела. Эндометрий на какой-то стадии пролиферации или секреции, наоборот, подтверждает, что фолликул или желтое тело были и развивались до той стадии, которая обусловила соответствующее строение эндометрия. И если в настоящее время, как показывают гормональные исследования, источник гормонов не функционирует, значит он прекратил свое существование — подвергся атрезии. Данные о начале кровотечения по отношению к циклу помогают уточнить время наступления атрезии.

Если при значительно пониженном уровне эстрогенов в эндометрии обнаруживается картина поздней пролиферации, то это свидетельствует об атрезии зрелого фолликула. При строении эндометрия, соответствующем ранней или средней пролиферации, можно сделать заключение об атрезии незрелого фолликула. Наличие гиперплазии эндометрия при значительно пониженном эстрогенном уровне позволяет говорить об атрезии персистировавшего до этого фолликула (если гиперплазия носила признаки пролиферации) или об атрезии предварительно персистировав-

шего желтого тела (при гиперплазии с признаками секрции).

У больных, эндометрий которых не подвергали гистологическому исследованию, диагноз атрезии ставили на основании цитогормонального исследования и времени начала кровотечения по отношению к циклу. При этом, естественно, возможна ошибочная оценка состояния фолликула или желтого тела в момент их атрезии.

Необходимо отметить, что указанное деление видов нарушений, как и всякая попытка зафиксировать в статичной схеме динамический процесс, не вполне адекватно отражает все многообразие индивидуальных особенностей наблюдаемых явлений.

Так, представление о персистенции как о сохранении фолликула или желтого тела в неизменном виде не должно быть понимаемо буквально: уже в момент начала торможения цикла функциональная активность источника половых гормонов понижена.

В течение времени персистенции функция источника половых гормонов продолжает снижаться и постепенно может совсем прекратиться. Поэтому состояние гормональной насыщенности при персистенциях представляет собой постепенно снижающуюся кривую, только приближающуюся в течение некоторого времени к горизонтальной, но не абсолютную горизонталь, как на рис. 33.

Точно также и схематическое представление об атрезии в значительной мере условно: прекращение функции фолликула или желтого тела в связи с их патологической атрезией происходит не так быстро и не с таким крутым спадом гормонального уровня, как это бывает при физиологической атрезии желтого тела в конце нормального менструального цикла.

Когда атрезия происходит быстро, то она сопровождается одновременным распадом эндометрия с отслойкой его до базального слоя и кровотечением, клинически неотличимым от нормальной менструации.

При атрезиях обратное развитие фолликула или желтого тела замедлено, падение гормонального уровня не такое крутое, распад и отслойка не такие быстрые и полные, поэтому они и ведут к патологическому кровотечению — ДМК.

Тем не менее, указанная схематизация нарушений цикла у больных с ДМК оправдана. Она служит руковод-

ством к распознаванию индивидуальных особенностей заболевания у каждой конкретной больной и позволяет индивидуализировать применяемую гормональную терапию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФОРМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Дифференциальная диагностика видов функциональных нарушений, обуславливающих проявление ДМК, базируется на логической обработке диагностической информации, получаемой доступными врачу методами исследования.

Основные сведения, необходимые для дифференциации вида нарушения у конкретной больной, следующие: 1) время начала кровотечения по отношению к циклу; 2) гормональная насыщенность организма больной к моменту начала кровотечения и ее изменения в последующем. Независимо от способа определения, гормональная насыщенность учитывается как один диагностический признак, имеющий 5 уровней (в соответствии с градациями цитогормонального исследования); 3) длительность кровотечения; 4) гистологическое исследование эндометрия; 5) результаты определения формы функционального нарушения при бывших ранее кровотечениях.

Кровотечение вследствие замедленного развития очередного фолликула и при всех видах атрезий происходит при значительно пониженном эстрогеном уровне. Появление кровотечения при замедленном развитии очередного фолликула совпадает с началом цикла; при атрезиях кровотечение может начаться в любое время на протяжении цикла или после задержки менструации.

Установление фазы, на которой произошла атрезия, возможно на основании гистологического исследования эндометрия.

Если менструация, начавшаяся в срок, продолжается более длительное время и выходит за пределы нормы, переходя в кровотечение, это свидетельствует об одной из следующих форм дисфункциональных нарушений: 1) персистенция фолликула; 2) персистенция незрелого фолликула; 3) замедленное развитие очередного фолликула после закончившегося двухфазного или ановуляторного цикла; 4) персистенция желтого тела.

Кровотечение, начавшееся в срок менструации при хорошо выраженном действии эстрогенных гормонов, установленным цитогормональным исследованием, расценивается как персистенция фолликула. Однако если персистенция фолликула продолжается длительное время, то при цитогормональном исследовании может определяться и пониженный эстрогенный уровень. Снижение эстрогенного уровня при долго продолжающемся кровотечении, связанном с персистенцией фолликула, возможно, объясняется постепенным понижением функциональной активности персистирующего зрелого фолликула.

В анамнезе подробно выясняют не только время начала кровотечения по отношению к циклу, но и его продолжительность. БТ при персистенции фолликула всегда ниже 37°C. Если имеются измерения БТ за время, предшествующее кровотечению, то можно убедиться, что пониженная БТ оставалась монотонной и на протяжении всего времени кровотечения.

Диагноз персистенции незрелого фолликула ставят в случае, если при цитогормональном исследовании определяется более или менее пониженный уровень эстрогенов к моменту начала кровотечения, а остальные симптомы идентичны наблюдаемым при персистенции фолликула.

При замедленном развитии очередного фолликула цитологическим исследованием определяется значительно пониженный уровень эстрогенов (как при менструации). Установить характер прошедшего менструального цикла можно только в тех случаях, когда на протяжении ранее прошедших циклов измерялась БТ или проводились повторные цитогормональные исследования. Определяемое во II половине цикла действие гестагенов и повышение БТ свидетельствуют о том, что замедленное развитие очередного фолликула наступило после нормального двухфазного менструального цикла. Сохранение эстрогенного действия и монотонной пониженной БТ на протяжении всего межменструального периода говорит об ановуляторном характере бывшего ранее менструального цикла.

Кровотечение, начавшееся в период менструации, может быть обусловлено и персистенцией желтого тела. Такое кровотечение происходит при более или менее выраженном гестагенном действии, в чем можно убедиться на основании цитогормонального исследования и характера кривой БТ. Последний признак нельзя считать надежным,

так как при значительном снижении функции желтого тела БТ может быть и ниже 37°C. При установлении диагноза персистенции желтого тела необходимо помнить, что эта форма функционального нарушения бывает редко, а наличие признаков гестагенового влияния после предполагаемого окончания цикла может свидетельствовать о существовании нарушенной маточной или эктопической беременности. Увеличение продолжительности менструального кровотечения может быть также и за счет ДМК, начавшегося до предполагаемого срока менструации — персистенции нормального и незрелого фолликулов и желтого тела. Отличить последнюю патологию, связанную с нарушением желтого тела, от двух первых можно на основании цитологического исследования, помня, что для персистенции незрелого желтого тела характерен более или менее пониженный уровень гестагенов. Кровотечение приблизительно в середине межменструального периода может быть вследствие кратковременной персистенции незрелого фолликула или падения гормонального уровня после овуляционного разрыва фолликула. Начало кровотечения в срок предполагаемой овуляции, небольшая сила кровотечения, характерный вид кривой БТ, подтверждающий факт овуляции и указывающий на время ее наступления, быстрое прекращение кровотечения в связи с развитием II фазы цикла, что может быть подтверждено цитологическими исследованиями (обнаружение начала гестагенового действия), — все это свидетельствует о кровотечении в результате резкого падения гормонального уровня после разрыва фолликула. При кровотечении в связи с персистенцией недоразвитого фолликула, начавшемся в пределах цикла или в предполагаемый срок овуляции, БТ, цитологическое и другие исследования свидетельствуют о длительном существовании пониженного эстрогенного уровня. Поэтому окончательная дифференцировка двух упомянутых форм нарушений, когда имеет место кровотечение в середине межменструального периода, возможна только при последующем наблюдении. При кровотечении, связанном с падением гормонального уровня после овуляции, в дальнейшем обычно развивается II фаза цикла. При персистенции незрелого фолликула цикл остается однофазным.

Увеличение количества теряемой крови при менструальном кровотечении нормальной продолжительности

обычно является следствием органических причин (гипоплазия матки с понижением сократительной ее способности, фиброматоз или фибромиома матки, наличие полипов, опухолей придатков и др.), которые должны быть надежно исключены. Реже усиление менструальной кровопотери обуславливается одними только функциональными нарушениями. При этом может иметь место одна из разобранных форм нарушений, сопровождающихся кровотечением приблизительно в период менструации. Ациклические, беспорядочные кровотечения после задержки менструации обычно происходят в результате персистенции фолликула или желтого тела.

При рецидивах ДМК у больной нередко наблюдается та же форма функционального нарушения, которая была и раньше.

Повторное наступление кровотечения в определенные фазы менструального цикла, часто отмечаемое самой больной, свидетельствует в пользу функционального характера имеющегося нарушения.

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Ювенильные кровотечения

Маточные кровотечения, связанные с нарушением функции яичников у девочек в период полового созревания, называют ювенильными (синонимы: виргинальные, юношеские кровотечения, ювенильная геморрагическая метроррагия, дисфункция яичников, пубертатная метроррагия и др.).

Появление ювенильных кровотечений связано с разнообразными вредными воздействиями на развивающийся организм. Плохие условия жизни, неполноценное питание, острые и хронические инфекции и интоксикации, физическое и нервное напряжение, утомление, страх, испуг, тревога, одномоментные психические потрясения и постоянные психотравмы, патологические состояния сердца, легких, печени и других внутренних органов, заболевания гениталий, эндокринные нарушения — вот наиболее частые причины, ведущие к появлению ювенильных кровотечений (Ю. А. Крунко-Большова, 1965; Г. М. Лещинюк, 1965; Л. Д. Заяц, 1968, и др.). Различные заболевания

и вредные воздействия снижают адаптационные возможности организма и способствуют появлению нарушений функции половых желез. Непосредственной же причиной ювенильных метроррагий, как и дисфункциональных кровотечений других возрастных периодов, являются нарушения деятельности половых желез, влекущие за собой изменения гормонального баланса и состояния эндометрия.

При ДМК в пубертатном возрасте женщины нередко жалуются на общую слабость, недомогание, головокружение, головную боль, плохой сон и аппетит. Наблюдается понижение работоспособности, раздражительность или апатия, иногда боль внизу живота (Н. В. Кобозева, 1973; Д. С. Алагезян, 1975, и др.).

У девушек встречаются все формы дисфункциональных нарушений, наблюдающиеся и у женщин детородного возраста (см. табл. 3). Что касается особенностей клинической картины ювенильных метроррагий, то кровотечение у некоторых из обследованных больных появилось уже при первой менструации (менархе) и было иногда настолько обильным, что требовало экстренной госпитализации и неотложных мер по прекращению кровопотери и борьбе с угрожающей жизни анемией.

У части больных кровотечение в дальнейшем больше не повторялось и последующие циклы сопровождалась нормальной менструальной кровопотерей. Измерения БТ показывают, что циклы при этом нередко были ановуляторными. Многие больные сообщали, что первая менструация у них проходила нормально, а кровотечение начиналось при одной из последующих, наступившей после более или менее продолжительной задержки или в срок. Менструация иногда отсутствовала по 2—3 месяца и более, а затем появлялась в виде длительно непрекращающегося кровотечения. У некоторых девочек нарушение выражалось усилением кровопотери при менструации, протекавшей в нормальные сроки, и др. (М. И. Анисимова, М. С. Тодорцева, 1975, и др.).

Первая менструация в наших широтах наступает в возрасте 11—14 лет (Л. И. Слишко, Л. Ф. Куликов, В. Г. Васильева, 1969, и др.). В последние годы отмечается некоторое уменьшение возраста, в котором наступает первая менструация (Л. А. Лазарева, Т. Г. Богуш, 1976, и др.).

Это явление ускорения физического и интеллектуального развития (акцелерация) объясняют влиянием физического воспитания, улучшением гигиенических условий и повышенном жизненном уровне населения (И. Н. Желоховцева, В. И. Осипова, 1975, и др.). На время появления первой менструации оказывают влияние климатические, социальные и другие факторы. Отмечается зависимость начала первой менструации от времени года (чаще начинается зимой). Определенную роль играют и конституциональные факторы. У девушек астенического телосложения менархе приходит, примерно, на 8 месяцев раньше, чем у девушек инкшического сложения. Климат у первых также наступает раньше. Поэтому продолжительность периода половой зрелости у женщин различных конституциональных типов приблизительно одинакова (Hoffmann, 1959, и др.).

Позднее наступление первой менструации может свидетельствовать о возможной будущей лабильности овариальной функции, склонности ее к нарушению и ДМК.

Максимальная частота ювенильных кровотечений падает на два периода, связанные с наибольшим напряжением организма во время его формирования. Первый период — начало менструаций и ближайшие месяцы после менархе, когда в организме происходят резкие качественные изменения в связи с половым созреванием. Второй период увеличения частоты кровотечений наступает через 2—3 года после начала менструации. При этом возрастание нагрузки на организм девочки связано с окончанием школы и переходом на самостоятельную работу. Кровотечения в эти периоды наиболее трудно поддаются лечению (Sistek, Vesely, 1966, и др.).

Рассматривать имеющиеся кровотечения как ювенильные можно только после исключения возможных органических причин (злокачественные новообразования матки или влагалища, воспалительные процессы неспецифического и специфического характера, гормонопродуцирующие опухоли и др.). Вероятность наличия большинства из этих заболеваний в возрасте полового созревания меньше, чем у больных других возрастных групп. Иногда независимо от состояния девственной плевы необходимо исключать и беременность.

Объективное исследование внутренних половых органов при ювенильных кровотечениях часто не выявляет

никаких отклонений от нормы. Иногда матку находят недоразвитой, уменьшенной, располагающейся в retroflexio-versio. Редко определяется некоторое увеличение матки. Еще реже можно прощупать увеличенный яичник.

Развитие девочки в период полового созревания предъявляет повышенные требования к различным органам и системам организма, отрицательно сказываясь на его адаптационных возможностях. Маточное кровотечение и связанная с ним кровопотеря существенно понижают адаптационный потенциал организма девочки. Поэтому ближайшая задача при лечении ювенильных кровотечений — остановка кровотечения и прекращение кровопотери. Нельзя медлить также с лечением анемии. Одновременно проводят мероприятия по воздействию на причину, вызвавшую функциональное нарушение, с тем, чтобы устранить или ослабить ее влияние, насколько это возможно. Лечение должно способствовать сохранению и восстановлению адаптационных возможностей организма и нормализации нарушений.

При использовании методов лечения ювенильных кровотечений необходимо учитывать, что вредные последствия от применения гормональных препаратов более вероятны именно в период полового созревания. Не рекомендуется проводить длительные курсы лечения эстрогенами и гестагенами, применять большие дозы этих гормонов. Противопоказано лечение препаратами с действием мужского полового гормона. Кратковременное введение андрогенных препаратов или их сочетаний с эстрогенами и гестагенами допустимо и иногда дает хороший эффект.

Если необходимо механическое удаление функционального слоя эндометрия при кровотечении, угрожающем жизни больной, и не поддающемся консервативным методам лечения, лучше делать не выскабливание полости матки, а вакуум-аспирацию эндометрия. Эта операция более щадящая, бережная. Она связана с меньшей травматизацией матки и более слабыми, чем при выскабливании, болевыми ощущениями.

Прогноз для выздоровления при ювенильных кровотечениях чаще всего благоприятный. Если нарушенный цикл нормализуется под влиянием лечения или самостоятельно, то у таких больных обычно сохраняется и детородная функция (И. К. Игнатенко, 1969, и др.).

Дисфункциональные кровотечения у женщин детородного возраста

Существует мнение, что ДМК чаще всего наблюдаются в переходные периоды жизни женщины: в период становления функции яичников в возрасте полового созревания и во время возрастного снижения активности половых желез в климактерическом периоде. Однако функциональные нарушения и связанные с ними маточные кровотечения нередко имеют место и в детородном возрасте, в период расцвета функции половых желез.

Причины, приводящие к нарушению функции половых желез и ДМК у этой возрастной группы, можно назвать следующие (Н. С. Бакшеев, 1960; К. Н. Жмакин и др., 1976, и др.): 1) нервное перенапряжение, конфликтные ситуации в быту и на производстве, недостаточная продолжительность сна, страх, испуг, психотравмы, депрессивные состояния и другие нарушения нервно-психического статуса, отклонения в сексуальной жизни; 2) соматические заболевания — дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной, кроветворной и других систем организма; 3) нарушения нормальной деятельности эндокринных желез; 4) острые и хронические инфекции, септические заболевания и интоксикации, вредные привычки (табак, алкоголь, наркотики и др.); 5) нарушение питания: количественное или качественное голодание, переедание; 6) смена климата, условий внешней среды. Воздействие понижающей радиации; 7) заболевания половых органов, прежде всего воспалительные, связанные с длительной гиперемией, сращениями, изменениями матки, в частности эндометрия, и др.

Действие вредных факторов усугубляется, если оно сочетается с гиподинамией — пониженной двигательной активностью больной.

При дифференциальной диагностике маточного кровотечения у женщин детородного возраста необходимо прежде всего исключить связь кровотечения с нарушенной нормальной или патологической беременностью, плацентарным полипом, имеющимися воспалительными процессами в половых или в других органах и последствиям воспалений, с доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Вероятность перечисленных процессов в различные периоды детородного возраста не одина-

кова: у более молодых женщин на первом месте по частоте стоят причины, связанные с беременностью, ее последствиями, воспалениями. По мере увеличения возраста повышается процент новообразований (Graber, 1961, и др.).

Усиление кровопотери при менструации нормальной или увеличенной продолжительности может быть обусловлено наличием препятствий для сокращения мышцы матки в виде мелких, не определяемых обычными методами исследования фиброматозных узелков, очагов эндометриоза, рубцовых изменений или воспалительных процессов в мышце матки. Причина усиления кровопотери кроется, возможно, и в недостаточности сократительной способности мышцы матки вследствие общей мышечной слабости, в том числе и мышцы матки (астения), слабости мускулатуры матки вследствие недостаточного развития самой матки, гипоплазии, неправильных положений, перенесенных или имеющих воспалительных процессов. Недостаточность сократительной способности матки может наблюдаться и в связи с бывшими родами. Иногда кровотечение обусловлено повышением внутрисосудистого давления в области малого таза в связи с повышением артериального давления или венозным стазом.

Перечисленные причины кровотечения могут иметь место в различные возрастные периоды. Однако в детородном возрасте они наблюдаются более часто.

Климактерические кровотечения

ДМК при возрастном угасании функции половых желез называют климактерическими.

В литературе нередко применяют и приводившиеся ранее синонимы (функциональные кровотечения, дисфункция яичников и др.).

В последние годы отмечается более позднее наступление климакса и увеличение длительности функционирования половых желез у большинства женщин.

Клинически ДМК у женщин климактерического возраста могут проявляться как в виде длительных ациклических метроррагий, наступающих после более или менее продолжительной задержки нормальной до этого менструации, так и в виде усиления менструальных кровотечений, появления кровомазанья или кровотечения до начала

и после окончания менструации, а также в середине межменструального периода.

Матка женщины климактерического возраста содержит значительно большее количество интерстициальной соединительной ткани, в ней чаще встречаются гетеротопические разрастания эндометрия, базальные аденомы, полипы, очаги фиброматозного роста. Все это уменьшает сократительные возможности мышцы матки, которая в этом возрасте обычно и так бывает в большей или меньшей мере ослаблена бывшими родами, абортами, воспалительными заболеваниями и другими перенесенными патологическими процессами.

Как и у более молодых женщин, ДМК у женщин климактерического возраста могут возникать под влиянием разнообразных вредных воздействий и заболеваний, нарушающих приспособительные реакции организма. Но с возрастом наступает и естественное ослабление адаптационных возможностей. Ослабляется функциональная активность как самих половых желез, так и центральных механизмов, управляющих их деятельностью, — гипоталамуса, гипофиза, коры головного мозга и всего организма в целом (В. Г. Барапов, М. Г. Арсеньева, 1965, и др.).

Кровотечения, связанные с беременностью, встречаются у женщин этой возрастной группы реже. Уменьшается и частота воспалительных процессов.

При выявлении причины климактерического кровотечения нужно иметь в виду, что с увеличением возраста повышается частота кровотечений, связанных с наличием злокачественных новообразований. Поэтому при постановке диагноза обязательно следует прибегать к гистологическому исследованию соскоба или аспирата из полости матки.

С возрастом вероятность нормализации нарушенной деятельности яичников под влиянием лечения падает. У таких больных может быть показана терапия, направленная на угнетение функции половых желез и атрофию эндометрия.

Маточные кровотечения в менопаузе

Даже после устойчивого прекращения менструаций с наступлением менопаузы гормональная функция яичников прекращается не сразу, она продолжается в течение более

или менее продолжительного времени. Поэтому и в менопаузе иногда могут наблюдаться ДМК. В начальном периоде менопаузы может быть также временное восстановление менструальной функции. Из общего числа маточных кровотечений в менопаузе кровотечения в результате нормальной или патологической функции яичников без каких-либо других причин встречаются у 7% больных (Schroder, 1954). Часть из этих кровотечений представляет собой единичные спорадические возобновления менструации, остальные — ДМК, связанные с нарушением цикла или наличием гормонообразующей опухоли яичника.

Среди общего числа метроррагий, наблюдающихся в менопаузе, на первом месте по частоте стоят кровотечения, связанные со злокачественными новообразованиями.

Чаще встречается рак шейки и тела матки. Карцинома других отделов гениталий и саркома бывает значительно реже.

В менопаузе нередко бывают кровотечения, обусловленные наличием полипов тела или шейки матки, подслизистыми многоузловыми узлами, эрозиями шейки матки (В. А. Мандельштам, 1974, и др.).

Источником кровотечения, которое можно расценить как маточное, является иногда воспаленная атрофическая стенка влагалища.

Гистологическое исследование соскоба из полости матки при выявлении причины кровотечения у женщины этой возрастной группы обязательно.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА КРОВИ, ТЕРЯЕМОЙ ПРИ ДМК, И СТЕПЕНИ АНЕМИЗАЦИИ БОЛЬНОЙ

Количество крови, теряемой при ДМК, и ее качественный состав, варьирует в очень широких пределах — от незначительного кровомазанья, практически не отражающегося на общем состоянии больной, не влияющего существенно на количество эритроцитов и гемоглобина в крови, до массивных, обильных кровопотерь, ведущих к резкой острой анемии и могущих окончиться смертью больной. У больных, потерявших много крови, при осмотре отмечают резкую бледность кожных покровов и слизистых оболочек с цианотическим оттенком, обильное выделение пота, частый малый пульс, падение артериального

давления, похолодание конечностей. Такие больные могут жаловаться на головокружение, тошноту, рвоту. У них поверхностное, учащенное дыхание. Иногда наблюдается и обморочное состояние. При длительном кровотечении температура тела понижается.

Определение количества теряемой крови производят весьма относительно по размерам и интенсивности окраски кровяных пятен на подкладных пеленках. Вытекающая из матки кровь при профузных, а иногда и при умеренных кровотечениях может почти не отличаться от крови в кровеносных сосудах больной, но обычно количество эритроцитов и гемоглобина в теряемой крови значительно снижено. Вытекающая кровь может быть жидкой, в виде сгустков или жидкой со сгустками. Менструальная кровь, а также кровь, скопившаяся в матке, влагалище, а иногда и в трубах (при атрезиях) не свертывается. При обильных кровотечениях сгустки крови могут образовываться во влагалище и в полости матки. Если выделяющаяся кровь длительное время находилась в половых путях, то она имеет более темный цвет, дегтеобразный или кофейной гущи.

Такие выделения нередко наблюдаются при внематочной беременности.

Продолжительность кровотечения, количество потерянной крови и степень анемизации больной—важные объективные показатели эффективности проводимой терапии и степени снижения адаптационных возможностей больной в результате кровопотери, наступившей при ДМК. Количественное определение и фиксирование этих данных пока не унифицировано.

Это затрудняет сравнение эффективности лечения ДМК на большом материале, в различных учреждениях и даже в одном учреждении.

Количество потерянной крови может быть определено по уменьшению числа эритроцитов в периферической крови.

Для вычисления количества потерянной крови за определенное время нужно знать число эритроцитов в 1 мм^3 в начале и в конце кровотечения. Затем определяют разницу в количестве эритроцитов в 1 мм^3 , вычисляют долю (часть) потерянных эритроцитов по отношению к исходному числу их и берут эту часть от общего количества крови больной. При этом получается количество потерянной

ной крови, выраженное в объемных единицах. При вычислении общего количества крови больной можно исходить из того, что объем крови у человека составляет $\frac{1}{13}$ его массы в килограммах или 75—80 см³ на кг массы.

Например, больная массой 65 кг имела при поступлении 5 000 000 эритроцитов в 1 мм³, а после трехдневного кровотечения количество эритроцитов снизилось до 4 000 000 в 1 мм³. Сколько крови потеряла женщина?

Из каждого кубического миллиметра потеряно 5 000 000—4 000 000=1 000 000 эритроцитов, что составляет $\frac{1}{5}$ или 0,2 исходного из количества. Всего крови у больной определяется 65 кг $\times \frac{1}{13}$ = 5 кг, то есть 5000 см³. Два десятых от 5000 будет 1000 см³, значит женщина за 3 дня потеряла 1 л крови, в пересчете на кровь исходного состава. Конечно, количество потерянной крови, определенное приведенным методом, не является точным. При быстрых кровопотерях разведение крови в сосудах происходит не сразу. Этот фактор не учитывается при использовании приведенного метода, так же как и изменения гемопоэза под влиянием анемии и других факторов.

Этот метод ориентировочного определения количества потерянной крови одновременно позволяет приблизительно судить и о количестве оставшейся в организме крови, то есть о степени анемизации больной. В соответствии с приведенным расчетом, при 4 млн. эритроцитов в 1 мм³ вместо 5 млн. в организме остается только 4 л крови вместо бывших 5 л (естественно, речь идет не об абсолютном объеме крови, который при хронических кровопотерях может поддерживаться в пределах допустимых величин, а о степени обескровливания по сравнению с оптимальными показателями). Еще более приблизительно, но более удобно практически, не производя вычислений, считать каждый миллион эритроцитов крови больной эквивалентным 1 л крови и при 3 млн. эритроцитов в 1 мм³ считать больную как потерявшую 2 л крови.

Некоторые точные методы определения теряемой крови, например по выделению с кровью введенного ранее радиоактивного железа (Baldwin, 1961, и др.), гравиметрический, кондуктометрический и др. (Goldy, 1968, и др.) мало приемлемы для практического врача в виду их сложности.

Доступными объективными показателями степени обескровливания являются содержание гемоглобина в крови

и гематокрит. Внешний вид больной не всегда соответствует степени ее обескровливания. Под влиянием острых или хронических кровотечений гемоглобин может упасть до очень низких цифр. При 15—20 ед. гемоглобина наступает опасность для жизни больной (А. Э. Мандельштам, 1963).

ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Применяемые в настоящее время методы лечения ДМК могут быть систематизированы следующим образом: *оперативные методы лечения* — выскабливание полости матки, вакуум-аспирация эндометрия, разрушение эндометрия прижиганием (электрокоагуляция) или вымораживанием (криотерапия), удаление матки, пересадка яичников, оментоовариопексия, тугая тампонада полости матки и влагалища; *консервативные методы лечения: гормональное лечение.* Использование препаратов половых гормонов и их синтетических аналогов, гонадотропных гормонов, гипоталамических релизинг-факторов, гормонов коры надпочечников, щитовидной железы и др. *Негормональное лечение.* Назначение веществ, повышающих сократительную деятельность матки, нормализующих коагуляционные способности крови, повышающих резистентность капилляров.

Физиотерапевтическое лечение.

Внутриматочные впрыскивания йода.

Психотерапия, гипноз, седативные, транквиллизирующие и спотворные средства.

Лечебная физкультура, климатолечение и другие виды общеукрепляющей терапии. **Лучевое лечение.** Рентгенооблучение, применение радиоактивных веществ. Актинотерапия может быть направлена на нормализацию деятельности гипофиза и других мозговых структур, угнетение функции яичников (лучевая кастрация) или атрофию эндометрия: *методы, направленные на борьбу с анемией,* — переливание крови, ее компонентов, кровезамещающих жидкостей.

Назначение веществ, стимулирующих кроветворение.

ОПЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Выскабливание полости матки и вакуум-аспирация эндометрия

В повседневной практике широко применяют оперативные методы лечения ДМК — выскабливание полости матки и вакуум-аспирация эндометрия. Эти способы механического удаления функционального слоя эндометрия позволяют быстро остановить кровотечение и предотвратить обильную кровопотерю, а также дают возможность получить материал для гистологического исследования, дополняющего клинический и цитологический диагнозы.

Иногда к моменту обращения больной к врачу причина, вызвавшая функциональное нарушение, уже перестала действовать. Неотделившийся в результате наступивших в нем под влиянием ненормальной гормональной стимуляции структурных изменений функциональный слой эндометрия может стать при этом патологическим раздражителем, поддерживая нарушение цикла и препятствуя восстановлению гомеостаза в системе полового цикла.

Насильственное удаление функционального слоя обрывает бывший патологический цикл и дает импульс для развертывания нового цикла без применения каких-либо медикаментозных средств. При этом более чем у половины больных наблюдается длительная нормализация цикла.

После выскабливания или вакуум-аспирации способность эндометрия реагировать на эндогенные или введенные половые гормоны существенно повышается.

Под влиянием механического раздражения в процессе удаления функционального слоя эндометрия матка у большинства больных энергично сокращается, что способствует быстрой остановке кровотечения.

Выскабливание или вакуум-аспирация должны, как правило, применяться при необходимости экстренной остановки кровотечения по жизненным показаниям. Удалением функционального слоя эндометрия приводится в известное «исходное» состояние — «как после окончания менструации». Если кровотечение при этом не останавливается, то должен быть заново пересмотрен вопрос о функциональной его природе, то есть достаточно ли обоснован диагноз ДМК. Шансы на прекращение продолжающегося после удаления функционального слоя слизис-

той оболочки кровотечения консервативными методами резко падают.

Механическое удаление функционального слоя эндометрия нельзя считать равнозначным оперативному вмешательству: оно обеспечивает физиологически необходимый процесс, аналогичный естественной десквамации. Наиболее бережно удаление функционального слоя производят вакуум-аспирацией. Однократный цуг кюретки при умеренном ее надавливании в процессе выскабливания отделяет только функциональный слой эндометрия. Повторное прохождение кюретки по одному и тому же месту способно разрушить также и базальный слой. Более грубое выскабливание может травмировать и подлежащую мышечную ткань.

Вакуум-аспирация эндометрия — вмешательство значительно менее травматичное. При отрицательном давлении 0,6—0,8 кг/см² отделяется только функциональный слой эндометрия. Базальный слой остается ненарушенным — слизистая оболочка после вмешательства имеет такой вид, как после окончания менструации. Вакуум-аспирация сопровождается слабее выраженными болями и неприятными ощущениями, меньше отражается на общем состоянии женщины и обычно не требуют обезболивания, особенно если открытие шеечного канала достаточно для проведения вмешательства без дополнительной дилатации или если применяются виброрасширители. Во многих случаях вакуум-аспирация может быть выполнена и в условиях амбулатории. При этом больную не отпускают сразу домой, а наблюдают в течение 1—2 ч после вмешательства.

Значение выскабливания полости матки и вакуум-аспирации эндометрия при лечении ДМК трудно переоценить.

Отторжение функционального слоя эндометрия — один из ответственных этапов менструального цикла. Иногда даже при незначительных нарушениях этого процесса, не имеющих видимых микроскопических предпосылок, возникает существенное увеличение кровопотери, наносящее организму значительный ущерб, который, в частности, может выразиться и патологией очередного цикла с ДМК. Выскабливанием или вакуум-аспирацией в пужный момент можно быстро удалить функциональный слой слизистой оболочки, то есть сделать то, что происходит при нормальной менструации самостоятельно.

Изучение структуры гиперплазированного эндометрия показывает наличие выраженных морфологических препятствий для нормального самостоятельного отторжения слизистой оболочки. Поэтому бережное удаление функционального слоя внешней силой — это воздействие на одну из важных причин, поддерживающих функциональное нарушение. Это не только способ остановки кровотечения, но и метод регуляции цикла (см. также раздел о патогенезе ДМК).

Весьма редко при ДМК приходится прибегать к удалению матки. Если кровотечение продолжается и после тщательного удаления функционального слоя эндометрия, то это свидетельствует обычно о «морфологической» его природе.

В литературе есть сообщения о попытках разрушения эндометрия как непосредственного источника кровотечения диатермокоагуляцией или вымораживанием его. Оба эти метода можно применять только при ДМК в климактерическом возрасте. Они не получили распространения, так как глубина прижигания и, тем более вымораживания, тканей в полости матки трудно контролируемы.

Почти не применяют для лечения ДМК также и предложенные в свое время методы подшивания сальника к яичникам (оментоооариопексия) для улучшения их кровоснабжения (и благодаря этому — функции), а также пересадка яичников.

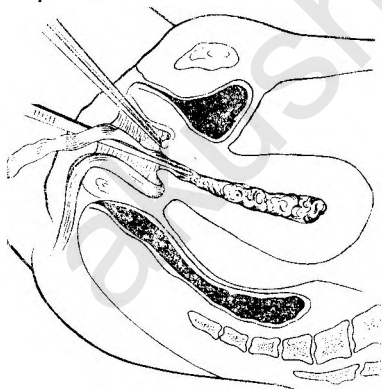


Рис. 34. Тугая тампонада полости матки узким марлевым тампоном, посыпанным гемостатической губкой и антибиотиками.

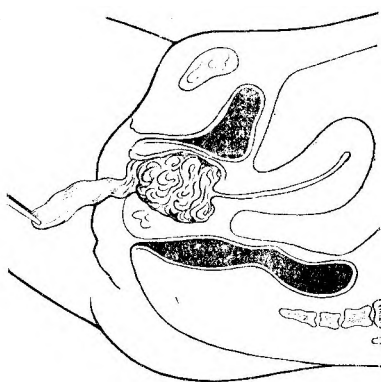


Рис. 35. Тугая тампонада влагалища.

При обильных маточных кровотечениях, в случаях, когда консервативные методы лечения не дают эффекта, а выскабливание полости матки по каким-либо причинам в данный момент является нежелательным, а также при длительно непрекращающихся умеренных кровотечениях, кровомазаниях, продолжающихся и после выскабливания, несмотря на медикаментозное лечение, можно применять тугую тампонаду полости матки узким марлевым тампоном с антибиотиками и гемостатической губкой (рис. 34). Тампон может быть оставлен в полости матки на 24—36 ч, после чего его извлекают за оставленный во влагалище конец.

Временную остановку или значительное уменьшение силы маточного кровотечения можно получить и тампонадой влагалища (рис. 35).

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Общие принципы применения половых гормонов для лечения ДМК

В течение всего воспроизводительного периода женщины в системе реализации менструального цикла происходят периодические изменения гормональной насыщенности организма (нормальные или патологические циклы, клинически проявляющиеся нормальной менструацией или ДМК).

Любой однопольный цикл может быть изображен кривой, представляющей динамику насыщенности организма половыми гормонами во времени. Каждая такая кривая вначале идет на подъем, то есть имеет восходящую часть, отражающую период повышения гормональной насыщенности. Затем некоторое время гормональная насыщенность удерживается на каком-то более или менее высоком уровне, после чего падает и кривая возвращается к исходному положению, затем следует повторение цикла и т. д.

В периоды, когда кривая гормональной насыщенности идет на подъем, нормальное менструальное кровотечение и ДМК прекращаются. Кровотечение отсутствует во все

время подъема гормональной кривой и во все время более или менее постоянного достигнутого гормонального уровня, если длительность существования постоянной гормональной насыщенности по времени существенно не превышает продолжительность цикла.

Когда гормональная кривая снижается в конце нормального цикла, то непосредственно после снижения начинается менструальное кровотечение. Снижение кривой раньше нормального срока, то есть в пределах цикла, как и предменструальное ее падение сопровождается появлением маточного кровотечения. Если падение гормонального уровня происходит за пределами цикла, то есть после задержки менструации, оно тоже приводит к появлению ДМК.

Крутой, быстрый спад гормонального уровня, подобный тому, который наблюдается перед нормальной менструацией, приводит к быстрому некрозу и отслойке функционального слоя и сопровождается кровотечением, клинически неотличимым от нормальной менструации. Замедленное, пролонгированное снижение гормональной кривой обуславливает неравномерный некроз и длительную нарушенную отслойку функционального слоя и маточное кровотечение неопределенной длительности (ДМК).

Причиной ДМК бывает и однообразный уровень гормональной насыщенности, когда достигнутое более или менее высокое положение кривой остается длительное время и выходит за пределы цикла.

При назначении гормональной терапии необходимо учитывать указанные закономерности появления и прекращения гормонально обусловленных маточных кровотечений, а также и то, что реакция эндометрия на соответствующие изменения гормональной насыщенности однозначна, одинакова, независимо от того, формируется ли гормональная кривая производимыми в организме половыми гормонами или вводимыми извне препаратами этих гормонов. Целесообразно также руководствоваться следующими соображениями.

1. ДМК возникают при сравнительно незначительных нарушениях цикла. Появление ДМК свидетельствует о незначительном снижении функциональной активности системы реализации полового цикла. При более тяжелых нарушениях наблюдается аменорея.

2. Степень и характер насыщенности организма половыми гормонами как при нормальном цикле, так и при ДМК, постоянно меняется. Для эффективного применения гормональных препаратов необходимо вначале получить ориентировку в характере отклонения от нормы — определить форму нарушения полового цикла.

3. Действие вводимых половых гормонов проявляется не изолированно. Оно суммируется с физиологическим эффектом гормональных начал, вырабатываемых в организме больной.

4. Выбирая дозы гормональных препаратов, не следует забывать, что общее количество половых стероидов, продуцируемых на протяжении всего нормального цикла, колеблется от 10 до 50 мг (100 000 — 500 000 МЕ) эстрогенов и от 100 до 400 мг гестагенов.

5. ДМК, остановившиеся под влиянием назначения половых гормонов, может снова появиться, как только гормональное лечение будет отменено и гормональная кривая резко снизится. Это естественная реакция эндометрия на падение гормонального уровня.

6. Половые гормоны — вещества с высокой биологической активностью. Их назначение никогда не проходит бесследно для организма. Они всегда оказывают эффект, адекватный их дозе и характеру гормонального вещества. Необходимо использовать все возможные диагностические средства для прогнозирования этого эффекта.

7. Действие эстрогенов и гестагенов на гениталии, в частности на эндометрий, всегда однозначно и поэтому в достаточной мере предсказуемо.

Назначение эстрогенов и повышение их уровня в организме вызывает пролиферацию функционального слоя эндометрия и, благодаря этому прекращение ДМК — будет ли это ДМК в самом начале цикла, когда для его остановки необходима регенерация и пролиферация функционального слоя слизистой оболочки или же эстрогены даны при ДМК с выраженной пролиферацией, когда их действие вызывает избыточную пролиферацию — гиперплазию, или действие вводимых эстрогенов начнется при имеющейся уже гиперплазии и будет вызывать дальнейшую пролиферацию гиперплазированной слизистой оболочки. До тех пор пока кривая эстрогеной насыщенности, создаваемая введением эстрогенов извне, идет на подъем, кровотечение будет отсутствовать. Не появится кровотечение и некоторое время при постоянной эстрогеной насыщенности.

Гестагены вызывают секреторные преобразования слизистой оболочки. Степень выраженности этих преобразований зависит от

продолжительности действия гестагенов и величины применяемой дозы. На гемостатическое действие гестагенов можно рассчитывать в тех случаях, когда ДМК наблюдаются при значительной эстрогенной насыщенности и эндометрий находится в состоянии достаточно выраженной пролиферации, то есть далеко не при всех формах нарушения цикла. Если же слизистая оболочка полости матки совсем лишена функционального слоя или он находится в состоянии начальной пролиферации, то применение гестагенов не оправдано. Они не обеспечивают гемостаз и способны даже усилить кровотечение.

8. Действие половых стероидов на регуляторные механизмы на отдельных стадиях цикла не одинаково. Оно зависит не только от величины дозы и уровня действующей в момент введения гормональной концентрации, но также и от предшествующей динамики гормональной насыщенности. Поэтому при современных диагностических возможностях регулирующий эффект назначаемой гормонотерапии на систему полового цикла прогнозируем весьма ориентировочно.

Пока мы не в состоянии регулировать цикл по своему усмотрению. Гормональное лечение должно способствовать саморегуляции цикла, не вызывая существенных дополнительных затрат адаптационных возможностей организма на ликвидацию вредных последствий самого лечения.

9. Приступая к гормонотерапии, необходимо иметь достаточные основания считать, что в конкретном случае следует отдать предпочтение именно этому методу лечения.

Гормональная остановка кровотечения

Вводя 0,1% масляный раствор синэстрола (или диэтилстильбэстрола) — 1 мл или 10—20 тыс. фолликулина через 1—4 ч Г. В. Труевцева (1963), К. Н. Жмакин (1966), Я. П. Сольский и другие (1976), Н. Н. Аптинина и соавторы (1976) и другие наблюдали прекращение кровотечения в течение 1—2 сут. В. М. Дильман и другие (1972), В. А. Лийвранд, В. А. Каск (1973) и другие применяли 0,5% масляный раствор диэтилстильбэстрола-пропионата — 2 мл или 2% раствор синэстрола — 1 мл 1 раз в день, в течение 3—4 дней до полной остановки кровотечения.

McArthur (1957), Heczko и соавторы (1966), Ufer (1972) и другие пользовались аналогичной методикой гемостаза эстрогенами. Наиболее быстрый гемостатический эффект наблюдается при внутривенном введении эстрогенных препаратов (Greenblatt, 1962; Parsons, Sommers, 1963, и др.).

Конечно, для этого нужны водорастворимые препараты эстрогенов. Эти авторы вводили по 20 мг водорастворимых эстрогенов, повторяя введение через 4—6 ч, если в этом была необходимость.

В основе применяющихся методик лежит свойство эстрогенов вызывать остановку ДМК независимо от формы нарушения цикла у конкретной больной. Это свойство зависит от самой природы эстрогенов. Вещества эстрогенного действия вызывают повышение митотической активности клеток эпителия половых органов (С. С. Лагучев, 1970, и др.). Это одно из главных свойств эстрогенов — вызывать пролиферацию и более всего — пролиферацию функционального слоя эндометрия. Прекращение маточного кровотечения после назначения эстрогенов обычно предшествует появлению доступных глазу морфологических преобразований в эндометрии, так как эти последние требуют для своего развития более продолжительного времени, чем функциональная реакция.

Существует также мнение, что гемостаз обуславливается действием эстрогенов на стенки капилляров. Прекращение под влиянием эстрогенов не только маточных, но и других, например носовых, кровотечений (Henzl и соавт., 1966, и др.).

Приведенные методики предусматривают использование значительных количеств эстрогенов, иногда в несколько раз превышающих месячную физиологическую их норму.

Практика показывает, что применяемые для гемостаза дозы эстрогенов без какого-либо ущерба для клинического эффекта могут быть уменьшены во много раз.

По мнению Hohlweg (1934), Yen и соавторов (1972) и других, эстрогены способны не только подавлять, но и стимулировать секрецию гонадотропинов, в частности ЛГ. Это — проявление положительной эстрогенной обратной связи. Как показали исследования Czygan, Reich (1973) и других, это свойство эстрогенов проявляется в любую фазу цикла, но отчетливее в первой его поло-

вине при развитом фолликуле, когда введением больших доз эстрогенов одномоментно может быть вызвана овуляция (Kurrerman и соавт., 1958, и др.).

Предварительно существующий гестагенный фон может воспрепятствовать проявлению этой положительной обратной эстрогенной связи (Döcke, Dörner, 1967, и др.).

Иногда положительный терапевтический эффект можно получить введением в одном шприце 20 000—50 000 МЕ эстрогенов (фолликулина), 20—50 мг прогестерона и 50 мг тестостерона-пропионата. Если кровотечение не останавливается, инъекцию можно повторить. При наступлении гемостаза после 1—2 инъекций дальнейшее введение гормонов в виде одного из вариантов циклической гормонотерапии требуется не всегда. В связи с проявлением положительной эстрогенной обратной связи может наступить самопроизвольная нормализация цикла, о чем свидетельствует не только прекращение кровотечения, но и последующее наблюдение с применением тестов функциональной диагностики. Положительный эффект от такого метода терапии более вероятен, если к моменту введения гормонов в яичнике имеется зрелый или почти зрелый фолликул.

Для остановки ДМК применяют и чистые гестагены (Henzl, Horsky, Presl, 1959, 1966, и др.). Гемостатический эффект получают не всегда. Иногда кровотечение даже усиливается.

Некоторые авторы это рассматривают как варианты реакции эндометрия на гестагены.

Если при планировании гормонального лечения учитывать форму нарушения цикла у больной (см. Диагностика ДМК), то неожиданная неблагоприятная ответная реакция эндометрия на прогестерон может быть прогнозируема. Так, маловероятно ожидать гемостатического эффекта от введения гестагенов у больных, эндометрий которых не доведен предшествующим эндогенным или экзогенным влиянием эстрогенов до состояния выраженной пролиферации, то есть при замедленном развитии очередного фолликула, персистенции незрелого фолликула, а также атрезиях фолликулов и желтых тел на различных стадиях их развития. Эти формы наблюдаются более чем у 40% всех больных с ДМК.

После прекращения кровотечения под влиянием больших доз эстрогенов гормональное лечение прекращать нельзя: падение гормонального уровня в организме после внезапной отмены эстрогенов вызовет естественную реакцию эндометрия — возобновление маточного кровотечения.

Для предупреждения этого после наступления эстрогенного гемостаза введение гормонов продолжают в течение такого времени, которое желательно для сохранения чистого (то есть без кровотечения) периода, учитывая, что ДМК не должно появляться не только в период наращивания гормонального уровня при введении эстрогенов, но и некоторое время при поддержании достаточно высокого их уровня, а также в течение действия гестагенов на эндометрий, находящийся в состоянии выраженной пролиферации. Кровотечение наступает только после отмены гестагенов. Быстрое снижение гормонального уровня в организме ведет к некрозу и десквамации функционального слоя «как при нормальной менструации». Такое кровотечение называют псевдомenstrуальным, менструальноподобным и др. Если сроки гормональной терапии невелики, в особенности, если для искусственного подъема гормонального уровня применяли преимущественно гестагены, то процесс, сопровождающийся кровотечением отмены, самопроизвольной отслойкой функционального слоя после прекращения введения гормональных препаратов, называют еще гормональным, химическим или медикаментозным юретажем. Естественно, что чем круче гормональный перепад, то есть чем большие дозы гестагенов применяли перед самым окончанием лечения, тем больше шансов на то, что наступившее кровотечение будет более походить на менструальное. Конечно, гормональный юретаж можно получить и в результате снижения эстрогенного уровня, то есть обрывая, резко прекращая введение эстрогенов. Наступающее при этом кровотечение отмены будет аналогично зловуляторной менструации.

И в этом случае быстрая и полная отслойка функционального слоя эндометрия, сопровождающаяся клинически нормальной менструацией (но продолжительности и по количеству теряемой крови укладывающаяся в привыч-

ные «нормативы» физиологической менструации) более вероятно при увеличении последних перед отменой доз эстрогенов, чем создается более крутой гормональный перепад.

Исходя из приведенных соображений, после наступления гемостаза врач намечает дальнейший план гормонального лечения.

Если желательно получить более продолжительный чистый период (без кровотечения), то терапия эстрогенами продолжается еще в течение 2—3 нед. (Более длительное введение эстрогенов нежелательно, так как возникает опасность появления ДМК по механизму «как при персистенции», то есть в результате искусственно вызванной гиперплазии и ДМК благодаря длительному существованию одностороннего гормонального уровня).

Вызвав таким образом достаточную пролиферацию слизистой оболочки эстрогенами, переходят на введение гестагенов, которое может продолжаться 8—14 дней. Менструальноподобное кровотечение начинается вскоре после отмены гестагенов.

Что касается применяющихся при этом дозировок гормональных препаратов, то высокие начальные дозы эстрогенов обычно постепенно снижают. Например, после 10 мг диэтилстильбэстрола-пропионата, назначаемых парентерально ежедневно до остановки кровотечения (В. М. Дильман и соавт., 1972), в 1-й день без кровотечения дают почти ту же дозу (5 мг диэтилстильбэстрола-пропионата и 6 мг диэтилстильбэстрола внутрь). Затем переходят только на пероральный прием диэтилстильбэстрола (8 мг в день), постепенно уменьшая дозу на 1 мг каждые 2 дня. Когда доза диэтилстильбэстрола снизится до 2 мг в день, назначают введение прогестерона по 20 мг в день в течение 8 дней или однократно вводят 250 мг оксипрогестерона-капроната. Менструальноподобное кровотечение наступает в течение ближайших дней после окончания введения прогестерона (или спустя 12—14 дней после инъекции депо-препарата гестагенов).

Для циклической гормонотерапии применяют различные препараты. Важно не название препарата, а характер его действия и физиологическая активность (размеры дозы в МЕ или мг), приемлемость способа и пути введения.

Иногда используют комбинированные препараты эстрогенов и гестагенов пролонгированного действия, например 10 мг эстрадиолбензоата в мелкокристаллической суспензии вместе с 200 мг мелкокристаллической суспензии прогестерона.

Прекращение кровотечения наступает приблизительно через 32 ч после введения указанных препаратов, а через 2 нед начинается кровотечение от повышения гормонального уровня (Herrmann, 1957, и др.). Хорошие результаты получены при лечении ДМК примонестомом, который представляет собой комбинацию из 125 мг прогестерона и 10 мг эстрадиола. Кровотечение прекращалось через 2 дня после однократного введения препарата, а через 5—7 дней наступало кровотечение «как при менструации» (Hedberg, 1966).

Во всех подобных методиках, предлагаемых различными авторами и принципиально не отличающихся друг от друга, легко просматривается метод искусственного воссоздания маточного цикла, известный также под названием заместительной, циклической или фазовой гормонотерапии (Е. И. Кватер, 1961, и др.).

Положительные результаты — прекращение ДМК и окончание патологического цикла менструальноподобным кровотечением можно получить и без предварительного введения ударных доз эстрогенов, проводя с самого начала циклическую гормональную терапию, имитирующую гормональные взаимоотношения нормального менструального цикла. Она состоит в последовательном введении эстрогенов (10—12 дней), потом эстрогенов с гестагенами (2—3 дня), а затем только гестагенов (9—10 дней). Применяемые при этом суточные дозы эстрогенов колеблются, по данным различных авторов, от 1000 до 20 000 МЕ и более, а гестагенов — от 10 до 50 мг. Вероятность нормализации цикла повышается, если гормонотерапию проводить с учетом формы нарушения цикла у конкретной больной (рис. 36).

Каждую форму нарушения цикла рассматривают как остановку, торможение цикла на определенной стадии развития фолликула или желтого тела и гормонотерапией как бы заканчивают цикл, имитируя недостающую его часть.

Замедленное развитие очередного фолликула рассматривают как торможение цикла в самом его начале и по-

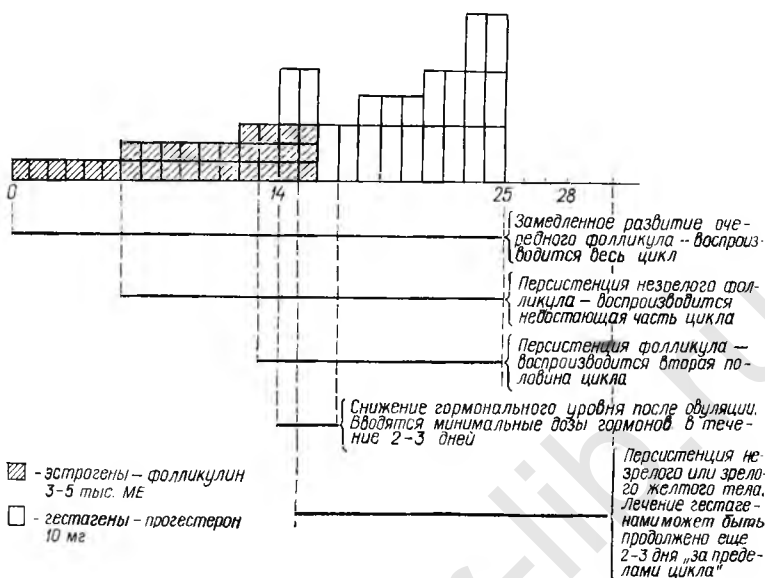


Рис. 36. Схема индивидуализированной циклической гормональной терапии в соответствии с формой нарушения полового цикла. (Большой незаштрихованный прямоугольник — 10 мг прогестерона).

этому при этой форме нарушения следует воспроизводить весь цикл. При персистенции незрелого фолликула воспроизводят только вторую половину I фазы и всю вторую половину цикла, персистенция зрелого фолликула требует воспроизведения обычно только II фазы цикла. При ДМК, связанном с падением гормонального уровня после овуляции, гормональную терапию проводят в течение 2—3 дней минимальными дозами эстрогенов. Часто можно обойтись и без лечения. При персистенции незрелого и зрелого желтого тела ДМК лучше прекратить механическим удалением функционального слоя слизистой оболочки. Если это почему-либо нежелательно, то патологический цикл заканчивают воссозданием II его фазы.

Допустимо продление лечения еще на 2—3 дня за пределами цикла. В конце лечения дозы гестагенов лучше несколько увеличить. При лечении ДМК, связанных с персистенцией желтого тела, надо не забывать о возмож-

ности нераспознавания нарушений беременности ранних сроков.

При атрезиях фолликулов и желтых тел цикл лучше закончить вакуум-аспирацией эндометрия. Если врач останавливается на гормонотерапии, то необходимо воспроизводить весь цикл, как при замедленном развитии очередного фолликула.

Применение умеренных доз половых гормонов при лечении ДМК в соответствии с предлагаемой схемой более оправдано, так как оно дает у большинства женщин положительный непосредственный эффект без введения противоестественных, огромных доз эстрогенов, неизвестно каким образом отражающихся на системе регуляции цикла.

Если циклическую гормональную терапию индивидуализировать, то повышается не только число больных с благоприятными непосредственными результатами лечения, но возрастает и вероятность нормализации цикла при одновременном снижении количества вводимых гормональных препаратов.

Начинать курс циклической гормонотерапии всегда лучше с применения меньших доз половых гормонов, постепенно увеличивая их на протяжении курса. Начиная лечение с небольшой или умеренной дозы эстрогенов, врач располагает большим резервом для постепенного повышения гормонального уровня. Это позволяет избежать кровотечения от длительного существования однообразной гормональной концентрации в организме в процессе лечения.

Увеличение вводимых доз может потребоваться и в самом начале гормональной терапии, если применяемые количества гормонов не дают остановки кровотечения. Уменьшать дозу вводимых гормонов на протяжении курса лечения не рекомендуется: существенное снижение гормонального уровня сопровождается нередко преждевременным маточным кровотечением. Повышение дозы в конце лечения обеспечивает более крутой гормональный перепад и активную десквамацию функционального слоя эндометрия после прекращения введения гормональных препаратов.

Если начать лечение гестагенами при недостаточной пролиферации функционального слоя, то гемостатический

эффект может быть и не достигнут. Поэтому, учитывая возможности ошибки в ориентировочном определении состояния гормональной насыщенности, лечение в соответствующих случаях лучше начинать с кратковременного введения эстрогенов или эстрогенов совместно с гестагенами.

Непосредственный положительный клинический эффект от применения циклической гормонотерапии связан с действием вводимых половых гормонов на эндометрий — пролиферацией функционального слоя, а затем секреторными его превращениями и десквамацией после отмены гормонов и падения их уровня в организме.

Циклическая гормонотерапия может давать и отдаленные положительные результаты. Введение значительных доз половых гормонов оказывает заметное угнетающее действие на регуляторные механизмы, в частности на гонадотропную активность гипофиза. После окончания курса лечения и выведения избытка половых гормонов из организма тормозящее их влияние на гипофиз прекращается, гонадотропная активность гипофиза восстанавливается и может стать даже выше исходной (феномен растормаживания, отдачи).

Активизация гонадотропной деятельности гипофиза в связи со снятием тормозящего влияния на него вводимых половых гормонов более отчетливо проявляется после проведения нескольких циклов фазовой гормонотерапии подряд.

Прекращение ДМК, появление в конце каждого курса гормонотерапии менструальноподобного кровотечения, вероятность повышения гонадотропной активности гипофиза после прекращения лечения — положительные стороны циклической гормонотерапии. Однако этот метод не лишен и недостатков.

Циклическая гормонотерапия — это насильственно навязанный эндометрию цикл. Ее проводят настолько значительными дозами гормональных препаратов, что искусственно создаваемые уровни гормональной насыщенности достаточны для вызывания необходимых для остановки кровотечения преобразований эндометрия при любом состоянии функциональной активности системы полового цикла. Обеспечение непосредственных результатов лечения при циклической терапии мало зависит от функции половых желез больной: достаточно сравнить

общие количества половых гормонов, продуцируемые на протяжении цикла с дозами, применяющимися при гормонотерапии, чтобы убедиться в избыточности обычно применяемых дозировок половых гормонов. Это не мешает успешно справляться с ДМК, предупреждать его появление и сохранять клиническое благополучие в течение достаточно длительного времени. Но при этом пониженная в связи с нарушением цикла гормональная насыщенность организма переводится на заведомо более высокий по сравнению с нормой уровень. Такой способ регулирования цикла едва ли можно признать оптимальным.

Лечение малыми индивидуализированными дозами эстрогенов

Положительный эффект лечения ДМК зависит от восстановления адаптационных возможностей системы полового цикла. Лечение поэтому следует проводить таким образом, чтобы не создавать дополнительной нагрузки на приспособительные механизмы (см. раздел о патогенезе ДМК).

Гормональная насыщенность при ДМК, как показывают точные биохимические и другие методы ее определения, всегда ниже, чем при нормальном менструальном цикле.

Наименьших затрат адаптационных резервов организма можно ожидать при таком гормональном лечении, при котором вводимая доза гормонального препарата, суммируясь с вырабатываемым эндогенно количеством гормона, будет создавать гормональную насыщенность, приближающуюся к наблюдаемой при нормальном менструальном цикле.

Эти же условия являются достаточными и для достижения непосредственного благоприятного терапевтического эффекта: при нормальной кривой гормональной насыщенности улучшаются условия не только для саморегуляции, но и для адекватных преобразований эндометрия.

Каким образом могут быть созданы такие оптимальные условия для гормональной регуляции цикла при ДМК, необходимые и достаточные для прекращения кровотечения и нормализации цикла?

В течение нормального цикла в организме действует приблизительно от 5 до 20 тыс. МЕ эстрогенов ежедневно. Очевидно, суточная доза эстрогенов должна быть меньше этого количества.

Поскольку при ДМК находят приблизительно те же уровни гормональной насыщенности, что и при нормальном цикле в отдельные его фазы, то можно допустить, что гормональный дефицит при ДМК составляет незначительную часть от приведенных средних величин. Идеальным для нормализации эндометриальных преобразований и обеспечения саморегуляции цикла было бы введение дозы, равной по величине имеющемуся дефициту эстрогенов. Только такое гормональное лечение можно было бы считать действительно индивидуализированным.

Несмотря на невозможность в настоящее время точного количественного определения гормонального дефицита у больной, индивидуально необходимая ей доза может быть подобрана в процессе лечения опытным путем. Больной назначают небольшие, постепенно возрастающие дозы эстрогенов — фолликулина или синтетических эстрогенов. Для первого введения берут 500 МЕ фолликулина. Если кровотечение не прекращается, то на следующий день вводят 1000 МЕ фолликулина, затем 1500 МЕ и т. д. до остановки кровотечения. С прекращением кровотечения суточную дозу эстрогенов уменьшают на 500 МЕ в день (до дозы 1000—1500 МЕ), после чего эстрогены отменяют.

При такой методике лечения малыми индивидуализированными дозами эстрогенов вводимое количество эстрогенов в момент прекращения кровотечения максимально соответствует индивидуальному гормональному дефициту, поэтому исключено тормозящее действие суммарной дозы на гипофиз. Общее количество эстрогенов при индивидуализированной гормонотерапии также обычно бывает значительно меньшим, чем при циклической терапии ампульными дозами. Благодаря этому снижается вероятность возникновения побочных действий, в особенности при лечении синтетическими эстрогенами. Уменьшается и расход гормональных препаратов.

Постепенное снижение дозы эстрогенов перед отменой препарата предотвращает быстрое падение гормонального

уровня и тем самым исключает возможность рецидива ДМК. Назначение малых индивидуализированных доз эстрогенов рассчитано на самопроизвольную нормализацию текущего нарушенного цикла и может быть применено при любой форме нарушения менструального цикла.

Предлагаемая методика не исключает возможности перехода при необходимости на любой другой способ гормонального лечения.

Лечение андрогенами

Андрогены для лечения ДМК используют как самостоятельно, так и в различных комбинациях с эстрогенами и гестагенами. Поскольку более или менее продолжительное действие андрогенов ведет к блокированию менструального цикла, а затем и к атрофии эндометрия, лечение мужскими половыми гормонами можно применять только у больных более пожилого возраста.

Назначают, например, тестостерон-пропионат в виде 2,5% масляного раствора по 1 мл ежедневно в течение 10—12 дней или 5% раствора, вводя его через день 5—6 раз; суммарное количество андрогенов составляет 250—300 мг на курс. Превышение этой дозы увеличивает опасность появления признаков вирилизации. Непосредственно перед назначением андрогенов необходимо удалить функциональный слой эндометрия вакуум-аспирацией или выскабливанием полости матки. При повышении месячной дозы андрогенов у некоторых больных могут наблюдаться побочные действия (акне, осиплость голоса, гирсутизм и др.). При дозе 500 мг в месяц, как правило, наблюдается прекращение функции яичников и выраженное оволосение (Hoffmann, 1959). Некоторые авторы (Gitsch, 1961) считают, что побочные действия андрогенов проявляются уже при назначении 300 мг препарата в месяц, хотя могут наблюдаться и при дозе 150—200 мг. Вводят и более высокие дозы, например 900 мг тестостерона-пропионата в первый месяц, а затем на протяжении 3 последующих месяцев по 350 мг в месяц при лечении ДМК, сопровождающихся железисто-кистозной гиперплазией у женщин климактерического возраста. Побочные явления выражены у таких больных слабее (Neczko, Ricanek, 1966, и др.).

Больным с ДМК в климактерическом возрасте можно назначать комбинированный препарат андрогенов с эстрогенами — амбосекс (см. стр. 37) — в таблетках или для парентерального введения (1 инъекция в 1 мес).

Лечение оральными контрацептивами

Для лечения ДМК используют также оральные контрацептивы (инфекундин, норэтичелон, линдиол, ановлар, овулен и др.), представляющие собой различные сочетания синтетических гестагенов (прогестинов) с эстрогенами (Ю. Серошевски и соавт., 1969; Ю. Ф. Борисова, 1974; Л. Ковач, 1973; М. Л. Крымская, 1974; Н. Н. Антипина, 1975; Е. И. Сотникова, 1975, и др.).

Таблетка инфекундина, например, содержит 2,5 мг норэтинодрела (синтетический гестаген) и 0,1 мг метоксипрогестина (синтетический эстроген). Инфекундин назначают по 1—2 таблетки на протяжении 21 дня (в первые дни лечения до получения гемостаза дают и по 4—6 таблеток в день). После каждого курса лечения делают перерыв в 1 нед. В течение этого перерыва наступает кровотечение от снижения гормонального уровня, аналогичное менструальному. Курс лечения инфекундином и другими синтетическими прогестинами начинают с 5-го дня цикла или в тот же срок после механического удаления функционального слоя. Лечение проводят в течение 3 мес. При рецидивах назначают повторные курсы.

Препараты оральных контрацептивов угнетают развитие слизистой оболочки полости матки и препятствуют ее гиперплазии. Они тормозят гонадотропную активность гипофиза, которая затем, после прекращения приема препарата, снова повышается (проявление феномена рестагмации).

Оральные контрацептивы удобны для применения, дозы содержащихся в них гормональных препаратов сравнительно невелики. Однако некоторые авторы полагают, что длительное назначение этих высокоактивных гормональных препаратов является грубым неуправляемым вмешательством в систему регуляции циклом, способным усугубить имеющиеся эндокринные нарушения.

Рекомендуемые в настоящее время методики лечения ДМК препаратами оральных контрацептивов не предус-

матривают индивидуализации лечения в соответствии с видом нарушения и фактическим гормональным дефицитом у конкретной больной.

Лечение препаратами гонадотропных гормонов

Для лечения ДМК используют также вещества с действием гонадотропных гормонов. Наиболее доступен в настоящее время хориальный гонадотропин (хориогонин). Препарат выпускают в ампулах по 500, 1000 и 1500 ед. сухого вещества, растворяемого перед введением прилагаемым растворителем (2 мл изотонического раствора поваренной соли). Хориогонин обладает действием лютеинизирующего гормона гипофиза, поэтому положительный эффект от его применения более вероятен при ДМК, связанных с персистенцией зрелого или почти зрелого фолликула, а также при падении гормонального уровня после овуляции, то есть формах нарушения, при которых патологическое пролонгирование I фазы цикла зависит от дефицита лютеинизирующего гормона. Хориогонин в дозе 500—1500 ед. в день вводят внутримышечно в течение 5—7 дней. Под влиянием хориогонина в яичнике происходит преобразование фолликула в желтое тело (с предварительной овуляцией или без нее), повышение гормонального уровня за счет функции желтого тела и прекращение кровотечения.

Применение хориального гонадотропина для регуляции цикла разработано еще недостаточно. Испытываются различные методики введения и дозы (Л. А. Плодовская, 1966; О. Н. Савченко и соавт., 1969; А. Ф. Добротина, У. Р. Хамадяпов, 1971; Roszkowski и соавт., 1961; Таумог и соавт., 1968, и др.).

Еще более ограничено применение препаратов с действием фолликулоstimулирующего гормона гипофиза-сыороточного и менопаузального гонадотропинов (О. Н. Савченко, 1973; Vuxton и соавт., 1963, и др.).

Применение релизинг-факторов гипоталамуса

Несмотря на то что гипоталамические релизинг-факторы, в частности РФ-ЛГ, то есть фактор, стимулирующий секрецию лютеинизирующего гормона гипофизом, был выделен, а затем и синтезирован несколько лет тому назад

(Schally и соавт., 1972, и др.), клиническое их применение находится еще в стадии изучения (Gual, 1973; Suzuki и соавт., 1973, и др.).

Использование других гормональных веществ

Некоторые авторы (Е. Я. Кривицкий, 1966; Ю. К. Якубов, 1966; Perloff, 1959, и др.) применяли для лечения дисфункциональных кровотечений аденокортикотропный гормон и гормон коры надпочечников (дезоксикортикостерон, кортизон).

Поскольку у некоторых больных с ДМК возможны также нарушения функции щитовидной или поджелудочной желез, при лечении могут оказаться полезными также и соответствующие гормональные препараты.

Лечение синтетическими препаратами негормональной природы

Есть данные авторов об испытании некоторых нестероидных синтетических препаратов, производных хлортиазина (хлортрианизен, кломифен и др.), способных оказывать влияние на систему регуляции цикла. Некоторые из них обладают выраженным эстрогенным действием (А. И. Шлиндман, И. М. Коган, 1969; С. Н. Хейфец, К. А. Репьева, 1973; Jürgensen, Taubert, 1969, и др.).

Кломифен способен вызывать овуляцию при ановуляторных циклах, продлять время существования желтого тела, вызывать обратное развитие гиперплазированного функционального слоя эндометрия.

По-видимому, главным местом приложения кломифена является гипоталамус, его нейро-секреторные поля, определяющие уровень секреции гипофизарных гонадотропинов. Кломифен стимулирует главным образом выделение ЛГ. Стимуляция образования ФСГ не отмечается, но наблюдается кратковременное увеличение его выделения в кровь.

Второй точкой приложения действия кломифена является яичник, где наблюдается торможение синтеза некоторых его стероидов (Migliavacca, 1968; Stojanov, 1974; Lisse, 1975, и др.).

Одноразовая доза кломифена — 50 мг, назначают 1 раз в день, не более 5 дней подряд. Передозировка

вызывает гиперстимуляцию яичников, появление в них кистозных образований и боли в тазу.

Применение указанных веществ при лечении ДМК ограничено.

НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Консервативное лечение кровотечений, связанных с нарушением функции половых желез, нередко можно успешно проводить и не используя гормональные препараты. Негормональную консервативную терапию назначают независимо от имеющейся формы функционального нарушения. Существующие в настоящее время методы негормонального лечения ДМК можно систематизировать следующим образом.

1. Методы, направленные на прекращение или уменьшение кровопотери: стимуляция сократительной деятельности матки, воздействие на свертывание крови, проницаемость и состояние сосудистой стенки, угнетение местного фибринолиза.

Борьба с наступившей анемией: переливание крови, ее компонентов, кровезамещающих жидкостей, назначение веществ, стимулирующих кроветворение.

2. Лечение, способствующее нормализации функции половых желез: электростимуляция и другие воздействия на шейку матки, физиотерапевтические методы воздействия на стволово-ретикулярные диэнцефальные образования, молочные железы и др.

3. Терапия, имеющая целью угнетение (выключение) функции яичников и атрофию эндометрия: лучевая каstration, лучевые воздействия на эндометрий, внутриматочные введения йода по Грамматикати.

4. Использование возможностей устранения или ослабления причин, вызвавших функциональное нарушение или способствовавших его возникновению: организация лечения имеющих острых или хронических соматических, висцеральных или нервно-психических заболеваний, вызывающих существенное снижение адаптационного потенциала организма больной, психотерапевтическое воздействие на больную (во внушенном сне или баяву), другие методы релаксационного воздействия, назначение седативных, гипнотических и транквилизирующих средств.

5. Общеукрепляющее лечение, способствующее восстановлению и увеличению адаптационных возможностей организма: назначение веществ, стимулирующих жизненные процессы в организме, организация правильного питания, нормализация условий труда, быта, отдыха, физическая культура, санаторно-курортное лечение.

Прекращение кровотечения и борьба с анемией

При поступлении больной в стационар, часто еще до установления причины маточного кровотечения, назначают лечебные мероприятия, способствующие уменьшению кровопотери.

Больной обычно назначают покой, холод на низ живота, средства, сокращающие мышцу матки и воздействующие на свертываемость крови.

Пузырь со льдом лучше держать не постоянно, а по 15—20 мин, после чего делают перерыв на такое же время. Прерывистое действие холода усиливает сокращение матки значительно лучше, чем непрерывное.

При лечении ДМК, как и при лечении маточных кровотечений вообще, широко используют вещества, сокращающие мышцу матки, известные в фармакологии под названием «маточные средства». К ним относят жидкие экстракты калины, пастушьей сумки, водяного перца, хлопчатника, двудомной крапивы, маточных рожков, желтокорника, гинерген, прегнантол, сферофизин, гидрастинин, стиптицин и др. Свойством сокращать мышцу матки обладают также препараты хинина, пахикарпин, питуитрин, окситоцин и др.

Для воздействия на свертывание крови, проницаемость эндотелия капилляров и их плотность назначают препараты солей кальция, водорастворимый витамин К (викасол), желатину, протаминсульфат и др.

Фибринолитическая активность ткани эндометрия и крови, вытекающей из маточных сосудов при ДМК, резко возрастает. При этом ухудшаются условия для образования кровяных сгустков. Количество теряемой крови увеличивается. Это явилось основанием для использования при лечении ДМК веществ, угнетающих фибринолитическую активность крови и тканей, в частности epsilon-аминокапроновой кислоты (С. И. Ярош, 1964; Zvarik, 1966; Sieg, 1966, и др.).

Одновременно с лечением, направленным на остановку кровотечения и уменьшение кровопотери, проводят, если необходимо, мероприятия по борьбе с наступившей анемией. В зависимости от величины кровопотери, реакции организма больной, степени обескровливания и наличия в распоряжении врача трансфузионных жидкостей производят переливание крови, ее компонентов или кровезаменяющих жидкостей. Кровь можно использовать в виде консервированной — цитратной или бесцитратной, свежестабилизированной или цельной натуральной, переливаемой непосредственно от донора.

Из компонентов крови часто употребляют эритроцитарную массу или взвесь, нативную, сухую или замороженную плазму. При отсутствии крови и ее компонентов могут быть применены плазмозаменители — искусственные среды (из гетерогенной или изогенной крови), солевые, коллоидно-солевые и коллоидные растворы. Гемодинамические свойства большинства искусственных плазмозаменителей низкие, они быстро уходят из кровяного русла. Исключение составляют полиглокин и другие подобные высокомолекулярные вещества, которые долго удерживаются в сосудах и обладают высоким гемодинамическим эффектом. К положительным качествам этих веществ можно отнести также возможность их вливания без предварительного определения групповой и изоантигенной принадлежности крови реципиента.

Прекращение кровотечения и возмещение потерянной крови имеет большое значение для нормализации нарушенной функции половых желез.

Если кровопотеря восполнена недостаточно, то целесообразно назначить лекарственные вещества, стимулирующие кроветворение, — препараты железа, аптианемин, гемостимулин и др.

Активизация функции системы полового цикла

Различные физические воздействия на шейку матки (энергичное протирание марлевым тупфером, нанесение скальпелем уколов, диатермокоагуляция, диатермопунктура, опрыскивание хлорэтилом и др.) могут приводить к нормализации нарушенной функции яичников и прекращению ДМК. Ж. Ройяп-Крепо (1956) предложила для этой цели электростимуляцию шейки матки импульсными воздействиями постоянного электрического тока не-

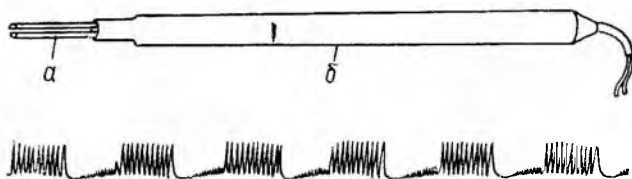


Рис. 37. Наконечник для поперечной электростимуляции шейки матки:

а — серебряные электроды вводящиеся в шеечный канал;
 б — стержень из диэлектрика.

Внизу — частота и характер импульсов постоянного тока, подводимого к электродам. Кривая описана во время сеанса поперечной электростимуляции шейки матки. Скорость движения диаграммой бумаги — 15 мм/с.

большой силы и напряжения. Метод состоит в том, что прямоугольные импульсы постоянного тока, длительностью 2 мс, непрерывно подаются к шейке матки с частотой 70 импульсов в 1 с в течение 10 мин. Напряжение тока при этом равно 3—5 В. Оно подается на шейку матки при помощи электрода, состоящего из 2 параллельно расположенных металлических колец диаметром в 3 мм, укрепленных на стержне из непроводящего электричество материала. Электрод вводят в шеечный канал. Рекомендуют проводить 6 сеансов: первые 3 ежедневно, а последующие — через день (С. Н. Давыдов, 1974, и др.).

Мы применяем несколько измененную методику электростимуляции шейки матки, которая отличается следующим:

1. Импульсы тока подаются на шейку матки не постоянно, а в виде серий, состоящих из 7—25 отдельных импульсов в 1 с. После каждой серии импульсов следует пауза, длящаяся такое же время, как и предшествующее раздражение (1 с). На протяжении 1 мин подается 30 серий импульсов тока, чередующихся с паузами.

2. Электрод, по которому напряжение подводят к шеечному каналу, состоит из 2 параллельно расположенных половинок серебряного цилиндра, разрезанного по длине. Диаметр цилиндра — около 3 мм, длина — 25 мм. Контактные пластинки соединены между собой пластмассой и прикреплены к стержню, при помощи которого электрод вводят в шеечный канал. Токи действия при использовании такого электрода имеют поперечное направление по отношению к шеечному каналу.

Электрод и записанные во время процедуры токи действия приведены на рис. 37.

В качестве генератора импульсных токов мы использовали аппарат для электростимуляции мышц АСМ-3. Сила тока, применяющаяся при поперечной электростимуляции шейки матки, подбирается индивидуально. Для этого устанавливают минимальную силу тока, ощущаемую больной, а затем силу тока плавно несколько уменьшают до такой, которую она перестает чувствовать. У разных больных сила тока колеблется от 1,5 до 3 мА. Электростимуляцию шейки матки проводят ежедневно. Продолжительность процедуры — 10 мин. Курс лечения — 10—12 сеансов.

У девственниц, а также, если электростимуляция шейки матки по каким-либо причинам не может быть назначена, можно применить эндоназальный электрофорез с новокаином. Методику эндоназального электрофореза описывают в руководствах по физиотерапии. Перед проведением процедуры необходимо очистить и промыть носовые ходы, а также желательно на время лечения по возможности отключить кору, назначая бромиды, транквилизаторы, небольшие дозы снотворных средств и обеспечить покой во время процедуры и после нее. Курс лечения — до 10—15 процедур.

При лечении ДМК применяют и некоторые другие методы, способствующие восстановлению нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе и последующей нормализации функции яичников (диатермия головы, «гальванический воротник» и др.).

Угнетение цикла, атрофия эндометрия

У женщин старшего возраста в случаях, когда различные консервативные методы не останавливают ДМК, а оперативное удаление матки по каким-либо причинам противопоказано, используют методы лучевой кастрации, воздействуя на эндометрий. Применяют рентгенооблучение, радиевую и другие виды лучевой терапии. Облучение проводят через брюшную стенку, в некоторых случаях источники радиации вводят в полость матки (Soost, 1958, и др.). Перед лучевым лечением обязательно проводят гистологическое исследование соскоба для исключения злокачественного новообразования.

Лучевые воздействия могут быть направлены и на гипофиз, оказывая, в зависимости от применяемой дозы, стимулирующее или угнетающее влияние на его функцию.

Для предотвращения избыточного разрастания функционального слоя эндометрия у женщин пожилого возраста иногда используют внутриматочные вливания 5—10% настойки йода по методу Грамматикати. Концентрированные растворы йода разрушающе действуют на эндометрий, приводя к более быстрой его атрофии. Мы применяли рыхлую тампонаду матки тампоном, обильно смоченным йодом, что позволяет более надежно прижечь всю полость. Тампон оставляют на 20—30 мин; необходимо 1—3 процедуры (лучше после выскабливания). Лечение дает удовлетворительный гемостатический эффект, если удастся обеспечить химический некроз эндометрия на всем его протяжении.

Устранение причин, снижающих приспособительные возможности организма

Соматические, висцеральные и нервно-психические заболевания снижают адаптационный потенциал организма больной и приводят к нарушению как центральных, так и периферических механизмов регуляции, обеспечивающих нормальное функционирование половых желез. К диагностике и лечению указанных патологических состояний следует привлекать соответствующих специалистов, прежде всего терапевта, невропатолога и др.

Как постоянно действующий фактор вредного воздействия может рассматриваться и нерациональный, нездоровый распорядок дня, длительное пребывание в помещении при недостатке свежего воздуха и отсутствии физической нагрузки, а также вредные привычки — курение, алкоголь и др.

Адаптационные возможности организма существенно снижаются состоянием напряжения, создающегося под влиянием различных заболеваний и неблагоприятных воздействий. Состояние напряжения в конечном итоге проявляется избыточным перманентным повышением тонуса мышц, что ослабляет и истощает организм, снижает его адаптационный потенциал. Поэтому врач всегда может ожидать благоприятный лечебный эффект от мер, направленных на уменьшение состояния напряжения.

(См. Нарушение цикла как следствие снижения адаптационных возможностей организма).

Снижение напряжения может быть достигнуто воздействием ЦНС.

Одним из видов воздействия на ЦНС является психотерапия.

В. А. Гиляровский формулирует понятие психотерапии как систему психических воздействий, основанных на внушении: высказывания врача и медицинского персонала, непосредственное влияние словом, собственно внушение и косвенное психотерапевтическое воздействие окружающей внешней среды и организационных мероприятий.

Психотерапия может быть охранительной, или стимулирующей, а также направленной на разрушение образовавшегося патологического стереотипа (А. И. Слободяник, 1963)

Одним из видов психотерапии является внушение в гипнозе. Психотерапевтические воздействия как наяву, так и в гипнотическом состоянии у некоторых больных эффективно используют для лечения ДМК (Е. Л. Дубников, 1936; Serelak, 1966, и др.). Однако квалифицированное проведение психотерапии требует надлежащей специальной подготовки врача и благоприятной окружающей обстановки, что не всегда может быть обеспечено. Поэтому нередко применяют медикаментозные средства, способствующие ослаблению состояния напряжения и нормализации нервно-психического состояния больных. Широко применяют бромиды и другие седативные, а также снотворные вещества. Используются транквилизаторы (триоксазин, пипольфен и др.) независимо от применяемых других методов лечения. Транквилизаторы снижают возбудимость ЦНС и тонус вегетативной нервной системы, они в известной степени вызывают сонливость и усиливают действие снотворных средств, но основное их действие заключается в уменьшении возбуждения и снижении напряжения. Транквилизаторы вызывают уменьшение мышечного тонуса и подвижности, ослабляют эмоциональную реакцию и функцию апализаторов (М. С. Лебединский, 1958; В. Н. Мясичев, 1958, и др.). Благодаря этому создаются условия для восстановления гомеостаза в организме больной. Транквилизаторы дают в течение 3—4 нед.

Применение седативных, спотворных средств и транквилизаторов уменьшает продолжительность кровотечения и количество теряемой крови.

Vasek (1966) и другие для лечения ДМК применяли внутривенное введение 0,25—0,5% раствора новокаина, оказывающего через ангиорецепторы рефлекторное воздействие на гипофизарно-гипоталамическую область.

Для активизации жизненных процессов назначают аутогемотерапию, переливание собственной гемолизированной крови (лаковая кровь), алоэ, ФиБС и другие биостимуляторы. Всегда полезно назначать витамины, особенно С, В₁ и др.

Учитывая большую роль микроэлементов в обмене веществ, их влияние на созревание фолликулов, желтого тела, на состояние слизистой оболочки матки, Ю. А. Крупко-Большова, М. Л. Старченко и А. Г. Бадаева (1969) изучили содержание меди, кобальта, железа и цинка у девочек при нормальном менструальном цикле в ДМК. У больных с ювенильными кровотечениями содержание микроэлементов оказалось сниженным. Эти авторы разработали схему комплексной терапии ДМК у девочек, в которую включили препараты, содержащие медь, железо, кобальт и цинк. Микроэлементы назначали вместе с глюкозой, хлористым кальцием и окситоцином. Одновременно проводили электрофорез с новокаином, адреналином и новоиманином.

Активное увеличение адаптационных возможностей

Для устранения факторов, вызвавших нарушение цикла, уменьшения вероятности повторения ДМК в будущем большое значение имеет общее укрепляющее воздействие на организм женщины в течение длительного времени. К числу таких воздействий можно отнести лечебную физкультуру, гигиеническую гимнастику, достаточный сон, регулярное пребывание на воздухе, нормализацию физической и интеллектуальной нагрузки и др. При необходимости принимают меры для нормализации половой жизни, назначают санаторно-курортное лечение и др. Все это способствует обеспечению снятия состояния напряжения, восстановлению гомеостаза в организме больной и закреплению достигнутых результатов лечения.

НЕКОТОРЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

При выборе метода лечения следует прежде всего учитывать силу и длительность кровотечения. Трудно рассчитывать на устойчивую нормализацию цикла у анемизированной больной со значительным дефицитом в количестве эритроцитов и гемоглобина в периферической крови без восстановления этих гематологических показателей. Кровопотеря сама по себе снижает адаптационный потенциал организма и способна вызвать нарушение деятельности половых желез с последующим ДМК даже у практически здоровых до этого женщин.

Поэтому при массивных кровотечениях, угрожающих жизни больной вследствие острой анемии, как и при длительных кровотечениях, повлекших за собой тяжелое обескровливание, целесообразно начинать лечение с механического удаления функционального слоя эндометрия. Таким же образом следует поступать, если больная предварительно подвергалась бесконтрольному лечению гормональными препаратами и при сомнении в диагнозе.

Прекращение кровопотери, а при необходимости и восполнение потерянной крови, имеет большое значение не только для предотвращения анемии, но и для восстановления эндокринных функций и предупреждения рецидивов ДМК.

Вырабатывая план лечения, необходимо также учитывать возраст больной. При ювенильных кровотечениях, наступающих в период формирования организма, ограничиваются консервативными терапевтическими мероприятиями, без механического удаления функционального слоя слизистой оболочки полости матки. Может быть назначено лечение малыми индивидуализированными дозами эстрогенов в сочетании с назальным электрофорезом новокаина и транквилизаторами или седативными веществами. При отсутствии эффекта применяют циклическую гормонотерапию, подготавливающую гормональный куртаж. Большие дозы эстрогенов и гестагенов, а также андрогены противопоказаны. Механическое удаление функционального слоя слизистой оболочки полости матки производят только по жизненным показаниям. Адаптационные возможности больных этой возрастной группы

достаточно высоки, и мероприятия, направленные на нормализацию цикла, обычно бывают эффективными.

Подобная лечебная тактика оправдана и у молодых женщин. Вместо назального электрофореза у них лучше применять электростимуляцию шейки матки. С увеличением возраста расширяются показания к механическому удалению функционального слоя эндометрия с диагностической и лечебной целью. Допустимо кратковременно применять гормонотерапию. Шире используют синтетические прогестины.

Лечение больных в возрасте около 40 лет и старше рационально начинать с выскабливания полости матки или вакуум-аспирации эндометрия. Расширяются показания к применению андрогенов и других методов, направленных на угнетение функции половых желез.

Циклическую гормонотерапию больным различного возраста назначают в соответствии с имеющейся формой нарушения деятельности половых желез. (См. Гормональное лечение ДМК).

Из большого числа выпускаемых в настоящее время под различными названиями отечественных и зарубежных препаратов выбирают наиболее подходящие по характеру преимущественного гормонального влияния, их эффекту на гипоталамо-гипофизарную систему и эндометрий, а также по форме и путях введения в организм.

Практически важен вопрос о лечении ДМК в условиях, когда врач по каким-либо причинам не располагает возможностями определения характера нарушений механизмов регуляции. Опыт показывает, что в таких условиях положительные результаты у значительной части больных могут быть получены с помощью такого терапевтического комплекса: удаление функционального слоя эндометрия вакуум-аспирацией или выскабливанием полости матки; назначение транквилизаторов или седативных веществ; электростимуляция шейки матки или назальный электрофорез; назначение малых индивидуализированных доз эстрогенов; организация мероприятий, направленных на устранение вредных воздействий на организм и повышение адаптационных его возможностей.

Лечение начинают с вакуум-аспирации эндометрия, непосредственно после которой назначают транквилизаторы (например, триоксазин по 0,5 2—3 раза в день) в течение 2—3 нед. Электростимуляцию шейки матки

назначают на 3—4-й день после вакуум-аспирации и проводят в течение 10—12 дней. Если после вакуум-аспирации кровянистые выделения продолжаются более 3—4 дней или снова появляются на протяжении очередного цикла (т. е. цикла, начавшегося после механического удаления функционального слоя слизистой оболочки), то назначают малые индивидуализированные дозы эстрогенов. При необходимости используют также средства, сокращающие матку, вещества, повышающие свертываемость и угнетающие фибринолитическую активность крови.

При удовлетворительном общем состоянии больной этот комплекс лечебных мероприятий может быть проведен и в амбулаторных условиях.

В процессе обследования и лечения больной даются рекомендации по нормализации образа жизни, рациональном сочетании физической нагрузки и отдыха и др. При показаниях проводится более тщательное обследование больной с участием врачей других специальностей.

Если указанный лечебный комплекс не дает положительных результатов, весьма вероятны морфологические причины кровотечения.

При положительных непосредственных результатах лечения наблюдение за больной продолжается для установления отдаленных результатов выявления и предупреждения рецидивов кровотечения.

В зависимости от условий, больной назначают измерение БТ в течение 2—3 мес после окончания курса лечения, периодические кольпоцитологические или другие исследования для определения гормонального статуса организма. Показателем наступившей нормализации функции половых желез являются нормальная менструация и гестагенная насыщенность во второй половине ближайшего и последующих циклов.

Проявление функции желтого тела у ряда больных наступает с опозданием. Иногда нормализация цикла выражается появлением однофазного менструального цикла обычной продолжительности, заканчивающегося клинически нормальной менструацией. У некоторых больных старшей возрастной группы непосредственно после лечения или вскоре после него наступает менопауза. Подобный исход также может рассматриваться как положительный.

Если нормализация цикла не наступила, то, в зависимости от возраста больной, проводят повторные курсы лечения, направленные на восстановление нормальной деятельности половых желез или же на угнетение их функции.

При появлении рецидивов заболевания, одновременно с повторными курсами лечения, направленными на прекращение кровотечения и нормализацию цикла, проводят дополнительное обследование больных для выяснения факторов, поддерживающих или вызвавших функциональные нарушения, и принимаются меры по их устранению.

Применение для лечения ДМК только бережного механического удаления функционального слоя эндометрия в сочетании с возможными мерами повышения адапционных возможностей организма даст весьма благоприятные непосредственные и отдаленные результаты.

Теоретические предпосылки для подобного подхода к лечению ДМК излагаются в следующем разделе.

НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА КАК СЛЕДСТВИЕ СНИЖЕНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО ЦИКЛА ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗНООБРАЗНЫХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ

Из клинических наблюдений вытекает, что различные неблагоприятные воздействия на организм женщины могут вызывать нарушения деятельности половых желез с последующим ДМК.

Расстройства функции половых желез наблюдают при вредных воздействиях на ЦНС, высшие мозговые структуры, непосредственно на комплекс гипоталамус—гипофиз—яичники—матка и другие отделы организма. Причиной нарушений могут быть отрицательные эмоции, нервные потрясения, возникающие при тяжелых жизненных ситуациях (И. О. Гилула, 1961; Mandu и соавт., 1950; Serelak и соавт., 1966, и др.), недостаточное или одностороннее питание, чрезмерное умственное или физическое напряжение, интоксикации, действие шума, вибрации, ионизирующая радиация, заболевания желез внутренней секреции (М. А. Петров-Маслаков, 1952; О. Ф. Давидкевич, 1968; О. И. Барсукова, 1970; Schwarz, 1968; Singh и соавт., 1970, и др.).

К нарушению функции яичников могут приводить заболевания нервной системы, опухоли мозга, черепно-мозговые повреждения, посттравматические изменения в головном мозге, операционные травмы, особенно повторные (И. Е. Роткина, 1966; Т. Н. Денисенко, 1967; Gustovski, 1962, и др.).

ДМК возникают при заболеваниях печени, щитовидной и других эндокринных желез (М. Т. Пулатова, 1958; Е. М. Хавшанова, 1967, и др.), крови (Т. Н. Стронгина, 1960, и др.), употреблении наркотиков (Putoff, Silvert, 1964, и др.), инфекционных (А. А. Гусева, 1952, и др.) и других острых и хронических заболеваниях.

Весьма наглядная связь между ДСМ и состоянием печени.

Печень использует более 27% всего минутного объема крови и потребляет свыше 20% кислорода (Vard, 1961; цит. по Е. В. Майстраху, 1975). Этот орган является основным местом метаболизма половых гормонов. Расстройства функции печени существенно сказываются на приспособительных возможностях организма и оказывают влияние на состояние половой его системы.

Заболевания печени — одна из причин нарушения менструального цикла (А. С. Безвершенко, 1966; Л. А. Яценко, 1969, и др.). ДМК также нередко сопровождаются нарушениями деятельности печени, в частности белковообразовательной и углеводной ее функции.

Не всегда ясно, вызывают ли эти нарушения расстройства полового цикла или же сами являются следствием кровопотери и другой патологии.

Появление нарушений цикла после перенесенных заболеваний печени, токсических ее повреждений, инфекционных болезней и др. свидетельствуют, что в ряде случаев речь идет о первичных нарушениях функции печени. Иногда же есть основания предполагать, что патология печени у больных с ДМК вторична и обуславливается кровопотерями, воспалительными, дистрофическими и другими изменениями гепиталлий (Jakubov, Sacharjeva, 1974, и др.).

Если у больной ДМК выявляют признаки нарушения функции печени, то лечение нарушений цикла целесообразно сочетать с мерами, направленными на нормализацию функции печени (К. П. Пухальская, 1967, и др.). Нормализация функции печени способствует восстановлению правильного менструального цикла и наоборот.

Нередко причиной ДМК бывают воспалительные процессы женских половых органов (М. М. Сухинина, 1946; Н. Е. Логина, 1971; Висига, 1930, и др.), червеобразного отростка, желчного пузыря, мозговых оболочек, кожи и подкожной клетчатки и др. (О. А. Сердюкова, 1958, и др.).

Аналогичная закономерность наблюдается и в эксперименте. У подопытных животных расстройства полового цикла наступают под влиянием различных повреждающих факторов.

Вдыхание паров бензина нарушает эстральный цикл у белых мышей (В. Г. Матысяк, 1967, и др.). К такому же результату приводит действие повышенного или пониженного содержания кислорода (Т. А. Карцева, 1958, и др.), холода, голода, тепла, света, звука, электрического тока и др. (О. А. Сердюкова, 1958; Hrubes, 1966, и др.).

Цикл может быть нарушен и непосредственным раздражением нервных образований (Л. С. Плахотина, 1963, и др.).

Приведенные наблюдения и эксперименты убеждают в том, что различные вредные воздействия на организм человека или животного способны вызывать нарушения полового цикла. В качестве причин, нарушающих цикл, могут выступать разнообразные повреждающие факторы и болезни, а также и адекватные физиологические раздражители, условия среды, привычные жизненные ситуации, если их интенсивность или продолжительность действия выходят за оптимальные для данного организма пределы.

НЕОБХОДИМОСТЬ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА БОЛЬНОЙ

Действие явно повреждающих агентов не обязательно имеет своим следствием нарушения цикла или же вызывает их не у всех травмированных организмов. Даже у одного и того же индивидуума при аналогичных условиях тождественные неблагоприятные факторы не всегда вызывают идентичные патологические проявления.

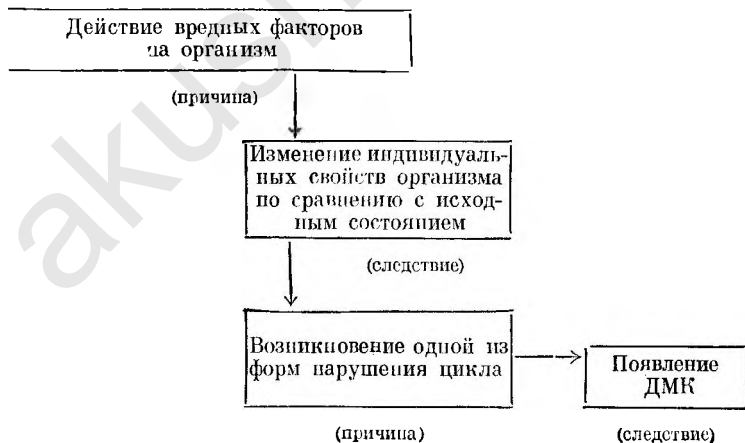
Подобные наблюдения позволяют заключить, что вариабельность ответных реакций организма зависит не только от неодинаковости характера и интенсивности повреждающих факторов, но и от различий в индивидуальных свойствах отдельных организмов. Поэтому оценка индивидуальных особенностей организма является необходимым условием прогнозирования, развития и исхода патологического процесса у конкретной больной.

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПО ХАРАКТЕРУ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА. ЗНАЧЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА

Некоторые возможности для индивидуализации больных открывает изучение механизмов управления различными функциями. Так, известные в настоящее время сведения о нейро-эндокринной регуляции полового цикла составляют базу для диагностирования ДМК.

Принцип индивидуализации позволил в процессе анализа собственных наблюдений систематизировать встречающиеся при ДМК виды нарушений, обосновать их распознавание путем применения доступных врачу методов исследования и увеличить благодаря этому эффективность лечения ДМК, назначая гормональную терапию в соответствии с выявленной у больной формой нарушения.

Однако различие только характера изменений в системе регуляции полового цикла не является достаточным для полноценной диагностической индивидуализации больных. Несмотря на весьма важное значение управляющих эндокринных сигналов, осуществление жизненных функций зависит не только от их правильной передачи и преобразования. Как и всякое явление природы, жизнедеятельность организма требует для своей реализации также и определенных энергетических затрат.



Поэтому индивидуализация больных только на основании изменений в системе регуляции циклом недостаточна: при таком подходе совсем не учитывается энергетический аспект нарушений функции половой системы. За причину ДМК принимают непосредственную гормональную обусловленность возникновения кровотечения — нарушение динамики гормональной насыщенности организма, хотя это явление представляет собой уже следствие влияния повреждающих факторов, снижающих энергетические возможности организма.

Эффективность распознавания и терапии ДМК может быть существенно повышена, если учитывать не только различия в системе реализации цикла, но и изменения энергетического потенциала организма больной.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ РАЗЛИЧИЙ В АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЯХ ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Существование организма возможно только при сохранении им относительного постоянства внутренней среды (гомеостаза), несмотря на непрерывно изменяющиеся жизненные условия. Вегетативная регуляция, нейро-эндокринное управление жизнедеятельностью организма, различные виды поведения, отвлеченной психической деятельности и другие проявления жизненной активности организма можно считать синергически действующими механизмами приспособления, обеспечивающими гомеостаз (К. Лиштак, Э. Эндреци, 1967, и др.). Мышечное сокращение, деятельность желез, кишечника, желудка, печени, почек, лимфоузла, жизнедеятельность каждой клетки организма, любой его ткани или органа — все это приспособительные реакции, направленные на сохранение жизни организма.

Адаптационные реакции требуют для своей реализации определенных количеств энергии. Функционирование адаптационных механизмов происходит непрерывно на протяжении всей жизни, на протяжении жизни расходуются и энергетические ресурсы организма.

Энергетический запас, который может быть использован организмом для осуществления приспособительных реакций — то есть обеспечения различных сторон жизнедеятельности при меняющихся условиях существования — составляет адаптационный потенциал организма.

При самых благоприятных условиях жизнь связана с непрерывным функционированием адапционных механизмов и расходом энергетических ресурсов. Энергия нужна не только на дыхание, кровообращение, пищеварение, сокращение скелетных мышц, поддержание температуры тела и другие очевидные нужды, но и на все без исключения жизненные проявления. Ни одна из форм движения материи не может осуществляться без энергетических преобразований. Даже передача и обработка энергетических сигналов нервной и эндокринной системами, то есть информационная деятельность организма невозможна без затрат энергии.

Обеспечение гомеостаза в условиях, отличающихся от оптимальных, связано с увеличением функциональной активности адапционных механизмов и повышенным расходом адапционных возможностей организма.

Поэтому в каждый данный момент организм имеет свой «личный» адапционный потенциал, уровень которого складывается под влиянием его генетических факторов и всего многообразия воздействий среды, имевших место в анамнезе.

Различиями в адапционных потенциалах отдельных организмов в значительной мере определяются особенностями их индивидуальных реакций на воздействия условий среды.

Степень изнашивания организма неуклонно прогрессирует на протяжении всей жизни, с каждым прожитым мгновением. Разнообразные вредные воздействия ускоряют этот процесс.

ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ АДАПЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ

Даже при оптимальных условиях существования необходимость в функциональной активности отдельных органов и систем не остается постоянной. Поэтому и распределение адапционных возможностей организма между его органами и системами происходит непрерывно.

Перераспределение энергетических запасов организма особенно наглядно в неблагоприятных условиях, когда для сохранения гомеостаза требуется значительное по-

вышение функциональной активности определенных органов и систем.

Регуляция организма обеспечивает целесообразное перераспределение адаптационных возможностей, благодаря чему отдельные органы и системы получают возможность использовать значительную часть энергии, расходуемой в иных условиях другими отделами организма. Естественно, что при этом функция этих других отделов снижается или полностью выключается.

Так, например, при неуклонном уменьшении энергетического бюджета организма во время полного голодания функционирование различных отделов организма нарушается и прекращается неодновременно. Постепенно снижается двигательная активность, ограничивается деятельность и падает вес многих органов и систем. Длительнее всего остаются безотказными сердцебиение и дыхание. Эти функции необходимы для сохранения жизни при любой ситуации. Соответствующие системы снабжаются энергией за счет органов, временное ослабление или выключение деятельности которых не имеет решающего значения для выживания организма. В период полного голодания интенсивность энергетического обмена в мышце сердца почти не изменяется, и оно почти не теряет в весе (Д. Е. Альперц, 1965, и др.).

Рациональное распределение энергетических адаптационных возможностей осуществляется центральными и периферическими регуляторными механизмами (Я. Сентаготаи, В. Меш, Б. Халас, 1965, и др.). Такое распределение, возмещение и замещение функций, процессы, направленные на помощь и взаимопомощь между различными частями организма или в пределах одной физиологической системы, имеют существенное значение в приспособлении к меняющимся условиям среды, не только в условиях экстремальных, но и при обычной жизнедеятельности организма. Гомеостатическое состояние организма всегда поддерживается на основании самых разнообразных компенсаторных проявлений в виде экстренной взаимопомощи (П. Г. Снякин, 1966, и др.). Органы и ткани способны при необходимости повысить свою функциональную активность во много раз (А. П. Лук, 1966, и др.).

Способность к автоматическому перераспределению энергетического бюджета позволяет наиболее рационально использовать имеющиеся адаптационные ресурсы. За счет снижения функции одних органов и систем обеспечивается более высокий уровень деятельности тех отде-

лов организма, работа которых необходима для сохранения жизни в конкретной ситуации. Такая организация управления жизненными процессами позволяет организму наиболее полно использовать имеющиеся у него энергетические возможности для максимального продления жизни.

Из приведенных данных вытекает, что нарушения функции органа не обязательно бывают связаны только с расстройствами регуляции.

В течение жизни могут складываться ситуации, когда функция отдельных систем нарушается не в связи с патологией механизмов регуляции, а именно благодаря безупречному их функционированию: энергетические возможности в интересах всего организма передаются для использования тем органам и системам, интенсификация работы которых необходима для выживания организма в создавшихся условиях.

Половая система является одной из систем, функциональная активность которых при неблагоприятных условиях может быть временно понижена или совсем прекращена без какого-либо ущерба для существования организма.

НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА В СВЯЗИ СО СНИЖЕНИЕМ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Патогенез ДМК можно представить себе следующим образом.

Разнообразные вредные факторы, которым женщина подвергается на протяжении своей жизни, сказываются на состоянии ее организма аналогично: все они в большей или меньшей мере снижают энергетические возможности организма, уменьшают адаптационный его потенциал.

Для нейтрализации последствий любых неблагоприятных влияний возникает необходимость в повышении функциональной активности определенных органов и систем, обеспечивающих восстановление гомеостаза. Потребление адаптационной энергии соответствующими органами увеличивается не только за счет мобилизации их собственных энергетических ресурсов, но и благодаря расходу адаптационного потенциала других органов и систем, деятельность которых в сложившейся ситуации не является необходимой. Энергоснабженность половой системы мо-

жет при этом снижаться до такого уровня, при котором нормальное ее функционирование невозможно. Половой цикл как бы затормаживается или совсем прекращается, что клинически проявляется персистенцией или атрезией фолликула или желтого тела на одной из стадий их развития.

Поскольку исходный адаптационный потенциал отдельных организмов индивидуально различен, неодинаковы и последствия влияния казалось бы идентичных вредных факторов на каждую отдельную больную.

Адаптационные возможности одного и того же организма неодинаковы. Они меняются как под влиянием условий среды (то есть совокупности вредных воздействий в анамнезе), так и в связи с возрастными изменениями. Поэтому эффект от действия тождественных повреждающих факторов на одну и ту же больную в разное время может быть неодинаковым.

Достаточно длительное и интенсивное действие повреждающих факторов или неблагоприятных условий среды может существенно снизить адаптационный потенциал организма. К такому же результату могут приводить и хронические влияния незаметных, не бросающихся в глаза отклонений в образе жизни, вредные привычки и другие, казалось бы, незначительные причины, не способные, на первый взгляд, вызвать какие-либо общие расстройства здоровья.

СНИЖЕНИЕ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА В РЕЗУЛЬТАТЕ СОСТОЯНИЯ НАПРЯЖЕНИЯ

Необходимо отметить одно свойство организма, проявление которого в повседневной жизни существенно снижает его адаптационный потенциал.

Каждое раздражение, поступающее через любые рецепторы, повышает функциональную активность, тонус прежде всего тех тканей, для которых раздражитель является адекватным, но также и других тканей организма, в частности мышечной. Чем больше сила раздражителя, тем более выражен и распространен вызываемый им мышечный тонус.

Такое свойство организма целесообразно. Действие раздражителя может потребовать для своего устранения ответной двигательной реакции и организм быстро переходит в состояние готовности к такой реакции.

Интенсивность действия раздражителей не всегда пропорциональна их энергетическому значению. Например, слово как раздражитель, поступающий через вторую сигнальную систему, несет с собой крайне незначительную энергию, но, тем не менее, оно может быть раздражителем большой силы, вызывая значительное повышение общего мышечного тонуса.

Если двигательная реакция не потребовалась, то состояние повышенного тонуса постепенно проходит. Процесс расслабления длится дольше, чем переход в состояние напряжения. И если раздражители следуют один за другим с достаточной частотой, то организм длительное время находится в состоянии напряжения. В такое состояние могут переходить многие, если не все, ткани организма. Наиболее выражено и доступно определению напряжение мышечной ткани. Скрытый, ничем внешне не проявляющийся длительный тонус большой массы мышечной ткани, не получая разрядки в видимой мышечной работе, требует для своего поддержания большого расхода энергии. Состояние напряжения, если оно длится долго, существенно снижает адаптационный потенциал организма.

Достаточно интенсивное и длительное действие неблагоприятных факторов всегда связано с развитием состояния напряжения и понижением адаптационного потенциала организма с нарушением функции половой системы. У экспериментальных животных при этом яичники теряют функциональную активность, уменьшаются в размерах, нарушаются эстральные циклы. У женщин наблюдаются нарушения менструального цикла с ДМК, у мужчин подавляется половое влечение и угнетается сперматогенез (В. М. Гордиенко, 1966; Е. М. Вихляева и соавт., 1969; Selye, 1949, 1960, и др.).

В качестве хронических раздражителей, вызывающих состояние напряжения, могут быть загрязнение атмосферы, изменения температуры или давления, шум, вибрация и др. (О. И. Барсукова, 1970; Г. П. Коренева и соавт., 1971; Й. Нойман, К.-П. Тимпе, 1975; Dubos, 1969, и др.).

Состояние напряжения развивается также и в организме, обреченном на бездеятельность. Отсутствие активности выступает при этом как повреждающий фактор. Неблагоприятно сочетание нагрузки на нервную

систему с пониженной мышечной активностью и недостаточным благодаря этому использованием мобилизованных под влиянием нервных импульсов энергетических запасов. Такое сочетание нередко наблюдается в жизни современного человека.

Одна из важных причин, вызывающих состояние напряжения,— кровотечение вообще и маточное кровотечение в частности. Кровотечение вызывает или усугубляет состояние напряжения в связи с кровопотерей и анемией, но также и как фактор, травмирующий психику больных.

ВОЗРАСТНОЕ СНИЖЕНИЕ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА

В зависимости от условий в течение одинакового времени организму для сохранения гомеостаза может потребоваться большее или меньшее расходование своего адаптационного потенциала. Поэтому даже исходно идентичные организмы за счет различного анамнеза приобретают индивидуальные различия в их адаптационных возможностях.

С возрастом адаптационный потенциал организма неуклонно снижается. Этот процесс непрерывно происходит и при самых благоприятных, оптимальных условиях жизни. Известно, что со временем адаптационные возможности организма падают до такого уровня, при котором энергоснабжение гомеостатических механизмов уже не может быть обеспечено. Тогда и наступает смерть «от старости». Различные неблагоприятные факторы, заболевания и другие причины, понижающие адаптационные возможности организма, сокращают время появления возрастных изменений, то есть ускоряют старение организма.

СНИЖЕНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Адаптационные возможности половой системы снижаются при понижении общего адаптационного потенциала организма под влиянием вредных факторов, неблагоприятных условий существования или в связи с возрастной инволюцией всех жизненных функций.

Энергетические возможности системы полового цикла бывают снижены и у женщин молодого возраста, с достаточно высоким общим адаптационным потенциалом.

Повреждающие факторы, нанося вред всему организму, производят наиболее разрушительный эффект в тех органах или системах, на которые непосредственно направлено их действие. Влияние шума изменяет психофизические реакции, понижает работоспособность, неблагоприятно действует на сердечно-сосудистую и другие системы, но более всего страдает сам орган слуха; возникает тугоухость или полная глухота (Й. Нойман, К.-П. Тимпе, 1975, и др.).

Blach (1957) и другие показывают, что различные вредные воздействия на гениталии, как и заболевания этих органов, не только вызывают функциональные нарушения, но и оставляют после себя признаки изнашивания, старения, идентичные возрастным изменениям, проявляющимся в норме в более пожилом возрасте.

Нарушения цикла неизменно наблюдаются при хронических раздражениях матки, труб и других отделов гениталий (О. П. Лисогор, 1955, 1958; Сирагеспи и соавт., 1966, и др.).

Непосредственная травматизация гонад тормозит эстральные циклы (Д. А. Пальчик и соавт., 1969, и др.). Удаление маточной трубы или одного яичника неблагоприятно сказывается на функции оставшегося и деятельности всей эндокринной системы (Ю. М. Павловская, 1957; С. М. Липис, 1970, и др.). В оставшемся яичнике вскоре появляются возрастные изменения (Г. И. Горячева, 1967, и др.). Функция яичников снижается и после гистерэктомии (Т. Н. Демина, 1958; С. Цой, 1976; Zaczek, 1963, и др.).

Что касается конкретного проявления нарушений деятельности половых желез, то при указанных разнообразных воздействиях в эксперименте наблюдают нарушение ритма, увеличение продолжительности или прекращение эстральных циклов у подопытных животных (В. М. Гордиенко, 1966, и др.).

У женщин различные заболевания гениталий, в частности воспалительные процессы, нередко сопровождаются нарушениями менструального цикла, проявляющимися ДМК (В. Ф. Шахновская, 1960; Н. Е. Логилова, 1971; Р. И. Малыгина и соавт., 1976; Вусира, 1930, и др.).

Заболевания и повреждающие факторы оказывают более выраженный отрицательный эффект, если адаптационные возможности половой системы снижены предварительно перенесенными патологическими процессами и другими вредными воздействиями или имеют аномалии положения, развития и др. Воспаления половых органов у больных с генитальной гипоплазией чаще сопровождается ДМК (Р. С. Амаджолова, 1953, и др.).

Наблюдения и эксперименты показывают, что под влиянием вредных воздействий на гениталии, их заболеваний, в особенности при наличии аномалий развития, положения и др., органы системы полового цикла изнашиваются быстрее. В них раньше времени проявляются возрастные изменения в морфологии и функции.

ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ С ПОЗИЦИЙ ПРЕДСТАВЛЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ О ПАТОГЕНЕЗЕ

1. Необходимым условием нормальной жизнедеятельности организма является полноценное в количественном и качественном отношении состояние крови.

Кровь — непосредственный переносчик и депо мобильных энергетических ресурсов, за счет которых обеспечиваются процессы, поддерживающие жизнь. От объема циркулирующей крови, ее морфологического и биохимического состава зависит диапазон приспособительных реакций организма.

Потеря крови — это потеря адаптационного потенциала организма, снижение его энергетических возможностей — причина, способствующая расстройству полового цикла и появлению ДМК. Кровопотеря при уже нарушенном цикле усугубляет имеющиеся функциональные нарушения. Поэтому на остановку кровотечения нельзя смотреть только как на симптоматическое лечение ДМК. С каждой потерянной кашлей крови снижаются шансы на восстановление цикла.

Гемостаз следует производить сразу же, как только больная поступает в лечебное учреждение.

Наиболее щадящий способ прекращения ДМК — вакуум-аспирация. Этот метод дает достаточно надежный гемостаз благодаря механическому удалению функционального слоя эндометрия, то есть той ткани, которая и в норме, и при нарушенном цикле подлежит оттор-

жению и выбрасыванию из полости матки силами организма.

При ДМК самостоятельное отделение функционального слоя затрудняется, это обуславливается в значительной мере наличием чисто механических причин, возникающих при нарушениях менструального цикла. Функциональный слой слизистой оболочки в связи с гормонально обусловленными изменениями его морфологии труднее отделяется от базального, а сократительная способность мышцы матки при этом нередко бывает понижена.

Удаление функционального слоя эндометрия внешней силой не только немедленно прекращает кровотечение, но и оказывает положительное влияние на нормализацию полового цикла. Искусственным удалением функционального слоя, как и самостоятельной его десквамацией, обрывается, прекращается половой цикл независимо от того, протекал ли он до этого вмешательства нормально или был патологическим. Одновременно удаление функционального слоя служит импульсом для начала очередного менструального цикла.

После удаления слизистой оболочки полости матки выскабливанием или вакуум-аспирацией очередная менструация приходит приблизительно спустя свойственный данной женщине межменструальный период, считая день вмешательства за момент начала цикла.

К положительным сторонам механического удаления функционального слоя слизистой оболочки полости матки следует отнести также то обстоятельство, что благоприятные непосредственные и отдаленные результаты получают и без введения в организм каких-либо лекарственных средств.

2. Адаптационный потенциал организма существенно снижается в результате состояния напряжения.

Одна из существенных причин, поддерживающих и усугубляющих состояние напряжения, — само маточное кровотечение и анемия. Вызывается состояние напряжения, как уже говорилось выше, и различными другими причинами, быстрое устранение которых не всегда оказывается возможным. Ослабление или снятие напряжения — важная терапевтическая задача. Уменьшение напряжения предотвращает непроизводительное расходование энергетических ресурсов организма и повышает

адаптационный его потенциал, благодаря чему облегчается процесс восстановления нормального цикла.

Состояние напряжения может быть снято внушением наяву или в гипнотическом сне. Известны случаи прекращения кровотечения и нормализации цикла у больных с ДМК под влиянием только воздействия словом — внушения.

Механизм лечебного воздействия внушения при ДМК можно представить следующим образом: внушение → релаксация (снятие напряжения) → использование освободившейся энергии для восстановления энергетических возможностей половой системы → нормализация цикла.

Некоторым больным можно рекомендовать упражнения для снятия напряжения путем самовнушения. Однако наиболее реально в условиях стационара назначать различные седативные средства и транквилизаторы (триоксазин, элениум, пипольфен и др.) сразу же после вакуум-аспирации на срок 3—4 нед. При недостаточной релаксации одновременно могут быть назначены и спотворные средства.

3. Если орган или ткань подвергаются раздражению, то функциональная их активность повышается независимо от характера действующего раздражителя: возрастает приток энергетических ресурсов к раздражаемому органу из общего адаптационного бюджета организма. Эта всеобщая закономерность регуляции организма может быть использована с лечебной целью.

Известно, что мощность скелетной мускулатуры можно повысить путем тренировки — давая дозированную нагрузку, то есть заставляя работать. Функция мышцы — сокращение. Для того чтобы наступило сокращение, необходимо раздражение мышечной ткани. Раздражителями могут быть как адекватные волевые нервные импульсы, так и внешние воздействия в виде электрических разрядов, болевых раздражений и др. При определенной дозировке нагрузки функциональные возможности мышечной ткани со временем повышаются. Мышца увеличивается в объеме и становится сильнее.

Такие результаты свидетельствуют о том, что благодаря дозированному раздражению можно обеспечить органу возможность получения из общего энергетического запаса организма больше, чем требуется для реализации адаптационной реакции (сокращения) в ответ на раздражение и таким образом направленно увеличивать адаптационный потенциал отдельного органа за счет организма.

Клинически это проявляется повышением функциональных возможностей соответствующих органов и тканей.

Изменения среды заставляют организм все время менять свое состояние. Живое существо приспосабливается к вариантам условий, постоянно меняя физиологическую активность различных своих функций. Устойчивое равновесие физиологических показателей обеспечивается в весьма широком диапазоне изменений внешней среды. Сохранение гомеостаза достигается при этом минимальными энергетическими затратами.

Органы и ткани в процессе осуществления адаптационной деятельности отвечают на различные раздражители однообразно, стереотипно: недостаточное поступление раздражителей всегда имеет следствием снижение функциональной активности ткани, ее обратное развитие, атрофию от бездействия; усиление раздражения до оптимального уровня вызывает активацию и расцвет функции органа. Последующее нарастание интенсивности раздражения ведет к дальнейшему повышению функции органа и его гипертрофии. Если интенсивность и продолжительность воздействия увеличивается еще больше, то даже адекватные раздражители начинают действовать как повреждающие факторы, наносящие ущерб и морфологии, и функции органа.

Использование приведенной общебиологической закономерности позволяет увеличивать функциональные возможности половой системы при помощи дозированных раздражений, наносимых искусственно с лечебной целью.

В качестве легко дозируемых раздражающих факторов при лечении ДМК могут быть использованы электрические воздействия определенной интенсивности, частоты и силы, направленные на шейку матки, — метод электростимуляции шейки матки.

Дозированное раздражение шейки матки электрическими импульсами вызывает перераспределение адаптационных возможностей организма в пользу половой системы в силу тех же закономерностей, которые действуют при тренировке скелетной мускулатуры. Благодаря электростимуляции шейки матки функция половой системы повышается и нормализуется.

Если адаптационные возможности половой системы значительно понижены в связи с возрастным ее изнашиванием, то и в таких случаях электростимуляция шейки матки оказывает полезное действие: повышение функциональной активности гепиталий способствует более быстрому исчерпанию адаптационных возможностей половой системы и более четкому переходу женщин в состояние менопаузы.

Возможности направленного перераспределения адаптационного потенциала не исчерпываются применением электростимуля-

ции шейки матки. Они могут быть использованы и для повышения общего энергетического бюджета организма.

Подвергая организм длительной дозированной физической нагрузке и заставляя благодаря этому более интенсивно функционировать сердечно-сосудистую и дыхательную систему, можно постепенно достигнуть существенного повышения их функциональных возможностей. Упомянутые системы обеспечивают энергоснабжение всего организма. Поэтому повышение их функциональных возможностей увеличивает одновременно возможности активации функциональной деятельности организма в целом, в том числе и половой его системы.

Рациональное использование длительной дозированной мышечной нагрузки способно весьма существенно повысить адаптационный потенциал организма и давать такие положительные результаты, достижение которых невозможно никакими лекарственными или иными методами терапии.

4. Изложенная концепция о патогенезе ДМК позволяет обосновать рациональное применение гормональных препаратов при лечении этого заболевания.

Назначение препаратов половых гормонов, как известно, может способствовать прекращению ДМК. Соответствующими курсами гормонотерапии сокращают или увеличивают периоды между маточными кровотечениями, вызывая в нужное время достаточный перепад гормонального уровня с последующей самостоятельной отслойкой функционального слоя эндометрия — гормональным кретажем.

Препараты половых гормонов — вещества с высокой физиологической активностью. Они всегда оказывают присущий им эффект, заставляя функционировать и подчиненные им ткани-мишени, и вышележащие регуляторные механизмы, вызывают активацию адаптационных реакций в различных других органах и тканях и организме в целом. Действие половых гормонов всегда вызывает повышение физиологической активности организма и благодаря этому увеличение расходования его адаптационных возможностей.

Действие половых гормонов сказывается поэтому не только на адаптационном потенциале половой системы, но и на энергетическом бюджете всего организма.

Едва ли можно рассчитывать на благоприятный эффект от действия половых гормонов в масштабах организма, если назначать гормональное лечение без учета фактической потребности организма в соответствующем гормональном препарате. К сожалению, некоторые методики гормонального лечения предусматривают введение за 1 раз такого количества эстрогенов, которое вырабатывается в организме женщины в течение целого месяца. Иногда на курс гормонотерапии назначают колоссальные количества половых стероидов, многократно превышающие самые высокие физиологические нормы. Чрезмерные нагрузки на адаптационные механизмы способны привести к усугублению имеющихся нарушений.

Врач обычно бывает в состоянии более или менее надежно прогнозировать эффект назначаемых гормональных препаратов на систему яичники—матка, точнее, на эндометрий. Характер их действия на вышележащие звенья регуляции, как известно, не является в такой же мере детерминированным, так как зависит от интенсивности и продолжительности предшествующих гормональных влияний и других факторов, часто совсем неизвестных врачу.

Оптимального терапевтического эффекта можно ожидать от доз, соответствующих имеющемуся в организме недостатку определенного гормона. Однако, к сожалению, до настоящего времени не существует методики определения гормонального дефицита в организме больной и для того, чтобы не вводить избыточных количеств гормональных веществ, врачу необходимо подбирать индивидуально необходимую больной дозу препарата опытным путем.

Лечение малыми индивидуализированными дозами эстрогенов позволяет добиваться желаемого терапевтического эффекта без насыщения организма больной избыточным количеством эстрогенов. Каждая больная получает свою, индивидуально необходимую ей дозу препарата, максимально приближенную к имеющемуся у нее гормональному дефициту.

Методика лечения малыми индивидуализированными дозами эстрогенов направлена на нормализацию нарушенного цикла. Нормализация тем более вероятна, чем выше общий адаптационный потенциал организма, то есть у женщин молодых, не ослабленных бывшими или имеющимися заболеваниями и другими вредными воздействиями и не потерявших много крови.

Возможность нормализации нарушенного цикла под влиянием терапии малыми дозами эстрогенов подтверждается и проведенными нами экспериментами на самках белых крыс.

Нарушение цикла у подопытных животных вызывалось дозированной ожоговой травмой кожи бедра. Состояние цикла определялось при помощи изучения влагалищного отделяемого.

Введение малых доз эстрогенов давало ясно выраженное сокращение сроков нормализации цикла у леченых животных по сравнению с нелечеными крысами контрольной группы, то есть группы животных, получивших идентичную травму, вызвавшую нарушение цикла и не подвергавшихся лечению малыми дозами эстрогенов. (См. 1-е издание, стр. 161—185).

После вакуум-аспирации лечение малыми индивидуализированными дозами эстрогенов целесообразно применять только в тех случаях, когда кровянистые выделения продолжают и после удаления функционального слоя эндометрия или снова появляются на протяжении очередного менструального цикла (то есть в течение времени между вакуум-аспирацией и очередной менструацией).

Если по каким-либо соображениям вакуум-аспирация эндометрия для остановки кровотечения и прекращения патологического цикла нежелательна, то лечение начинают с введения малых индивидуализированных доз эстрогенов. Может быть применена и циклическая гормонотерапия для окончания цикла в соответствии с индивидуальной формой нарушения цикла у конкретной больной.

С позиций представленной концепции о патогенезе лечение ДМК наиболее целесообразно проводить в следующем комплексе: вакуум-аспирация, эндометрия — релаксационная терапия (транквилизаторы, седативные и др.) — электростимуляция шейки матки (назальный электрофорез или другие виды физиотерапевтического лечения) — малые индивидуализированные дозы эстрогенов (или циклическая гормонотерапия для окончания цикла в соответствии с формой нарушения) — при необходимости.

Нередко длительную нормализацию цикла у больных с ДМК получают применением только механического удаления функционального слоя эндометрия. Если патологические циклы следуют один за другим, то вакуум-аспирацию приходится повторять. У ослабленных анемизированных больных своевременное повторение вакуум-аспирации нередко бывает целесообразным, так как позволяет предупредить чрезмерное обескровливание больных. Иногда такой путь оказывается наиболее приемлемым для обеспечения возможности восстановления картины крови, нормализации цикла или его прекращения у анемизированных больных старших возрастных групп. Если обстоятельства вынуждают избрать именно такой путь, то вакуум-аспирацию всегда следует делать прежде, чем больная потеряет большое количество крови. Потеря крови наносит здоровью женщины гораздо больший ущерб, чем бережно проведенное удаление функционального слоя.

Предлагаемый подход к лечению ДМК позволяет восстанавливать здоровье женщины с минимальной физической и моральной ее травматизацией. Сроки пребывания больных в стационаре существенно сокращаются. Во многих случаях лечение вообще можно проводить только в амбулаторных условиях, что также имеет немаловажное значение, так как дает ощутимый экономический эффект.

ПРИМЕНЕНИЕ КИБЕРНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ДМК

Распознавание заболевания — одна из основных сторон врачебной деятельности. Поэтому изучение возможностей совершенствования диагностического процесса представляют интерес для врачей всех специальностей (И. Н. Осипов, П. В. Копнин, 1962; А. Ф. Билибин, Г. И. Царегородцев, 1973; Л. А. Наумов, 1976, и др.).

Во всяком распознавательном, диагностическом процессе можно выделить две стороны: получение и фиксацию информации, а затем — логическую ее переработку в диагноз.

Отношение врачей к этим двум сторонам единого диагностического процесса не одинаково. При получении информации врачи охотно идут на разработку и применение различного рода формальных правил, своеобразных динамических инструкций, определяющих порядок действий врача при собирании анамнеза, обследовании общего состояния больного, применении различных вспомогательных лабораторных методов диагностики и др. Что же касается логической обработки диагностической информации, врачебного мышления, то тут сама мысль о применении каких-либо инструкций, заранее выработанных предписаний, многими рассматривается как недопустимая. Многовековыми традициями клинической медицины здесь предусматривается неограниченное поле для врачебной самостоятельности, интуиции, сугубо индивидуального, личного подхода каждого врача к мыслительной части диагностического процесса, который, как принято считать, не может быть уложен ни в какие схемы или инструкции из-за бесконечного разнообразия больных и болезненных проявлений у них.

Но если бы и в самом деле все индивидуальные особенности больного были одинаково важны для постанов-

ки диагноза, то диагнозов должно было бы быть столько же, сколько и больных.

Тогда опыт, полученный при изучении каждой отдельной больной, нельзя было бы использовать при диагностировании других больных: ведь каждый диагноз ставили бы на основании сугубо индивидуальных признаков заболевания у данной больной.

Однако в действительности количество диагнозов значительно меньше, чем число больных. Опытный врач диагностирует лучше и это объясняется тем, что, по мере увеличения количества изученных больных, у врача расширяются возможности для использования опыта, накопленного при обследовании ранее виденных больных, для постановки диагноза у конкретной больной.

Анализ клинического опыта показывает, что для распознавания заболевания решающими являются обычно немногочисленные признаки, общие для различных больных с одинаковой патологией при условии рациональной логической обработки получаемых данных, то есть при правильном выполнении врачом элементарных мыслительных операций, необходимых для постановки диагноза.

Большие возможности для совершенствования клинической диагностики открывают методы точных наук. Поэтому для оптимизации диагностирования больных с маточными кровотечениями при отсутствии выраженных изменений в морфологии гениталий мы применили кибернетические методы подхода к процессу распознавания заболеваний.

Использование кибернетических методов в медицине часто отождествляют с применением для диагностики современной вычислительной техники. Однако такая задача в настоящей работе не ставилась. По крайней мере, она не была основной. Мы стремились на основании использования кибернетических методов и принципов подойти к распознаванию ДМК с тем, чтобы оптимизировать процесс логической обработки диагностической информации. Ставилась цель создать диагностический алгоритм, то есть четкую программу действий, определяющую круг необходимых исследований и порядок их выполнения в процессе дифференциальной диагностики причин маточных кровотечений и форм нарушений полового цикла при ДМК. Такой алгоритм должен быть доступен для использования каждому практическому вра-

чу. Конечно, на его основе может строиться и программа для машинной диагностики.

Проведенные исследования включают в себя такие разделы.

1. Задача диагностирования рассматривается как аналогичная задаче распознавания зрительного образа. Поэтому вначале представлена модельная задача распознавания образа и на ее примере показан принцип построения диагностического алгоритма.

2. Рассказывается о специально разработанной истории болезни больной с гинекологическими заболеваниями, позволяющей накапливать клинический опыт в форме, допускающей последующую обработку точными методами, а также вносящей элементы научной организации в труд врача по сбору и фиксированию диагностической информации о больной с гинекологическими заболеваниями.

3. Предлагается немашинный метод дифференциального диагностирования с помощью комплекса неанатомичных симптомов, доступный практическому врачу.

4. Для каждого этапа дифференциального диагностирования маточных кровотечений выделяются наиболее ценные диагностические симптомы или их комплексы.

5. Представляется не требующий средств вычислительной техники алгоритм дифференциальной диагностики причин маточных кровотечений.

Совершенствование логики диагностирования потребовало более глубокого изучения процесса распознавания причин маточных кровотечений на основе специальных врачебных возможностей, а также постоянного использования компетенции математика (канд. физико-математических наук доц. Б. А. Бублик).

МОДЕЛЬНАЯ ЗАДАЧА ДИАГНОСТИРОВАНИЯ

Познание объективного мира реализуется на основе распознавания окружающих явлений.

Закономерности процесса распознавания являются всеобщими, независимо от различий объектов изучения. Поэтому исследования закономерностей процесса диагностирования заболеваний могут быть изучены вначале на более простой модели — распознавании зрительного образа.

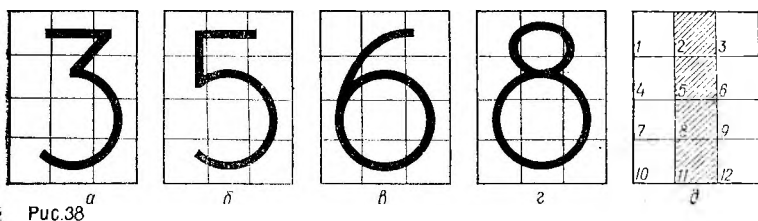


Рис.38

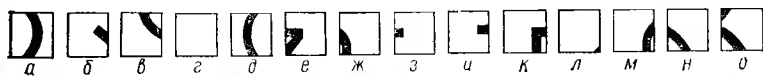


Рис.39

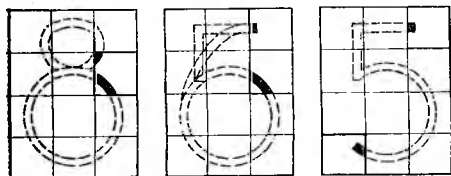


Рис.40

Рис. 38, 39, 40. Модельные задачи распознавания образа.

Берется некоторое определенное количество заданным способом изображенных рисунков, например четыре цифры 3, 5, 6 и 8 (рис. 38).

Далее рассматривается некоторая картинка, о рисунке на которой известно лишь то, что он должен быть одной из перечисленных цифр, кроме того, рисунок этой цифры в целом недоступен, а доступны лишь некоторые его части. Будем считать, к примеру, что площадь узнаваемого рисунка разбита на 12 квадратов (верхний правый рисунок), и заштрихованные квадраты с номерами 2, 5, 8, 11 недоступны. Ставится задача: указать такую последовательность изучения частей (признаков) на доступных квадратах, которая привела бы к узнаванию заданной картинке.

Рассмотрим, что может дать исследование одиночных доступных квадратов. Каждый из квадратов способен нести на себе определенное количество рисунков. Так, на квадрате 9 всегда находится рис. 39, а, какой бы из допустимых цифр не был узнаваемый рисунок. Исследование квадрата 10 может привести уже к одному из двух исходов: к рис. 39, б, если узнаваемая картинка есть 3 или 5, или к рис. 39, в, если эта картинка есть 6 или 8.

Такие же два исхода: рис. 39, *г* для цифр 3 и 5 рис. 39, *д* для цифр 6 и 8 может дать исследование квадрата 7. Квадрат 3 может нести рисунки *е*, *ж* или *з* соответственно в случаях, когда узнаваемая картинка есть 3, 8 или одна из цифр 5, 6. Наконец, исследование квадрата 4 имеет один из четырех исходов: рис. *и* для цифры 3, *к* для цифры 5, *л* для цифры 6 и *м* для цифры 8. В соответствии с этим рисунки на квадратах имеют неодинаковую различительную способность. Так, рис. *а* на квадрате 9 вообще лишен распознавательной способности — его получение ничего не дает для решения задачи. Ясно, что исследование этого квадрата при заданном множестве допустимых цифр просто бессмысленно. Таким же является и квадрат 12. Иначе обстоит дело с исследованием квадрата 6. Получение рис. *н* позволяет сузить множество допустимых ответов, а именно — исключить цифру 8, так как такой рисунок возможен лишь в случаях, когда узнаваемая картинка есть 3, 5 или 6. Если же на квадрате 6 оказывается рисунок *о*, то задача узнавания решена: картинка может быть только цифрой 8 (см. нижний левый рисунок 40). Исследование квадрата 1 при любом исходе решает задачу узнавания рисунка: при рис. *и* это — цифра 3, при рис. *к* — цифра 5, при рис. *л* — цифра 6 и при рис. *м* — цифра 8. Ясно, что если исследование рисунка на одном квадрате не решило задачу, а только сузило множество возможных ответов, то следует рассматривать новый квадрат. Рисунок на нем, очевидно, может:

а) быть одинаковым для всех оставшихся допустимых цифр, как, например, рис. *н* на квадрате 6, полученный после рис. *б* на квадрате 10;

б) давать возможность исключать новые цифры из числа допустимых; так рис. *з* на квадрате 3, полученный после рис. *н*, на квадрате 6, позволяет дополнительно, кроме цифры 8, исключить цифру 3 и оставить в числе возможных только цифры 5 и 6 (нижний средний рисунок);

в) оставлять в числе возможных только одну цифру, то есть решать задачу: к примеру, получить рис. *б* на квадрате 10 после рис. *з* на квадрате 3 можно лишь в том случае, когда узнаваемая картинка есть цифра 5 (нижний правый рисунок).

Естественно, в первых двух случаях *a* и *б* нужно исследовать новые квадраты до получения ответа.

Опишем теперь несколько различных алгоритмов узнавания рисунка, то есть систем правил, определяющих квадраты, подлежащие исследованию, порядок этого исследования и последовательные выводы об исключении из числа возможных или принятии в качестве ответа той или иной цифры. Эти алгоритмы будут отличаться друг от друга наборами используемых квадратов и порядком их использования.

Алгоритм 1.

Этап 1. Рассмотреть квадрат 3. Если на нем рис. *e*, то принять за ответ цифру 3, а если рис. *ж*, то цифру 8. Если же на квадрате 3 обнаружен рис. *з*, то исключить из числа возможных цифры 3 и 8 и перейти к этапу 2.

Этап 2. Исследовать квадрат 10. Если на нем рис. *б*, то рассматриваемая картинка есть цифра 5, а если рис. *в*, то — цифра 6.

Построен один из возможных алгоритмов распознавания картинки. Этот алгоритм требует исследования квадратов 3 и 10 и позволяет по рисункам на них узнать любую неизвестную картинку, если только она является одной из заданных цифр 3, 5, 6, 8. Если условиться графически изображать исследование квадратов ромбами, исходы их — выходящими из ромбов стрелками с пометками исходов вдоль них, а ответы заключить в прямоугольники, то описанный алгоритм можно представить наглядной граф-схемой (рис. 41). Еще для трех алгоритмов приводим лишь граф-схемы (рис. 42, 43, 44).

Попытаемся сравнить алгоритмы 1—4 со следующей точки зрения. Пусть одни доступные квадраты исследовать труднее, чем другие. Положим, для определенности, что доступные квадраты 6, 7, 9, 10, 12 исследуются легко, квадрат 3 — тяжелее, а квадраты 1, 4 — особенно тяжело. Какой из приведенных алгоритмов является лучшим в том смысле, что требует в целом более легких исследований, то есть в каком из них исследование трудных квадратов предписывается выполнять для меньшего числа распознаваемых картинок? Прежде всего ясно, что алгоритмы 1—3 явно «лучше» алгоритма 4, так как вовсе не требуют особенно трудно исследуемого квадрата 1. Вместе с тем в каждом из алгоритмов 1—3 выполняется исследование трудного квадрата 3, но

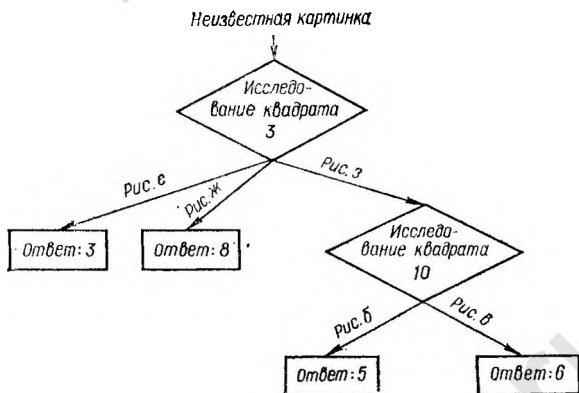


Рис. 41. Алгоритм № 1.

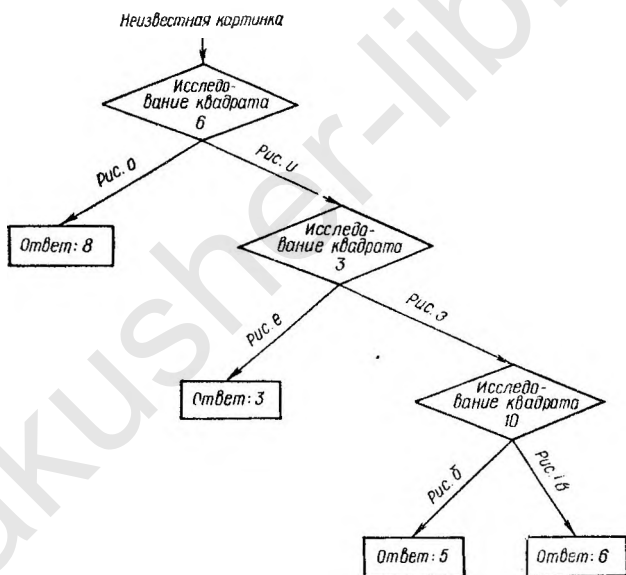


Рис. 42. Алгоритм № 2.

для разного количества распознаваемых картинок: в алгоритме 1 — для всех картинок, в алгоритме 2 — для тех, которые могут быть цифрами 3, 5 и 6, а в алгоритме 3 — лишь для тех, которые могут быть цифрами 3 и 5. Алго-

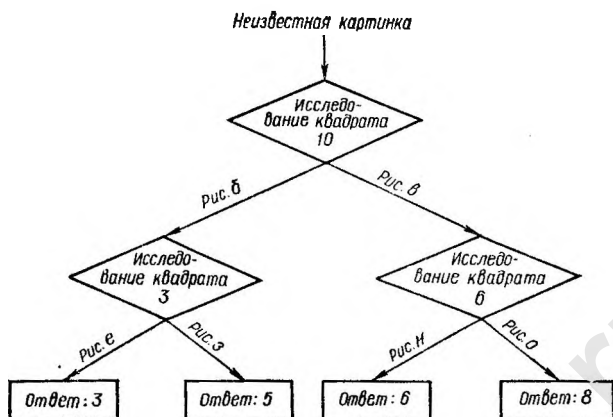


Рис. 43. Алгоритм № 3.

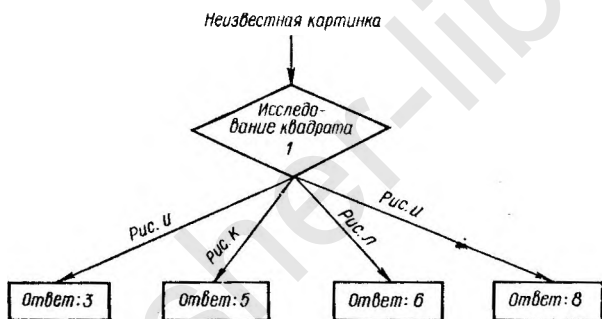


Рис. 44. Алгоритм № 4.

ритм 3 является «лучшим» из построенных алгоритмов, так как требует исследования трудного квадрата 3 для наименьшего числа распознаваемых картинок.

Выделением алгоритма 3 для решения модельной задачи мы закончим ее и обратимся к диагностической задаче.

Нетрудно увидеть аналогию между задачей распознавания образа и дифференциально-диагностической задачей, позволяющую называть первую задачу моделью второй. Основываясь на этой аналогии, мы опишем последовательно все этапы постановки и решения модельной задачи и параллельно дадим «перевод» этого описания на язык диагностической задачи (табл. 5).

Таблица 5. Аналогия между задачей распознавания зрительного образа и дифференциально-диагностической задачей

Этапы решения задачи	Задача распознавания образа	Дифференциально-диагностическая задача
Постановка задачи	Дана картинка и совокупность допустимых рисунков на ней (цифр). Требуется узнать, какую именно цифру из числа допустимых несет картинка	Представлена большая и совокупность допустимых у нее диагнозов. Требуется дифференцировать диагноз, то есть узнать, какая именно из допустимых патологий имеет место в данном клиническом случае
Подготовка исходной информации	Площадь узнаваемой картинки делится на части, квадраты. Сведения, позволяющие узнать картинку, исследователь получает в виде рисунков на отдельных квадратах	Информация о большой разлагается на отдельные физиологические, биохимические и прочие характеристики состояния организма. Диагностические сведения врач получает в форме результатов исследований этих характеристик (симптомов)
Исследование информативности используемых сведений	<p>Квадраты, исследуемые для узнавания картинки, упорядочиваются и нумеруются.</p> <p>Для квадратов перечисляются все рисунки, возможные при заданном множестве допустимых ответов</p> <p>Изучение квадратов и рисунков на них с точки зрения их распознавательной ценности, то есть способности исключать или подтверждать определенные ответы</p> <p>Выявление квадратов и рисунков на них, лишённых распознавательной ценности на определенных этапах узнавания</p>	<p>Используемым для диагностики исследованиям присваиваются однозначные и понятные наименования.</p> <p>Для каждого исследования перечисляются все симптомы, возможные при заданном множестве дифференцируемых заболеваний</p> <p>Изучение диагностических исследований и симптомов с точки зрения пригодности их для обоснования или исключения определенных диагнозов</p> <p>Выявление исследований и симптомов, лишённых диагностической ценности в определенном круге дифференцируемых заболеваний</p>

Этапы решения задачи	Задача распознавания образа	Дифференциально-диагностическая задача
Алгоритмизация задачи	<p>Используемые квадраты упорядочиваются по трудности их исследования.</p> <p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> — легко исследуемые квадраты 6, 7, 9, 10, 12; — трудно исследуемый квадрат 3; — особенно трудно исследуемые квадраты 1 и 4 <p>Строится такой алгоритм узнавания картинки, использование которого требует исследования труднодоступных квадратов для возможно меньшего числа узнаваемых рисунков</p>	<p>Используемые диагностические исследования упорядочиваются по трудности их выполнения.</p> <p>Например:</p> <ul style="list-style-type: none"> — сравнительно легкие и безболезненные анамнестические и объективные исследования; — менее доступные по техническим причинам и срокам лабораторные пробы и реакции; — исследования, предполагающие оперативное вмешательство <p>Строится такой диагностический алгоритм, диагностика с помощью которого требует выполнения труднодоступных, болезненных и т. п. исследований для возможно меньшего числа клинических случаев</p>

Очевидна эвристическая роль модельной задачи: перевод этапов ее решения на диагностический язык фактически дает описание возможных этапов решения диагностической задачи. Изложим реализацию этих этапов для задачи диагностики маточных кровотечений.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Обследуется больная с предварительным диагнозом маточного кровотечения. Возможные диагнозы у этой больной могут быть ограничены следующими заболеваниями: нарушенной эктопической беременностью (трубной, яичниковой, брюшной) и маточной, которую уже

пельзя сохранить (аборт в ходу, неполный аборт, остатки аборта); парушенной маточной беременностью, которую можно сохранить (угрожающий и начинающийся аборт); злокачественными новообразованиями (карциномой железистой, плоскоклеточной, хориокарциномой, саркомой); нарушенной функцией половых желез (атрезией фолликула или желтого тела на одной из стадий развития, замедленным развитием очередного фолликула, персистенцией незрелого или зрелого фолликула, падением гормонального уровня после овуляции, персистенцией незрелого или зрелого желтого тела); доброкачественными новообразованиями (полип, аденома, эндометриоз, фибромиома); воспалительным процессом в гепиталиях.

Необходимо дифференцировать диагноз, то есть указать, какая из перечисленных причин маточных кровотечений имеет место в данном клиническом случае.

ПОДГОТОВКА ИСХОДНОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Весь объем сведений, фиксируемых обычно в историях болезней больных с гинекологическими заболеваниями, мы разложили на отдельные диагностические исследования (тесты), для каждого из которых указали возможные ответы (симптомы). Исследованиям и симптомам даны подходящие однозначные и понятные наименования. Исследования унорядочены привычным для врача образом. В результате этой работы была создана формализованная «История болезни гинекологической больной»¹. Изданная типографским способом, она заняла 4 страницы обычного для истории болезни формата.

Почти все диагностические тесты вписаны в «Историю» со всеми возможными ответами, так что фиксировать получаемую врачом информацию можно просто подчеркиванием обнаруженных уровней (симптомов). А те сведения, для которых невозможно предусмотреть все возможные ответы (перенесенные заболевания, заключения терапевта, особенности образа жизни и неко-

¹ См. Н. А. Зайцев. Дисфункциональные маточные кровотечения. Киев, «Здоров'я», 1972, с. 213—219.

торые другие), вносятся в «Историю» в произвольной форме.

Очерчивая фиксируемый в «Истории» объем информации, мы отдавали себе отчет в том, что на следующем этапе может быть обнаружена слабая информативность некоторых тестов для распознавания причины маточного кровотечения, однако считали все же нужным фиксировать эти сведения. Помимо традиции, эта осторожность объясняется еще и тем, что некоторые сведения, не участвуя в описываемом диагностическом процессе, могут оказаться полезными в дальнейшем, обеспечивая возможность учета индивидуальных особенностей больной при ее лечении. Кроме того, жесткое ограничение «Истории» только тестами, полезными для диагностирования маточных кровотечений, обеднило бы возможность использования «архива» из таких «Историй» для иных целей, например для разработки ранней диагностики злокачественных новообразований и др.

Разложение всего объема фиксирующих сведений на отдельные исследования (вопросы, тесты) можно выполнить неоднозначно. Мы стремились к такому делению, которое было бы достаточно естественным с клинической точки зрения и отражало бы возможно полное те сведения о больной, которые казались наиболее ценными диагностически: характеристики менструального цикла, цитогормональное и гистологическое исследования и некоторые другие.

При разложении диагностических исследований и тестов на симптомы мы, помимо привычной дробности деления, руководствовались следующими соображениями. При оценке результатов диагностических тестов и регистрации симптомов возможна ошибка в пользу близкого признака. Например, об одной и той же больной один врач может сказать, что она кахектична, а другой — что она пониженного питания. Избежать вовсе таких ошибок нельзя, а уменьшить частоту их возникновения можно, вводя не слишком дробное разложение теста на симптомы. Имея в виду последующую математическую обработку архива из этих историй, мы выделили почти в каждом тесте альтернативную систему признаков. Это значит, что при оценке любого теста в любом клиническом случае врач может зафиксировать один и только один из выделенных возможных ответов.

Что касается наименований тестов и симптомов, то здесь мы стремились к устранению возможностей разночтения и к наибольшему удобству работы с «Историей», то есть использовали, по возможности, лишь устоявшиеся и общеупотребляемые термины.

Формализованные «Истории болезни» были заполнены на 317 больных с маточными кровотечениями без выраженных морфологических изменений в половых органах, лечившихся в гинекологическом отделении Харьковской областной клинической больницы, а также амбулаторно. Этим самым была образована своеобразная медицинская память, обобщившая коллективный клинический опыт и послужившая источником статистических сведений при обработке отдельных этапов диагностического алгоритма.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СИМПТОМОВ

На этом этапе модельная и диагностическая задача существенно отличаются друг от друга. В модельной задаче ситуация значительно проще: предполагается, что исключены ошибки при распознавании рисунка на квадрате, что возможные в качестве ответов цифры нарисованы определенным образом и шрифтом. В диагностике же ошибки возможны уже при регистрации симптома; одна и та же болезнь может проявляться различными симптомами у разных людей и наоборот, разные заболевания из числа дифференцируемых могут проявляться одинаковыми симптомами. Таким образом, если модельную задачу решают цепью детерминистских актов, то в противовес этому диагноз можно выявить через массу случайностей и потому следует ставить его только с той или иной степенью надежности. Только в этом вероятностном смысле можно говорить и о диагностической ценности симптомов, об их способности исключать или обосновывать тот или иной диагноз. Излагаемый ниже алгоритм диагностики маточных кровотечений является в основной своей части по существу систематизацией, формализацией традиционных рекомендаций по распознаванию причин кровотечения, которые можно встретить в учебниках, монографиях, журнальных статьях и, наконец, в клинике. Учитывая срочность аде-

кватных лечебных мер и необходимость дополнительных диагностических исследований, для подавляющего большинства клинических случаев можно руководствоваться общим порядком диагностирования: исключение или обоснование диагноза нарушенной эктопической беременности и маточной беременности, которую уже нельзя сохранить; распознавание беременности; различение угрожающего и начинающегося абортов у беременных; исключение или обоснование диагноза злокачественного новообразования у небеременных; распознавание формы нарушения функции половых желез.

На основании анализа описанной выше медицинской памяти, для всех шагов диагностирования кроме распознавания беременности, удалось выделить патогномоничные симптомы или комплексы, на основании которых можно исключить или обосновать соответствующую патологию. Эти симптомы используют в соответствующих распознавательных узлах алгоритма и будут перечислены при описании алгоритма. Что же касается распознавания беременности, то здесь патогномоничных симптомов или комплексов не было обнаружено (о не всегда доступных лабораторных реакциях на беременность, требующих к тому же определенного времени, мы пока не говорим). Таким образом, необходимо оценить в целом комплекс ненадежных симптомов и решить, свидетельствует ли он в пользу беременности или против нее. На этот вопрос ответить нетрудно в случае, когда конкретный набор исследуемых симптомов совпадает с типичным, «стандартным» набором симптомов одного из различаемых заболеваний. В частности, для беременных больных с кровотечениями комплекс симптомов следующий: молозиво в выделениях из сосков, задержка менструации, субъективные ощущения беременности, самопроизвольные аборты в прошлом, разрыхление и синюшность слизистых оболочек наружных половых органов и влагалища, увеличенные размеры матки и типичная для беременности ее консистенция, а у небеременных перечисленные симптомы отсутствуют.

А как быть в менее ясных случаях, когда одни из обнаруженных симптомов чаще встречаются у беременных, а другие — у небеременных больных?

В таких условиях возникла необходимость в разработке специального метода дифференциального диагноза

на основе комплекса ненадежных симптомов. Суть метода такова. Пусть для выбора между двумя возможными диагнозами А и В врач располагает комплексом из n симптомов $S_1, S_2 \dots S_n$. Пусть в конкретном клиническом случае зафиксированы уровни этих симптомов $S_1^0, S_2^0 \dots S_n^0$.

По определенным правилам подсчитываются суммы «голосов» \sum_A^0 и \sum_B^0 , которыми набор $S_1^0, S_2^0 \dots S_n^0$ «голосует» против патологий А и В. Выбирается определенным образом порог, то есть минимальный перевес в «голосах», который достаточен для исключения одной из патологий в пользу другой. При достижении этого порога диагноз считается поставленным. В противном же случае указанного комплекса симптомов недостаточно для дифференцирования патологии. В данном клиническом случае диагноз не ставят, а назначают дополнительные диагностические исследования.

Суммы голосов \sum_A^0 и \sum_B^0 подсчитывают с помощью специальной диагностической линейки.

Линейка, о которой идет речь, является аккумулятором накопленного клинического опыта распознавания беременности, используемого для диагностики в конкретных клинических случаях.

Предлагаемый метод вычислительного дифференциального диагноза можно использовать для распознавания самых различных патологий. Мы расскажем о его деталях — построении диагностической линейки и выборе порога — на примере распознавания беременности.

Как уже сказано выше, используемая нами медицинская память содержит сведения о 317 больных с маточными кровотечениями без выраженных морфологических изменений в половых органах. Обычно распознавание беременности возможно только у больных с уже исключенными экстрапеческими беременностями, абортми в ходу, неполными и остатками абортов. Такой порядок выдержан и в нашем алгоритме.

Следовательно, выделяя из медицинской памяти группу больных, у которых мы будем распознавать беременность, нужно исключить всех больных с только что перечисленными диагнозами. Исключенными оказались 107 человек, а среди оставшихся было 34 беременных и 176 небеременных больных. Для удобства мы вынесли сведения об этих 210 больных, используемые при распознавании беременности, в отдельные таблицы (фрагменты их см. в табл. 4). В этих таблицах для каждой больной значком + отмечены обнаруженные симптомы. Затем в обеих таблицах подсчитаны частоты симптомов и исследований соответствующих тестов (см. строки «Итого» в табл. 4). После этого строились стро-

ки «Разности»: для каждого теста выбирался симптом с наибольшей частотой, а для каждого симптома вычислялась и вписывалась разность между выделенной в тесте наибольшей частотой и частотой этого симптома. Например, для теста «Субъективные ощущения беременности» в группе небеременных получены такие частоты симптомов: «отсутствуют» — 165, «сомнительны» — 10, «есть» — 1. Наибольшая частота здесь — 165. Следовательно, в строке «Разности» под симптомами этого теста должны быть числа 0 (165—165), 155 (165—10) и 164 (165—1). Затем дроби, в числителе которых стоят разности, а в знаменателе — количество исследований соответствующего теста в группе, возводятся в квадрат, умножаются на 100 и округленными до целых вносятся в строки «Голоса» (см. табл. 4). Например, для симптома «Субъективные ощущения беременности отсутствуют» в группе беременных голоса равны $\frac{(29)^2}{34} \cdot 100 \approx 73$. Для симптома «Консистенция матки плотная»

в группе небеременных — $\frac{(103)^2}{170} \cdot 100 \approx 34$ и т. д. Этим числам при-

дается смысл количества голосов, которыми соответствующие симптомы голосуют против принадлежности больной с такими симптомами к рассматриваемой группе. Общие суммы голосов, которыми все симптомы голосуют против группы патологий А (беременные) и В (небеременные) и образуют те самые числа \sum_A^0 и \sum_B^0 , о которых шла речь выше. Поскольку для диагностических выводов важны не сами суммы \sum_A^0 и \sum_B^0 , а лишь разность, их выражающая, перевес одной суммы над другой, то голоса, стоящие под одними и теми же симптомами в обеих группах, можно уменьшить на одно и то же число. В частности, симптом «Субъективные ощущения беременности сомнительны» голосует 50 голосами против беременности и 77 голосами в пользу беременности. Если уменьшить эти голоса на 50, то симптом будет голосовать 0 голосами против беременности и 27 голосами в пользу ее. Выполнив такое уменьшение для каждого симптома, где оно возможно, перепишем полученные голоса, опустив нули, в диагностическую линейку (см. табл. 6).

Такой линейкой, вырезанной из картона или иного материала, удобно пользоваться для подсчета \sum_A^0 и \sum_B^0 : если приложить линейку к строке симптомов определенной больной, то сумма верхних чисел, стоящих против значков «+», даст \sum_A^0 , а сумма нижних — \sum_B^0 . Так, для больной (ист. бол. № 64—0021) $\sum_A^0 = 4$; $\sum_B^0 = 73 + 15 + 87 + 83 + 7 + 61 = 326$, то есть комплекс ее симптомов голосует против беременности слабее, чем в пользу беременности. При этом перевес в голосах есть — $326 - 4 = 322$.

Для больной (ист. бол. № 64—1780) $\sum_A^0 = 50 + 68 + 118$, $\sum_B^0 = 15 + 27 + 21 + 83 + 61 = 207$, перевес голосов также в пользу беременности, но уже гораздо меньший: $207 -$

Таблица 6. Расчет диагностической линейки

История болезни	Симп										
	молозиво		задержка менструации		субъективные ощущения беременности		половая жизнь		беременности в прошлом		
	нет	есть	нет	есть	отсутствуют	сомнительны	есть	нет	есть	не было	были
Беременные											
64—0021		+		+			+		+		+
65—0392	+			+			+		+		+
64—1780	+			+	+				+		+
65—0168		+		+			+		+		+
Итого	5	29	0	34	0	5	29	0	34	1	33
		34		34		34			34		34
Разности «Голоса»	24	0	34	0	29	24	0	34	0	32	0
	50	0	100	0	73	50	0	100	0	89	0
Небеременные											
66—1754	+		+		+				+		+
67—0580		+	+		+				+		+
66—1522	+		+	+			+		+		+
65—1989	+		+		+				+		+
Итого	163	13	122	54	165	10	1	42	134	44	132
		176		176		176			176		176
Разности «Голоса»	0	150	0	68	0	155	164	92	0	88	0
	0	73	0	15	0	77	87	27	0	25	0
		100		73				73		64	
Диагностическая линейка	50										
		73		15		27	87				

ТОМЫ											Диагнозы
самопроизвольные аборты		разрыхленность и сплюснутость наружных половых органов и влагалища		матка							
				размеры			консистенция				
не было	были	нет	есть	недоразвита	нормальной величины	увеличена	обычная	плотная	как при беременности	мягкая	
+	+		+			+			+		Начинающийся аборт Угрожающий аборт —>— —>—
	+		+		+	+			+		
	+		+			+			+		
13 33	20	0 34	34	0 34	3	31	1	0	32	1	Против беременности ДМК—1 —>— 3 —>— 6 —>— 4
7 4	0 0	34 100	0	31 83	28 68	0	31 83	32 88	0	31 83	
+		+			+		+				
+		+			+		+				
106 132	26	168 176	8	16 176	103	57	138	35	2	1	В пользу беременности Против беременности В пользу беременности
0	80	0	160	87	0	46	0	103	136	137	
0	37	0	83	24	0	7	0	34	61	61	
4	100			59	68	83		54		22	
	37		83			7			61		

—118=89. Для больной (ист. бол. № 65—1989) $\sum_A^0 = 50+100+73+4+100+68+83=478$, $\sum_B^0 = 0$, то есть явно преобладают голоса против беременности.

Какой же минимальный перевес одной из сумм \sum_A^0 , \sum_B^0 над другой можно считать достаточным для исключения соответствующего диагноза в пользу другого? Мы выбирали порог для перевеса, исходя из следующих рассуждений. При регистрации исхода каждого диагностического испытания возможна ошибка. Порог же взят таким, чтобы в случае, когда одна из сумм перевесила другую не меньше, чем на порог, эта сумма обладала бы перевесом и после возможного исправления ошибки в регистрации любого симптома. Иначе говоря, мы выбираем порог настолько высоким, чтобы ни один из ошибочно зафиксированных симптомов не мог оказать решающего влияния на диагностическое заключение. Очевидно, при таком подходе достаточно найти такой тест, для которого пара чисел из линейки (одно из верхней строчки, другое — из нижней) образуют наибольшую сумму, и взять эту сумму в качестве порога. Для построенной диагностической линейки таким тестом оказывается разрыхление и синюшность слизистых оболочек наружных половых органов и влагалища: пара чисел 100 и 83 дает сумму, большую суммы любой другой пары.

Итак, мы принимаем диагностическое решение в случае, если одна из сумм \sum_A^0 , \sum_B^0 превосходит другую не меньше чем на 183 и воздерживаемся от решения, то есть требуем дополнительных исследований, если такой перевес не получен.

Вернемся для примера к упоминавшимся ранее больным. Для больной $\sum_A^0 = 4$ и $\sum_B^0 = 326$, то есть \sum_B^0 превосходит \sum_A^0 больше чем на 183. Это дает основание отнести больную к беременным. Для больной $\sum_A^0 = 478$, $\sum_B^0 = 0$, необходимый перевес обеспечен и больная относится к беременным. Наконец, для больной $\sum_A^0 = 118$, $\sum_B^0 = 207$, необходимого перевеса нет, диагностическое заключение не делается, необходимо привлечь дополнительные исследования.

Ретроспективное диагностирование всех выделенных 210 больных с помощью диагностической линейки дало

такие результаты: беременность установлена или исключена правильно — у 200 больных (30 из 34 беременных и 170 из 176 небеременных), то есть у 95% больных; ошибочных диагнозов — нет; для 10 больных (4 беременных и 6 небеременных), то есть для 5% больных порога не был достигнут и потребовалась лабораторная реакция на определение беременности. Заметим, кстати, что фактически реакция на хориальный гонадотропин была проведена 27 из 210 больных. Результаты испытания изложенного метода вычислительного дифференциального диагноза в ретроспективной диагностике мы оцениваем как вполне удовлетворительные. Разумеется, окончательную оценку методу можно будет дать только после более широкого его испытания в текущей клинической работе.

Напомним, что для фактического диагностирования необходимо заготовить линейку, а симптомы конкретной больной расположить в строку так, как это сделано для всех «архивных» больных в табл. 6.

На этом этапе решения диагностической задачи для всех шагов дифференциального диагностирования маточных кровотечений удалось выделить те исследования и симптомы, которые позволяют исключить или обосновать тот или иной диагноз: для распознавания беременности таких симптомов среди анамнестических и объективных данных не обнаружено и распознавание беременности по комплексу непатогномоничных симптомов ведут с помощью диагностической линейки.

АЛГОРИТМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

В предлагаемом алгоритме диагностирования маточных кровотечений (рис. 45, 46) соблюдался, как уже отмечалось выше, обычный порядок исключения или обоснования диагноза. Диагностические исследования указаны в вымеченных ромбах; их исходы (обнаруженные симптомы) написаны на стрелках, выходящих из ромбов; соответствующие диагностические выводы и лечебные меры заключены в прямоугольники.

Опишем алгоритм подробнее. Комплекс симптомов «есть явления шока, внутреннего кровотечения, острого живота и др.» и «есть кровь в брюшной полости» является

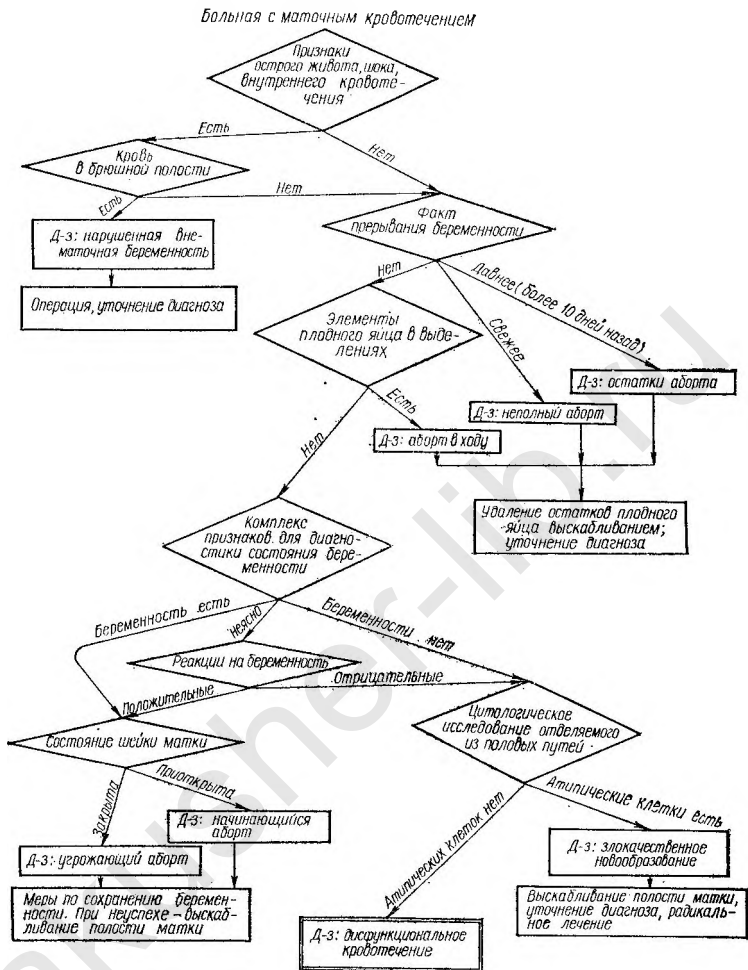


Рис. 45. Алгоритм дифференциальной диагностики причин маточных кровотечений (продолжение на рис. 46).

патогномичным для нарушенной вне-маточной беременности. Разумеется, этот диагноз может в дальнейшем и не подтвердиться (например, при операции может быть обнаружен разрыв яичника), но в качестве рабочей гипотезы он является единственно возможным.

дуют, нет ли элементов плодного яйца в выделениях из полости матки. При наличии этих элементов ставят диагноз аборта в ходу, при котором, как и при неполном аборте и остатках аборта, производят удаление остатков плодного яйца выскабливанием и в случае необходимости уточнение диагноза гистологическим исследованием соскоба. Отсутствие элементов плодного яйца исключает из числа возможных патологий, в дополнение к уже исключенным нарушенной внематочной беременности, неполного аборта, остатков аборта еще и аборт в ходу.

Теперь в числе возможных патологий остаются угрожающий и начинающийся аборт, новообразования и нарушения функции половых желез.

Очередным шагом диагностирования должно быть исключение или обоснование связи кровотечения с беременностью. Патогномоничных симптомов для этого шага нет (за исключением не всегда доступных и требующих определенного времени лабораторных реакций на беременность). Поэтому здесь мы применяли описанный уже метод вычислительной диагностики. В качестве исходных показателей для различения беременности вначале были взяты 12 признаков (выделения из сосков, задержка менструации, длительность задержки, субъективные ощущения в период беременности, половая жизнь, предохранение от беременности, беременности в прошлом, самопроизвольные аборт в прошлом, разрыхление и синюшность наружных гениталий, размеры матки, консистенция матки, гормональная насыщенность организма). Три из них (длительность задержки менструации, предохранение от беременности и гормональная насыщенность) оказались малоинформативными. Поэтому в итоге оценке подвергались только 9 показателей (см. описание диагностической линейки).

В неясных случаях, когда эта оценка не дает достаточных оснований для принятия или исключения беременности, приходится, естественно, прибегать к лабораторным реакциям.

Если оценка комплекса симптомов беременности свидетельствует о беременности или в неясном случае реакция на беременность оказывается положительной, то в числе возможных диагнозов остаются только угрожающий и начинающийся аборт. Их различение основывается на учете степени раскрытия шейки матки, а в

лечебном плане принимаются меры по сохранению беременности.

Если комплекс симптомов беременности говорит против нее или когда в неясных случаях лабораторные пробы оказываются отрицательными, проводят цитологические исследования отделяемого из полости матки для исключения злокачественного новообразования. При обнаружении в отделяемом атипических клеток ставят предварительный диагноз — злокачественное новообразование, выскабливают полость матки, гистологически исследуют соскоб, уточняют диагноз и назначают радикальное лечение.

Если атипические клетки не обнаружены, то в числе возможных остаются только различные формы нарушения функции половых желез и доброкачественные новообразования. Дальнейшее дифференцирование выполняется так.

С помощью цитогормонального исследования влагалищного отделяемого, симптома «зрачка» и изучения кристаллизации шейной слизи определяется гормональная насыщенность организма большой.

Значительно пониженная эстрогенная насыщенность возможна при замедленном развитии очередного фолликула или атрезии, быстром обратном развитии фолликула или желтого тела. Различают эти формы началом кровотечения по отношению к циклу. При кровотечении, возникшем сразу после окончания менструации или явившемся ее продолжением, ставят диагноз «замедленное развитие очередного фолликула», а при начале кровотечения в другое время — «атрезия фолликула или желтого тела». Стадия, на которой находился фолликул или желтое тело в момент атрезии, может быть установлена гистологическим исследованием эндометрия.

При пониженной эстрогенной насыщенности возможны 2 формы нарушения функции половых желез: персистенция недоразвитого фолликула и падение гормонального уровня после овуляции. Первая форма принимается, если начало кровотечения не совпало с серединой цикла, то есть со временем овуляции, или если кровотечение началось и в середине цикла, но наблюдение над гормональной насыщенностью показывает, что она остается эстрогенной.

Если же кровотечение началось в середине цикла и пониженная эстрогенная насыщенность вскоре сменяется гестагенной, то это свидетельствует о бывшем падении гормонального уровня после овуляции.

Достаточная эстрогенная насыщенность свидетельствует о персистенции зрелого фолликула, пониженная гестагенная — о персистенции недоразвитого желтого тела и, наконец, достаточная гестагенная насыщенность — о персистенции зрелого желтого тела.

После установления формы нарушения функции половых желез назначается адекватное гормональное или иное консервативное лечение, а при его неэффективности — выскабливание полости матки для прекращения кровотечения и гистологическое исследование соскоба. При этом исследовании могут быть обнаружены, в частности, доброкачественное новообразование или воспалительный процесс, вызвавшие кровотечение.

В алгоритме последовательно учтено требование минимального использования трудных диагностических исследований. В самом деле, пункцию заднего свода назначают лишь тем больным, у которых наличие явлений шока, внутреннего кровотечения заставляет подозревать нарушенную эктопическую беременность. Лабораторные реакции на беременность выполняют лишь тогда, когда комплекс анамнестических и объективных симптомов не дает достаточных оснований для решения вопроса о наличии или отсутствии беременности. Что касается гистологического исследования, то его проводят только тогда, когда выскабливание полости матки назначают в качестве лечебной меры для устранения частей плодного яйца при абортах в ходу, неполных абортах и остатках аборта, при невозможности сохранить беременность у больных с угрожающими и начинающимися абортами, для уточнения диагноза при подозрении на злокачественное новообразование, а также для прекращения кровотечения у больных с ДМК при неэффективности консервативного лечения.

Для 317 больных, данные о которых составили использованную при разработке алгоритма медицинскую память, выполнено ретроспективное диагностирование с помощью построенного алгоритма (см. рис. 45, 46). 316 диагнозов были правильными и 1 — неправильный: больной с персистенцией желтого тела поставлен диагноз

угрожающего аборта. Возникла ошибка в результате положительной реакции на хориальный гонадотропин.

Приведенные результаты нельзя переоценивать. Они получены при надежно установленных симптомах, часть из которых зафиксирована после длительного клинического наблюдения. Диагностирование с помощью этого алгоритма в текущей клинической работе должно дать более скромные результаты, то есть ошибки должны встречаться чаще, чем при ретроспективном диагностировании. Тщательный анализ каждой такой ошибки позволит «обучать» алгоритмы, внося диктуемые этой ошибкой изменения в перечень используемых симптомов, в порядок их использования, в оценку их диагностической значимости и даже в общую схему диагностирования.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОВЕДЕННОЙ РАБОТЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ КИБЕРНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИРОВАНИИ ДМК

Практическое значение проведенной работы по применению кибернетических методов в диагностике маточных кровотечений следующее.

1. Моделирование диагностической задачи позволило выполнить начальный этап ее формализации — разложение на частные задачи подготовки исходных данных, исследования диагностической ценности симптомов и алгоритмизацию диагностирования.

2. В процессе подготовки исходных данных разработана формализованная «История болезни гинекологической больной», позволяющая накапливать в единообразной форме клинический опыт, а также облегчающая труд врача при фиксации данных.

3. Для каждого последовательного этапа дифференциального диагностирования маточных кровотечений при отсутствии выраженных морфологических изменений в половых органах на основании накопленного клинического опыта выделены патогномичные симптомы, а для распознавания беременности, среди симптомов которой не оказалось патогномичных, найден способ оценки комплекса симптомов.

4. Построен алгоритм диагностирования маточных кровотечений, то есть система правил, определяющая необходимые диагностические исследования, порядок их выполнения и последовательные выводы об исключении или обосновании диагнозов из числа возможных на каждом этапе диагностирования.

5. Подтверждено конструктивно, что алгоритмизация отдельных элементов клинического мышления возможна. Она может принести определенную пользу в клинической работе, делая опыт лучших медицинских учреждений и специалистов достоянием практического врача.

Способность алгоритма к обучению позволяет и в дальнейшем накапливать и совершенствовать коллективный опыт диагностирования.

Алгоритм может быть эффективно использован также при обучении студентов соответствующему разделу гинекологии, а также для реализации машинной диагностики ДМК.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Алшкин Б. В. Гипоталамическая регуляция половой функции (обзор литературы).— «Акушерство и гинекология», 1973, № 10, с. 3—7.

Антипина Н. П., Богданова Е. А., Заяц Л. Д., Кузнецова М. Н. Наш опыт лечения ювенильных кровотечений.— «Акушерство и гинекология», 1976, № 7, с. 66—69.

Арист И. Д. Гормональная кольпоцитология. Киев, «Здоров'я», 1967.

Арнаутов Г. Д. Лекарственная терапия. София, «Медицина и физкультура», 1975.

Арсеньева М. Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных заболеваний. Л., «Медицина», 1973.

Добротина А. Ф., Загрядская Л. П., Хамадянов У. Р. Дисфункциональные маточные кровотечения. М., «Медицина», 1972.

Жмакин К. Н. (ред.). Гинекологическая эндокринология. Изд. 2-е. М., «Медицина», 1976.

Зайцев Н. А. Дисфункциональные маточные кровотечения. Киев, «Здоров'я», 1972.

Крупко-Большова Б. Я. К вопросу этиологии маточных кровотечений у девочек. Маточные кровотечения в акушерстве и гинекологии. Киев, «Здоров'я», 1966, с. 190—192.

Крымская М. Л. Значение гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе нарушений менструальной функции.— «Акушерство и гинекология», 1974, № 2, с. 40—44.

Лебедев Л. Л. Дисфункциональные маточные кровотечения. М., Медгиз, 1960.

Лийвранд В. Э., Каск В. А. Лечение функциональных маточных кровотечений ударными дозами эстрогенов.— В кн.: Труды по медицине. Т. XXVII. В. 303. Тарту, 1973, с. 216—219.

Малыгина Р. И., Гордиенко Ю. А., Федун З. И. Туберкулез половых органов женщины. Киев, «Здоров'я», 1976.

Мандельштам В. А. Маточные кровотечения в менопаузе. Л., «Медицина», 1974.

Сольский Я. П., Михедко В. П., Фердман Т. Д., Борин А. Л. Гинекологическая эндокринология. Киев, «Здоров'я», 1976.

Чамов П. Дисфункциональные маточные кровотечения. София, 1973.

Эскин П. А. Основы физиологии эндокринных желез. М., «Медицина», 1975.

СОДЕРЖАНИЕ

Понятие «дисфункциональные маточные кровотечения». Терминология. Подход к диагнозу. Клиника	3
Объем клинических наблюдений. Основные результаты их изучения; отличительные особенности работы	7
Нейро-эндокринная регуляция менструального цикла	12
О характере связей между элементами системы полового цикла	12
Взаимообусловленность функции элементов системы полового цикла	14
Саморегуляция нормального менструального цикла	19
Гормональная обусловленность дисфункциональных маточных кровотечений	23
Половые гормоны и их биологическое действие. Эстрогены	26
Препараты эстрогенного действия	30
Гестагены	32
Препараты гестагенного действия	34
Андрогены	35
Препараты андрогенного действия	36
Комбинированные препараты половых гормонов	37
Гонадотропные гормоны	38
Релизинг (рилизинг)-факторы (гормоны) или либерины	40
Осложнения и побочные действия при лечении гормональными препаратами	41
Методы диагностики функциональных состояний	44
Цитологический метод исследования	46
Получение материала и приготовление препаратов для цитологического исследования	46
Морфологические элементы вагинального отделяемого в норме	47
Эпителиальные элементы	47
Морфологические элементы мазка неэпителиального происхождения	50
Цитологическая диагностика гормональной насыщенности женского организма	51
Гистологическое исследование эндометрия в диагностике функциональных состояний	58
Признаки, на основании которых дифференцируются функциональные состояния эндометрия	58

Морфолого-функциональные зависимости при нормальном менструальном цикле	58
Строение эндометрия при дисфункциональных маточных кровотечениях	62
Структуры, идентичные наблюдаемым при нормальном цикле	62
Гиперплазия эндометрия	64
Морфолого-функциональные зависимости при ДМК	73
Алгоритмизация диагностирования функциональных состояний эндометрия	75
Диагностическое значение базальной температуры	79
Кристаллизация цервикальной слизи	81
Изменение внешнего вида влагалищной части шейки матки, феномен «зрачка»	83
Некоторые другие методы определения гормональной насыщенности	84
Количественные методы определения гормонов	86
Диагностика дисфункциональных маточных кровотечений	87
Общие принципы диагностирования. Определение смыслового значения терминов	87
Замедленное развитие очередного фолликула (ДМК-1)	91
Персистенция незрелого (недоразвитого) фолликула (ДМК-2)	94
Персистенция зрелого фолликула (ДМК-3)	95
Кровотечение в связи с падением гормонального уровня после овуляции (ДМК-4)	98
Персистенция незрелого (недоразвитого) желтого тела (ДМК-5)	99
Персистенция зрелого желтого тела (ДМК-6)	100
Атрезия фолликула или желтого тела (ДМК-0)	101
Дифференциальная диагностика форм функциональных нарушений	105
Дисфункциональные маточные кровотечения в различные возрастные периоды	108
Ювенильные кровотечения	108
Дисфункциональные кровотечения у женщин детородного возраста	112
Климактерические кровотечения	113
Маточные кровотечения в менопаузе	114
Определение количества крови, теряемой при ДМК, и степени анемизации больной	115
Лечение дисфункциональных маточных кровотечений	118
Оперативные методы лечения	119
Выскабливание полости матки и вакуум-аспирация эндометрия	119
Тампонада полости матки и влагалища	122
Консервативные методы лечения. Гормональная терапия	122
Общие принципы применения половых гормонов для лечения ДМК	122
Гормональная остановка кровотечения	125
Циклическая гормональная терапия	128
Лечение малыми индивидуализированными дозами эстрогенов	134
Лечение андрогенами	136
Лечение оральными контрацептивами	137

Лечение препаратами гонадотропных гормонов	138
Применение рилизинг-факторов гипоталамуса	138
Использование других гормональных веществ	139
Лечение синтетическими препаратами негормональной природы	139
Негормональные методы лечения	140
Прекращение кровотечения и борьба с анемией	141
Активизация функции системы полового цикла	142
Угнетение цикла, атрофия эндометрия	144
Устранение причин, снижающих приспособительные возможности организма	145
Активное увеличение адаптационных возможностей	147
Некоторые рекомендации по индивидуализации лечения	148
Нарушение цикла как следствие снижения адаптационных возможностей организма	151
Нарушения полового цикла под влиянием разнообразных факторов среды	151
Необходимость оценки индивидуальных особенностей организма больной	153
Индивидуализация больных по характеру нарушений менструального цикла. Значение энергетического потенциала организма	154
Возникновение различий в адаптационных возможностях отдельных организмов	155
Перераспределение энергетических возможностей в организме при реализации адаптационных реакций	156
Нарушения цикла в связи со снижением адаптационных возможностей организма	158
Снижение адаптационного потенциала организма в результате состояния напряжения	159
Возрастное снижение адаптационного потенциала	161
Снижение адаптационных возможностей половой системы	161
Обоснование лечебных мероприятий с позиций представленной концепции о патогенезе	163
Применение кибернетических методов в диагностике ДМК	170
<i>(Н. А. Зайцев и Б. А. Бублик)</i>	
Список рекомендуемой литературы	197

Николай Андреевич Зайцев

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

2-е исправленное и дополненное издание

Редактор Р. Б. Дзержинский. Оформление художника А. А. Омелянюка. Художественный редактор Н. Ф. Кормыло. Технический редактор В. П. Войко. Корректоры В. И. Коваль, Т. Я. Рогачевская, Е. В. Савченко.

Информ. бланк № 657.

БФ 08877. Зак. № 8. Сдано в набор 6/1 1977 г. Подписано к печати 26/VII 1977 г. Формат 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 1. Усл. печ. л. 10.71. Уч.-изд. л. 11,45. Физ.-печ. л. 6,25+0,125=6,375. Тираж 50 000. Цена 75 коп. Издательство «Здоров'я», г. Киев, ул. Кирова, 7.

Киевская книжная фабрика Республиканского производственного объединения «Подграфкнига» Госкомиздата УССР, ул. Воровского, 24.