

Гинекологическая эндокринология

Издание второе,
переработанное и дополненное

Под редакцией
заслуженного деятеля науки РСФСР
проф. К. Н. ЖМАКИНА



Москва «Медицина» — 1976

Гинекологическая эндокринология. Под ред. К. Н. ЖМАКИНА. М., «Медицина», 1976, 448 с., ил.

Книга представляет собой переработанное и дополненное издание, вышедшее в 1966 г. под названием «Основы эндокринологической гинекологии».

Прогресс гинекологической эндокринологии характеризуется в течение последнего десятилетия заметным расширением представлений о механизмах регуляции функции половой системы женщины, уточнением участия в этом процессе различных звеньев кольцевой структуры гипоталамус — гипофиз — яичники — матка. В связи с этим во втором издании переработан каждый раздел и книга дополнена новыми главами: «Общие принципы обследования больных с нарушениями менструального цикла», «Изменения в нейро-эндокринной системе при гинекологических операциях», «Эндокринные формы бесплодия женщины» и др.

Подробно описаны функциональные методы исследования, применяющиеся для характеристики особенностей различных фаз менструального цикла, изложены общие принципы обследования женщин, страдающих нарушениями менструального цикла.

Большой раздел книги посвящен изложению данных об этиологии, патогенезе и классификации, а также диагностике и терапии нарушений менструального цикла. В книге детально разобран ряд пограничных патологических состояний (предменструальный, климактерический, посткастрационный, вирильный и послеродовые нейро-эндокринные синдромы), а также эндокринные формы бесплодия, правильная диагностика и терапия которых представляют нередко большие затруднения.

Книга рассчитана на врачей — гинекологов и эндокринологов. В книге 106 рис., 15 табл., 496 названий.

The book is a revised and updated edition of the one issued in 1966 under the title "Bases of Endocrinologic Gynecology".

In the course of the last decade progress in gynecologic endocrinology is characterized by considerable broadening of the notions of the female sexual function regulation mechanisms, as well as the more precise definition of participation in this process of different elements of the circular structure hypothalamus — pituitary — ovaries — uterus. In this connection, each section in the 2nd edition has been reviewed and evaluated, and the book is supplemented with totally new chapters: "General principles of study of the patients with menstrual disorders", "Changes in the neuroendocrinal system in gynecologic surgery", "Endocrine forms of the female infertility".

The book provides a detailed description of the functional methods of study used for characterizing certain features of the phases of menstrual cycle and an account of general principles of exploration in females with menstrual disorders.

A large portion of the book deals with the description of the etiology pathogenesis and classification as well as diagnosis and therapy of menstrual disorders. A number of border-line pathologic states (premenstrual, climacteric, postcastration, virilizing and postpartum neuroendocrine syndromes), as well as endocrine forms of sterility, proper diagnostics and treatment of which often present a great difficulty, are thoroughly investigated.

The book is intended for practical gynecologists and endocrinologists. The book contains 106 illustrations, 15 tables and 496 references.

51900—111
039(01)—76 — 201—76

Предисловие ко второму изданию

Эндокринология относится к быстро развивающимся наукам. Со времени опубликования первого издания книги (в 1966 г.) был получен ряд новых важных данных как в теоретической, так и в клинической эндокринологии, в том числе и в гинекологической эндокринологии. Учение о таких пограничных (с невропатологией, психиатрией и терапией) состояниях, как нейро-эндокринные гинекологические синдромы, получило дальнейшее плодотворное развитие, расширились и углубились представления об изменениях в гормонозависимых органах при нарушениях менструального цикла, роли эндокринных нарушений при бесплодии женщин, изменениях в нейро-эндокринной системе при гинекологических операциях.

При подготовке второго издания авторы, учитывая накопленный личный опыт, литературные данные последних лет, а также критические замечания рецензентов, дополнили и переработали все главы первого издания, а также включили три новые главы: главу III «Общие принципы обследования женщин с нарушениями менструального цикла», главу V «Эндокринные формы бесплодия женщины» и главу XI «Изменения в нейро-эндокринной системе при гинекологических операциях».

Вместе с тем, как и в первом издании книги, в ее основу положены два принципиальных положения: 1) взаимосвязанность и взаимообусловленность функций нервной и эндокринной систем, 2) раскрытие этиологии и патогенеза нейро-эндокринных гинекологических заболеваний как важнейшей предпосылки для правильной диагностики и рациональной терапии.

Во втором издании авторами уделено значительно больше внимания особенностям как преморбидного фона, способствующего возникновению эндокринных заболеваний, ранним и стертым их формам, так и клиническому течению гинекологических эндокринных заболеваний в различные возрастные периоды жизни женщины. При описании отдельных патологических форм значительно подробнее, чем в первом издании, излагаются методы комплексной терапии, имеющей целью воздействия на состояние целостного организма, а также освещаются вопросы гормональной терапии.

В список литературы включены труды, опубликованные с 1964 по 1974 г.¹.

Мы будем глубоко удовлетворены, если эта книга поможет не только врачам-гинекологам, но и другим специалистам в распознавании и лечении женщин с нейро-эндокринными заболеваниями.

Разделы I (Менструальный цикл), IV (Этиология и патогенез нарушений менструального цикла. Классификация нарушений менструального цикла. Нарушения менструального цикла центрального генеза) написаны К. Н. Жмакиным. Разделы II (Методы функционального исследования женской половой системы), III (Общие принципы обследования женщин с нарушениями менструального цикла), VI (Нейро-эндокринные гинекологические синдромы), VII (Климактерический синдром), XI (Изменения в нейро-эндокринной системе при гинекологических операциях) написаны Е. М. Вихляевой. Разделы IV (Нарушения менструального цикла периферического генеза. Дисфункциональные маточные кровотечения), VI (Предменструальный синдром) написаны М. Н. Кузнецовой. Разделы V (Эндокринные формы бесплодия женщины), VIII (Посткастрационный синдром), IX (Вирильный синдром), X (Изменения в гормонально зависимых органах при нарушениях функции яичников) написаны И. А. Мануиловой.

¹ Работы по гинекологической эндокринологии, опубликованные до 1964 г., приведены в списке литературы первого издания книги.

I. Менструальный цикл

Термином «менструальный цикл» определяют одно из проявлений сложного биологического процесса в организме женщины, которое выражается в закономерных циклических изменениях в ее половой системе. Одновременно происходят циклические колебания функционального состояния и других систем женского организма: сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной. Менструальный цикл начинается с периода полового созревания (в средней полосе Европейской части СССР с 12—15 лет) и продолжается в детородном возрасте до 45—46 лет. Длительность одного менструального цикла условно определяют от первого дня наступившей менструации до первого дня следующей менструации. Продолжительность менструального цикла в детородном возрасте у женщин с регулярными менструациями вариабельна. Примерно у 60% женщин она составляет 28 дней, у 28% — 21 день и у 10—12% — 30—35 дней (М. С. Малиновский, 1957). Среди органов половой системы наиболее выраженные циклические изменения наблюдаются в яичниках и матке. Основной особенностью их является двухфазность, обусловленная циклическими изменениями функции яичников: фазой созревания фолликула с последующей овуляцией и фазой желтого тела.

Термином «менструация» определяют периодически возникающие кровянистые выделения из половых путей женщины в результате отторжения эндометрия в конце двухфазного менструального цикла. Это происходит тогда, когда не наступило оплодотворения созревшей яйцеклетки. Исходя из этого, В. Ф. Снегирев (1967) называл менструацию «ежемесячными родами неоплодотворенным яйцом». Однако современные данные говорят о том, что циклические кровянистые выделения из матки могут возникать у женщин и без овуляции. Подобные кровянистые выделения называют псевдоменструацией или менструальноподобным кровотечением.

Нормальный менструальный цикл включает в себя три основных компонента: циклические изменения в женской половой железе—яичнике, точнее, в системе гипоталамус — гипофиз — яичник (яичниковый цикл); циклические изменения в матке, преиму-

щественно в эндометрии (маточный цикл); многообразные физиологические сдвиги в различных функциях организма (так называемая менструальная волна).

Нейро-гуморальная регуляция менструального цикла

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения позволяют в настоящее время признать концепцию о нейро-гуморальной регуляции менструальной функции у женщин.

Непременным условием в осуществлении нормальной менструальной функции является наличие пяти звеньев нейрорефлекторной дуги, через которые проходит регуляция половой системы, а именно коры головного мозга, подкорковой области, преимущественно гипоталамуса, мозгового придатка — гипофиза, женской половой железы — яичника, периферических субстратов (ткани и органы), определенно реагирующих на половые гормоны (рис. 1).

Первое звено нейро-гуморальной регуляции — кора головного мозга — идентично как в мужском, так и в женском организме; половые различия проявляются на уровне гипоталамуса.

М. С. Мицкевич и А. Жост (1971) считают, что у человека и некоторых млекопитающих половая дифференцировка гипоталамуса происходит уже к концу антенатального периода. Гипоталамус женского типа характеризуется тем, что сначала в нем происходит тоническая (базальная), а затем циклическая секреция гипофизотропных гормонов; гипоталамус мужского типа характеризуется лишь тонической секрецией гормонов без волнообразных колебаний их уровня.

Кора головного мозга. Участие коры головного мозга в регуляции половой системы установлено многими исследователями. Повседневные клинические наблюдения подтверждают влияние различных психогенных факторов на особенности менструальной функции. Известны случаи наступления аменореи после тяжелых психических травм.

Большую роль в развитии современных представлений об участии коры головного мозга — этого центрального звена в регуляции половой системы — сыграли классические эксперименты И. П. Павлова (1950) и М. К. Петровой (1959), в которых было показано влияние кастрации на функцию высших нервных центров. В более позднее время в связи с развитием учения об интероцепции была доказана возможность выработки условных рефлексов с рецепторов половых органов, влияния рефлексов с половых органов на различные системы организма (дыхательную, сосудистую и др.), а также изменения особенностей рефлекторных реакций в зависимости от функционального состояния организма.

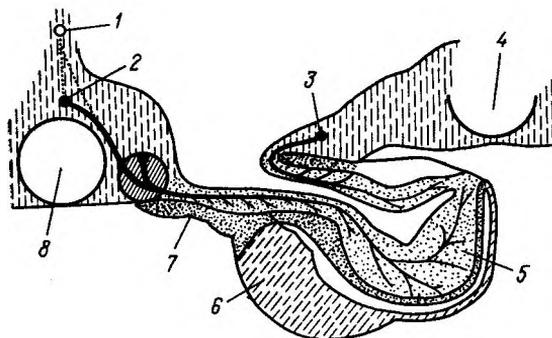


Рис. 2. Анатомические связи гипофиза и гипоталамуса.

1 — паравентрикулярное ядро; 2 — супраоптическое ядро; 3 — туберально-гипофизарные ядра и их связи с гипофизом; 4 — мамиллярные тела; 5 — задняя доля гипофиза; 6 — передняя доля гипофиза; 7 — ножка гипофиза; 8 — зрительный перекрест.

Гипоталамус. Гипоталамус (подбугорье) — отдел межоточного мозга, расположенный книзу от зрительного бугра, — представляет собой скопление ядер нервных клеток с многочисленными нисходящими и восходящими волокнами.

Система гипоталамус—гипофиз, объединенная тесными анатомическими и физиологическими связями, представляет собой целостный функциональный комплекс и играет большую роль в регуляции менструального цикла (В. Г. Баранов и др., 1968, Л. Г. Тумилович, 1968).

Ядра гипоталамуса группируются в основном в переднее, среднее и заднее скопления (рис. 2) и обладают специфической секреторной функцией — вырабатывают нейросекреты. Эти нейросекреты способны стимулировать выделение соответствующих тропных гормонов и получили название разрешающих факторов (releasing factors—rf). В настоящее время известны три гипоталамических фактора, стимулирующих секрецию гонадотропных гормонов: 1) ФСГ—РФ (FSH—RF) — фактор, освобождающий фолликулостимулирующий гормон; 2) ЛГ — РФ (LRF) — фактор, освобождающий лютеинизирующий гормон; 3) пролактин-тормозящий фактор ПТФ (PTF), ЛТГ — РФ — фактор, тормозящий секрецию лютеотропного гормона (пролактина).

По химической природе нейросекрет является белком — простым или вступившим в сложные соединения с липидами или полисахаридами. Для секреторных нейронов гипоталамуса типична тесная связь с сосудистым руслом и системой полостей III желудочка головного мозга. Электронномикроскопическими исследованиями показано, что нейроглиальные мембраны между нейросекреторными ядрами и капиллярами в области главной задней части гипоталамуса отсутствуют. Нейросекреция гипоталамуса подтверждается обнаружением в полостях головного мозга содержащего, обладающего теми же тинкториальными свойствами, что и нейросекрет (А. Л. Поленов, 1968).

Гормоны задней доли гипофиза — окситоцин, вазопрессин, антидиуретический гормон — являются нейросекретом гипотала-

муса. Высказывается предположение, что окситоцин вырабатывается в области паравентрикулярного ядра, а вазопрессин и антидиуретический гормон — в области супраоптического ядра. По нервным аксонам гормоны переносятся в гипофиз и накапливаются в задней его доле; освобождение их из гипофиза осуществляется нервными импульсами из гипоталамуса. В крови окситоцин соединяется с сывороточным белком и в связанном виде оказывает влияние на соответствующие эффекторы. Природа нейро-гуморальных медиаторов, обуславливающих выделение гонадотропных гормонов из гипофиза, точно не установлена. Гормональная активность передней доли гипофиза также связана с гипоталамусом, однако особенности этой связи еще до конца не изучены.

Нейросекрет гипоталамуса оказывает биологическое действие на организм различными путями. Основным путем является парааденогипофизарный — через вены, впадающие в синусы твердой мозговой оболочки, в ток крови. Меньшая часть нейрогормонов направляется трансгипофизарно, через систему воротной вены к передней доле гипофиза (рис. 3). Большинство авторов считают, что кровообращение в портальной вене осуществляется нисходящим путем — от центрального возвышения к дистальной части. Нейросекрет попадает в гипофиз и по лимфатическим путям в ножки гипофиза. Обратное влияние на гипоталамус, так называемый стероидный контроль половых центров, осуществляется через вертебральные артерии.

Регулирующая роль гипоталамуса в деятельности системы гипофиз — яичники установлена серией экспериментальных исследований с электрическим раздражением ядер гипоталамуса, трансплантацией кусочков яичника и гипофиза в некоторые области гипоталамуса и использованием фармакологических агентов.

Место локализации функций в гипоталамусе установлено экспериментальными исследованиями. Так, фолликулотропин-реализующий фактор образуется в переднем гипоталамусе, преимущественно в области паравентрикулярных ядер (Е. И. Тараканов, 1968).

Многочисленные работы венгерского исследователя Flegko с соавторами (цит. по Е. И. Тараканову, 1968) показали, что фактор, реализующий экскрецию лютеинизирующего гормона (ЛН — RF), по-видимому, вырабатывается в среднем и заднем гипоталамусе — в вентро-медиальном, мамиллярном ядрах. На секрецию третьего гонадотропного гормона — лютеотропного (лактогенного) гипоталамус оказывает ингибирующее (подавляющее) влияние. Установлено, что в гипоталамусе содержится определенный фактор (PIF), который обладает способностью тормозить секрецию ЛТГ. В качестве клинической иллюстрации можно указать на то, что у женщин в период лактации выделение гонадотропинов затормаживается и у ряда женщин отсутствуют менструации в период лактации.

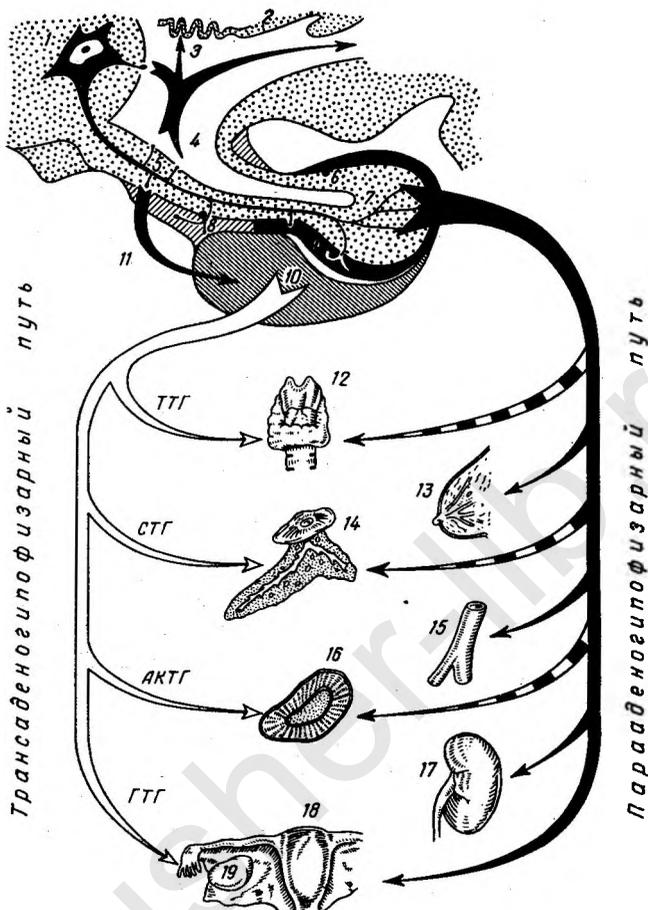


Рис. 3. Установленные (черные стрелки) и предполагаемые (прерывистые стрелки) пути распространения и направления воздействия нейрогормонов, вырабатываемых нейросекреторными клетками гипоталамуса, а также тропных гормонов (белые стрелки).

1 — нейросекреторная клетка гипоталамуса; 2 — сосудистое сплетение; 3 — III желудочек; 4 — бухта воронки; 5 — срединное возвышение; 6 — инфундибулярная часть нейрогипофиза; 7 — главная часть нейрогипофиза; 8 — туберальная часть передней доли гипофиза; 9 — промежуточная доля гипофиза; 10 — передняя доля гипофиза; 11 — воротные сосуды гипофиза; 12 — щитовидная железа; 13 — молочная железа; 14 — поджелудочная железа; 15 — кровеносные сосуды; 16 — надпочечник; 17 — почка; 18 — матка; 19 — яичник, ТТГ, СТГ, АКТГ, ГТГ — тиро-сомато-адренокортико-, гонадотропные гормоны (по А. Л. Поленову).

На протяжении полового цикла интенсивность обменных процессов в диэнцефальной области претерпевает циклические колебания. Наибольшее поглощение диэнцефальной областью кислорода обнаруживается соответственно периоду овуляции. Это подтверждается также экспериментами с веществами, стимулирующими овуляцию.

Г и п о ф и з. Физиология гипофиза по сравнению с таковой других эндокринных желез изучена значительно меньше. Гипофиз состоит из передней, средней и задней долей. Он расположен в турецком седле и ножкой соединен с гипоталамусом и остальными отделами центральной нервной системы.

С регуляцией менструального цикла в большей степени связана передняя доля гипофиза, в которой вырабатывается шесть тропных гормонов: тиреотропный (ТТГ), соматотропный (СТГ), адренокортикотропный (АКТГ), лактогенный (ЛТГ), или пролактин, фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ).

Существуют два типа секреции гонадотропинов гипофиза — тонический и циклический. Тоническая секреция гормонов осуществляется непрерывно на сравнительно невысоком (базальном) уровне. Циклическая секреция гормонов происходит в определенную фазу менструального (полового) цикла и ее уровень гораздо выше уровня тонической секреции.

Раздельное определение ФСГ и ЛГ показало, что в начале менструального цикла происходит повышение ФСГ, которое достигает своего максимума на 6—9-й день менструального цикла, после чего секреция ФСГ постепенно снижается и начинает повышаться секреция ЛГ, пик выделения которого обуславливает овуляцию (Misheer e. a., 1974).

Периодически наступающее повышенное выделение ЛГ в кровь связано с тем, что регуляция гонадотропных функций осуществляется двумя гипоталамическими образованиями (Б. В. Алешин, 1973). Первое («низший центр»), представленное аркуатным и вентро-медиальным ядрами, побуждает переднюю долю гипофиза к непрерывной тонической (базальной) секреции. Второе образование («высший центр»), располагающееся в преоптической области медио-базального гипоталамуса, оказывает модулирующее влияние на деятельность «нижнего центра» и активизирует через него переднюю долю гипофиза к резкому повышению выделения ЛГ.

Функционирование желтого тела совпадает с пиком выделения ЛТГ. При снижении секреции ЛТГ желтое тело начинает регрессировать и происходит менструация.

Таким образом, регуляция менструального цикла обуславливается последовательным повышением секреции всех трех гонадотропных гормонов. Это способствует развитию и созреванию фолликула, овуляции и образованию желтого тела и сопровождается повышением секреции эстрогенов в первую фазу и повышением прогестерона и эстрогенов во вторую фазу менструального цикла (рис. 4, 5, 6).

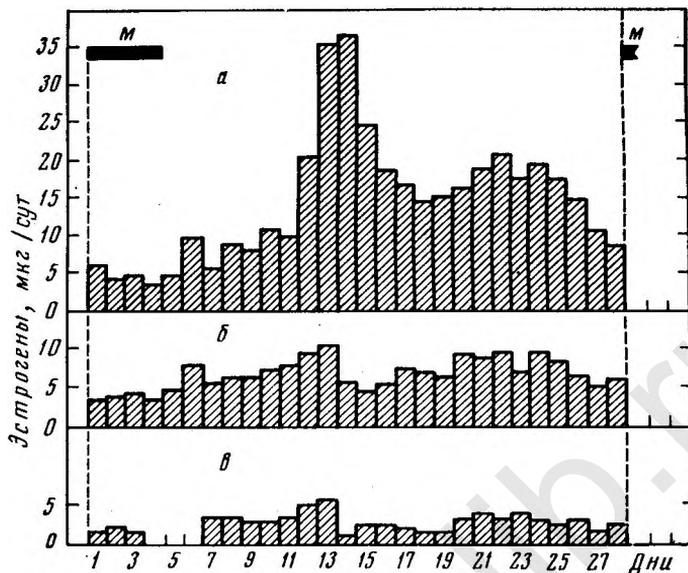


Рис. 4. Экскреция эстрогенов в течение нормального менструального цикла.

а — эстрон; б — эстрадиол; в — эстрон; м — менструация.

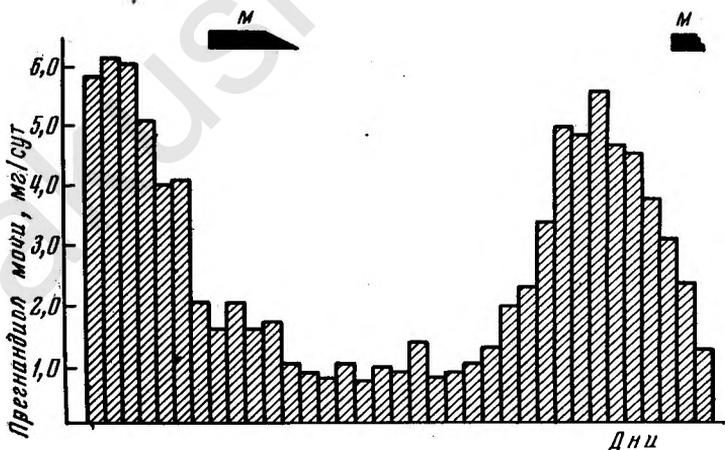


Рис. 5. Экскреция прегнандиола с мочой в течение нормального менструального цикла.

м — менструация.

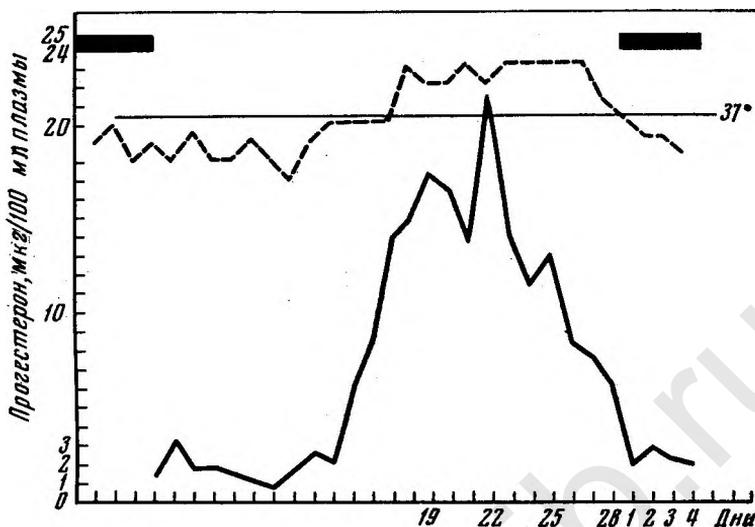


Рис. 6. Уровень прогестерона в крови в течение нормального менструального цикла.

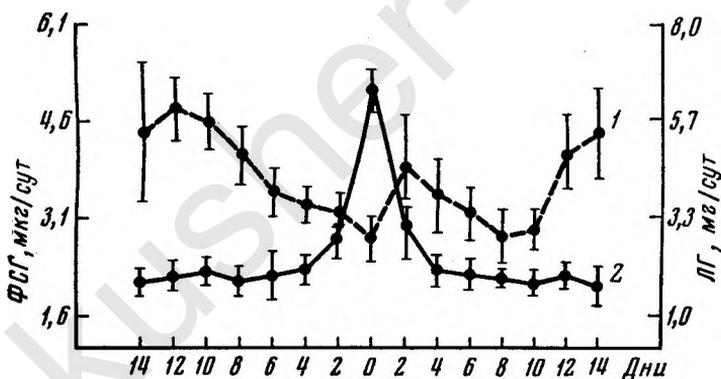


Рис. 7. Экскреция ФСГ (1) и ЛГ (2) в течение нормального менструального цикла.

Наиболее полно изучены взаимоотношения между ФСГ и ЛГ в течение нормального менструального цикла (Stevens, 1967). Эти данные, полученные в течение 64 нормальных менструальных циклов, приведены на рис. 7 (Bell, Loraine, 1965).

По Sciarri, Majneli (1972), выделение ЛГ (при определении методом Виде и Гемзела и выражении в единицах человеческого менопаузального гонадотропина) колеблется в период менструального цикла от 24 до 38 МЕ/сут.

Гипофизарно-яичниковые взаимоотношения носят двусторонний характер, иначе говоря, существует закон обратной связи между секретией гонадотропинов и половых стероидов. Так, отечественные авторы М. М. Завадовский, Т. И. Лейпгарт (1939) показали, что стимуляция яичника инфантильных крысят инъекциями сыворотки жеребных кобыл (СЖК) приводит к уменьшению гонадотропных свойств гипофизов. Существование такой связи доказано подавлением гонадотропной секреции при имплантации кристаллических андрогенов и эстрогенов в область срединного возвышения гипоталамуса.

Согласно закону обратной связи, малые дозы эстрогенов стимулируют секрецию ФСГ, а большие их дозы подавляют, так же как малые дозы прогестерона стимулируют секрецию ЛГ, а большие дозы снижают секрецию последнего. Иначе говоря, регуляция менструального цикла определяется саморегулирующей кольцевой системой гипоталамус — гипофиз — яичники.

Действие различных гонадотропинов на половую систему представляется довольно сложным. Так, оказалось, что ФСГ, вызывающий рост фолликулов в яичнике, в то же время только в сочетании с ЛГ может вызвать секрецию эстрогенов клетками растущего фолликула, лютеинизацию гранулезных клеток фолликула и увеличение размера матки (Lostroh, Johnson, 1966; Eshol, 1967). В то же время только ЛГ не может вызвать роста фолликула, секреции эстрогенов гранулезными клетками и овуляции; при этом всегда необходимо наличие небольшого количества ФСГ (Israel, 1967).

Специфическое действие ФСГ на яичники заключается в стимуляции митоза фолликулярных клеток и синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в ядрах клеток (Callantine, Humphrey, 1965); для осуществления этого влияния необходимо одновременное действие эстрогенов.

Что касается действия гонадотропинов на стероидогенез в яичнике, то оно изучено только в отношении ЛГ. При этом точное место действия ЛГ на биосинтез стероидов в яичнике женщины не установлено. В эксперименте на яичниках коровы показано, что ЛГ увеличивает активность циклической аденозинмонофосфатазы, прежде чем повышается секреция прогестерона в желтом теле (Marsh, Savard, 1966).

До сих пор нет точных данных о химической природе и метаболизме гонадотропинов. Известно, что ТТГ, ФСГ и ЛГ являются водорастворимыми гликопротеидами с молекулярным весом от 40 000 до 100 000. Три других гормона — ЛТГ, АКТГ, СТГ представляют собой простые белки.

В процессе регуляции менструального цикла в первую половину его преобладает ФСГ, в середине цикла секретируются ФСГ и ЛГ, во второй половине его — ЛГ и ЛТГ.

В аденогипофизе различают два вида клеток, секретирующих гормоны, — базофильные и ацидофильные; хромофобные клетки

гормонов не секретируют. Гистохимические и электронномикроскопические исследования позволили подразделить базофильные и ацидофильные клетки аденогипофиза на отдельные разновидности. Так, различают три типа базофильных клеток в зависимости от их тонкой структуры и функции: 1) тиротрофы β -базофилы — крупные неправильной полигональной формы клетки, 2) фолликулостимулирующие гонадотрофы — круглой формы небольшие клетки, и 3) лютеинизирующие гонадотрофы Δ -базофилы — овальные клетки, более крупные, чем фолликулостимулирующие (рис. 8).

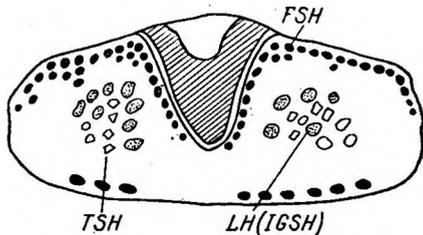


Рис. 8. Преимущественная локализация клеток—продуцентов тропных гормонов аденогипофиза.

FSH — фолликулостимулирующие гонадотрофы; LH (IGSH) — лютеинизирующие гонадотрофы; TSH — тиротрофы.

Электронномикроскопические исследования позволили выделить два типа ацидофильных клеток: одни с маленькими гранулами, другие с более крупной зернистостью эллипсоидной формы. Они различаются по структуре митохондрий, аппарата Гольджи, а также по канальцевой системе. В цитоплазме ацидофильных клеток имеется большое количество сульфгидрильных и дисульфидных групп; в цитоплазме базофильных клеток этих групп незначительное количество.

На основании электронномикроскопических исследований установлено, что ацидофильные клетки продуцируют два гормона: СТГ и ЛТГ. Вопрос о месте образования АКТГ окончательно не решен: одни авторы считают, что он образуется в ацидофильных клетках, другие — в базофильных. Исследования В. М. Майоровой (1965) свидетельствуют в пользу теории образования АКТГ в Δ -базофилах.

По мнению В. Г. Баранова (1961), в комплексе изменений функции передней доли гипофиза у женщин в климактерическом периоде и старости, кроме изменений количественных соотношений в образовании и выделении ФСГ и ЛГ, важную роль играет нарушение цикличности их выделения.

Из гормонов, связанных с задней долей гипофиза, в регуляции менструального цикла принимает участие окситоцин. Кроме непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру матки, окситоцин, возможно, способствует овуляции и выработке в передней доле гипофиза ЛТГ и опорожнению молочной железы при лактации.

Механизм нейро-гуморальной передачи нервных импульсов в центральной нервной системе в настоящее время связывают с обменными процессами в головном мозге и, в частности, с опреде-

ленными сдвигами в белковом обмене. Так, в регуляции синтеза разрешающих факторов (релизинг-факторов) велика роль активных аминов, что подтверждается обнаружением в гипоталамусе высокого содержания норадреналина, допамина и серотонина. Регуляция синтеза и выделение гонадотропинов связаны с влиянием гормонов эпифиза — серотонина и мелатонина. Мелатонин, по мнению исследователей, тормозит выделение ЛГ, а серотонин — выделение ФСГ. Это воздействие осуществляется через срединное возвышение и ретикулярную формацию (В. Г. Баранов и др., 1972).

С мочой выделяется один из метаболитов серотонина — 5-оксииндолуксусная кислота. У женщин с нормальным менструальным циклом средний уровень выделения с мочой 5-оксииндолуксусной кислоты составляет 11,7 мг/сут. На протяжении менструального цикла выявлено два пика кривой — ко времени овуляции и в конце фазы секреции. Установлено также совпадение максимума выделения серотонина с выделением эстрогенов и ФСГ. Таким образом, была доказана роль серотонина в нейрогуморальной регуляции системы гипоталамус — гипофиз — яичник. Высказывается предположение, что с образованием серотонина связаны не только прямое влияние высших нервных центров на яичник, но и обратные влияния эстрогенов и гонадотропинов на гипоталамус.

Строение яичников и циклические изменения в них

Морфологические и функциональные особенности яичников женщины тесно взаимообусловлены и претерпевают определенные изменения в закономерной зависимости от возраста женщины, ее общего состояния, условий существования, многих факторов внутренней и внешней среды, наследственных особенностей. Эта обусловленность структуры и функции яичников четко выявляется прежде всего при изучении клеточных и субклеточных элементов яичников, их сосудов, лимфатической и нервной системы.

В яичнике различают более периферический корковый слой, который составляет большую часть яичника, и мозговой, или сосудистый, слой. Граница между этими слоями нерезкая. Строма коркового слоя состоит из клеток округлой и веретенообразной формы, расположенных в густой сети коллагеновых волокон; эластических волокон в строме очень мало. В строме мозгового слоя яичников много кровеносных сосудов, коллагеновых и эластических волокон. Кровеносные и лимфатические сосуды переходят из мозгового слоя яичника в корковый и разветвляются в нем. Место вхождения сосудов в яичник называют его воротами (*hilus ovarii*). Яичники не покрыты брюшиной, кроме так называемой брыжейки (*mesovarium*).

Ворота яичника содержат гнезда клеток, напоминающие клетки Лейдига яичка; в этих клетках содержатся липиды и липохром-

ный пигмент, они могут быть источником выделения андрогенов. Их легко удается обнаружить у девочек с момента рождения и в течение нескольких первых лет жизни, а затем снова у взрослых женщин вплоть до глубокой старости; значительное их количество обнаруживается также во время беременности. Кроме того, в воротах яичника и мозговом слое располагаются скопления специфических эпителиоидных клеток так называемой параганглионарной или параневральной ткани. Эти клетки тесно связаны с сосудами и нервами. Параганглии яичников, так же как и параганглии, расположенные в других органах и тканях, относятся к железам внутренней секреции (Г. Ф. Иванов, 1949).

В области ворот, иногда в мозговом слое и в брыжейке яичника, расположена сеть яичника (*rete ovarica*), представляющая собой рудимент ранних стадий эмбрионального развития половых желез — гомолог *rete testis*. Сеть яичника состоит из системы узких канальцев или тяжей, выстланных кубическим эпителием. Кровообращение яичников осуществляется в основном за счет яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии (*a. ovarica* и *g. ovaricus a. uterinae*). И. Ф. Перфильева (1953), применяя метод рентгенографии, отметила, что внутренняя половина яичника питается преимущественно за счет маточной артерии, а наружная, соответствующая трубному краю, — за счет яичниковой артерии. В ткань яичника обычно проникает до 30 артериальных ветвей первого порядка и более. Артерии мозгового слоя яичника ориентированы по направлению к свободной поверхности яичника, тогда как в корковом слое они идут в самых различных направлениях.

Внутриорганный венозный русло в яичнике превышает артериальное в $1\frac{1}{2}$ —2 раза. Вены извилисты, калибр их значительно больше, чем калибр артерий, с большим количеством анастомозов. Сеть лимфатических капилляров коркового и мозгового слоев яичников образует петли треугольной, овальной и многоугольной формы (Л. Е. Эттинген, 1967). Экстраорганные лимфатические сосуды яичника в его воротах образуют сплетение, от которого начинаются от 2 до 16 отводящих сосудов, продолжающихся до пояснично-аортальных лимфатических узлов (В. П. Любченко, 1936). Установлено анастомозирование лимфатической системы яичников, матки и маточных труб с сосудами толстого кишечника, червеобразного отростка, прямой кишки, почек и надпочечников, мочевого пузыря.

Значительный интерес представляют исследования Л. Е. Эттингена (1967), касающиеся циклических изменений сосудистого русла генеративных элементов яичников. Изучив сосуды 1000 яичников женщин в различные возрастные периоды, Л. Е. Эттинген (1967) установил, что особенно густые сети кровеносных и лимфатических капилляров обнаруживаются в: а) фолликулах с развитой наружной и внутренней оболочкой (*tunica externa* и *tunica interna*); б) в начальной стадии атрезии фолликулов; в) в

желтых телах в стадии васкуляризации. Большинство исследователей считают, что местом образования эстрогенов являются клеточные элементы *tunica interna*; клетки зернистого слоя продуцируют прогестерон как промежуточную субстанцию в синтезе эстрогенов. В яичниках вырабатывается также и небольшое количество андрогенов (другая их часть — в надпочечниках).

Весьма сложной является иннервация яичников. В них имеется два типа нервных волокон: чувствительные и двигательные. В мозговом слое яичника находится богатое нервное сплетение, состоящее из мязотных и безмякотных нервных волокон, и в корковом слое — менее густое и более нежное сплетение (О. В. Волкова, 1970). Нервные терминалии входят в слои фолликулярного эпителия. И. И. Семенова (1957) обнаружила усовидные рецепторы и рецепторы в виде кустиков среди клеток атретических фолликулов; число нервных волокон и рецепторов уменьшается по мере «старения». Терминальные ветвления нервных волокон выявляются между лютеиновыми клетками (И. И. Семенова, 1961).

Нервные приборы яичников изменяются в зависимости от стадии развития тканей яичника или их регресса: а) иннервация развивающихся фолликулов более сложна и обильна, чем примордиальных, б) нервные приборы уменьшаются по мере обратного развития атретических фолликулов, в) количество нервных приборов резко уменьшается в стадии желтого тела, г) в области *tunica interna* нормальных и атретических фолликулов определяется много нервных приборов (О. В. Волкова, 1970).

Циклические изменения в яичниках женщины детородного возраста выражаются в закономерно повторяющемся созревании фолликулов в процессе овуляции, т. е. в выхождении созревшего ооцита из фолликула и образовании желтого тела. Последнее также проходит определенные фазы развития, а затем регресса. Циклическое образование зрелой яйцеклетки и процесс овуляции обеспечивают способность женщины к оплодотворению и выполнению генеративной функции. Гормональная функция яичников осуществляется в соответствии с фазами менструального цикла; в климактерическом периоде эта функция постепенно угасает. Во время внутриутробного развития и на первом месяце внеутробного развития организма в яичниках образуются примордиальные фолликулы. К моменту рождения девочки в яичниках содержится от 100 000 до 400 000 примордиальных, а иногда и небольшое число зреющих фолликулов. Появление зреющих фолликулов связано с воздействием гонадотропинов матери. К концу 2-го месяца после рождения девочки зреющие фолликулы уже не образуются. Ко времени появления первых менструаций (*menarche*) число примордиальных фолликулов уменьшается до 30 000—50 000. Это связано с распадом и рассасыванием в детском возрасте значительного числа фолликулов, с так называемой физиологической атрофией примордиальных фолликулов.

Примордиальный фолликул состоит из яйцеклетки (оогонии), окруженной одним рядом уплощенных клеток фолликулярного эпителия. Процесс созревания такого фолликула морфологически выражается в увеличении яйцеклетки, округлении и размножении (с образованием 8—10 рядов) клеток фолликулярного эпителия. Утолщенный слой фолликулярного эпителия называется зернистым слоем фолликула (*stratum granulosum*). В дальнейшем в толще зернистой оболочки появляется жидкость, которая вначале раздвигает клетки, а затем скопляется в полости фолликула (*antrum folliculi*). Скорость развития фолликула до стадии развития в нем полости довольно постоянна и не зависит от гормонов гипофиза. Даже при гипофизэктомии не нарушается развитие фолликула до этой стадии. Фолликулярная жидкость образуется за счет секреции и распада клеток фолликулярного эпителия и поступления трансудата из кровеносных сосудов. Накопление жидкости в полости фолликула приводит к оттеснению яйцеклетки к периферии; здесь она окружается 17—50 рядами размножающихся фолликулярных клеток, выступающих в полость фолликула. Так возникает яйценосный холмик — *cumulus oophorus*.

Большой зреющий фолликул (графов пузырек — *folliculus ovaricus vesiculosus*) имеет диаметр до 10 мм, а яйцеклетка в этой стадии развития — до 100 мкм. Яйцеклетка окружена так называемой стекловидной оболочкой (*zona pellucida*). Строма вокруг зреющего фолликула дифференцируется на наружную (*tunica externa thecae folliculi*) и внутреннюю покрывки фолликула (*tunica interna thecae folliculi*). Клетки наружной покрывки напоминают фибробласты и concentрически располагаются вокруг зреющего фолликула. Клетки внутренней покрывки округлые, эпителиоидного типа, содержат большое количество липидов. Большой зреющий фолликул превращается в зрелый фолликул, диаметр которого достигает 1,2—2 см. Гранулезная оболочка его (вне яйценосного холмика) состоит из 2—4 рядов фолликулярного эпителия.

В последней стадии созревания фолликула происходит первое редукционное деление яйца с последующим уменьшением числа хромосом. К моменту овуляции яйцеклетка готова ко второму делению. Процесс созревания продолжается 10—14 дней, после чего происходит овуляция. Однако срок овуляции определяют обычно по отношению к первому дню следующей менструации, так как фаза желтого тела в яичнике имеет более постоянную продолжительность, чем фаза роста и созревания фолликула. Таким образом, срок овуляции колеблется от 10 до 17 дней до начала следующей менструации, или от 13-го до 15-го дня менструального цикла ($\pm 4-6$ дней), считая от первого дня менструации. Перед овуляцией зрелый фолликул смещается ближе к поверхности яичника. Это происходит вследствие накопления фолликулярной жидкости и увеличения размера фолликула. Ткань яич-

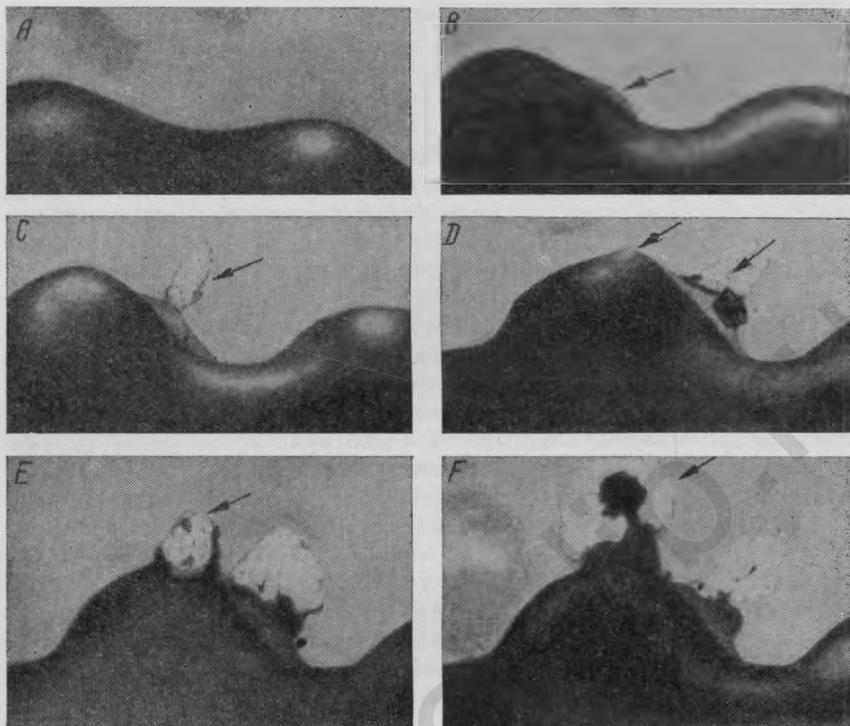


Рис. 9. Ход овуляции у кролика (кадры замедленной киносъемки).

А — два фолликула на поверхности яичника за 1½ ч до разрыва; В — те же фолликулы за полчаса до разрыва; С — экссудация жидкости в начале разрыва; D — экссудация жидкости из фолликула. Фолликул приобретает коническую формулу (1), выделяется жидкость (2); E — начало разрыва второго фолликула; F — разрыв второго фолликула: Интервал между стадиями E и Ф 8 с. Темные массы в экссудате — примесь крови (по Patton).

ника в месте выпячивания фолликула резко истончается. Кровообращение нарушается. В момент овуляции стенка фолликула разрывается и яйцо с фолликулярной жидкостью попадает в брюшную полость, а затем в ампулу маточной трубы. На кадрах замедленной съемки показан (рис. 9) (по Patten) ход овуляции у крольчихи.

Существует несколько теорий относительно происхождения овуляции. Первая теория, как указано выше, чисто механическая. Согласно этой теории, овуляция происходит вследствие увеличения объема фолликула, образования эксцентрического конуса и повышения осмотического давления фолликулярной жидкости. Дополнительные факторы, способствующие разрыву фолликула, — истончение ткани яичника в соответствующем месте и нарушение кровообращения. Из второй теории возникновения овуляции следует, что сокращение яичников происходит под воздействием

окситоцина. Современные исследования не подтверждают этой теории.

Согласно третьей теории, разрыв стенки зрелого фолликула обуславливается воздействием энзимов, связанных с системой гиалуроновая кислота — гиалуронидаза, протеолитических ферментов, диастазы. Гонадотропины, особенно ЛГ, играют определенную роль в возникновении овуляции (Zander, Holzmann, 1969). Предложена также теория, согласно которой образование в яичнике энергии, необходимой для разрыва фолликула, связано с усилением активности трикарбоновых кислот. Так, Behrman, Duboff (1960), изучая активность трикарбоновых кислот в гомогенатах 12 яичников, полученных во время операции у женщин с нормальным менструальным циклом, обнаружили заметное повышение окислительной активности кислот с 13-го дня менструального цикла и последующий пик на 14—15-й день его, т. е. в дни овуляции.

В течение жизни женщины созревает от 300 до 500 фолликулов, остальные же на разных этапах своего развития подвергаются физиологической атрезии. К 45 годам число примордиальных фолликулов уменьшается до 1000. Яйцеклетка (ovum), вышедшая из яичника, окружена 3—4 рядами эпителия — лучистым венцом. Овуляция сопровождается небольшим кровоизлиянием в брюшную полость и в полость лопнувшего фолликула. Если оплодотворения не произошло, то яйцеклетка через 12—24 ч начинает разрушаться (в полости маточной трубы).

В течение менструального цикла обычно созревает один фолликул. Во всех остальных зреющих фолликулах происходит процесс атрезии, обычно в форме кистозной, а затем облитерационной атрезии. Атрезия сопровождается гиперплазией тека-лютеиновых клеток. В результате облитерационной атрезии, т. е. зарастания соединительной тканью, образуются так называемые фиброзные атретические тела. Малые зреющие тела не проходят стадию кистозной атрезии — фолликулярная жидкость после распада фолликулярного эпителия и яйцеклетки рассасывается, полость фолликула зарастает соединительной тканью. На месте лопнувшего фолликула возникает желтое тело. Полость фолликула закрывается вследствие наложения фибрина на место разрыва. Клетки зернистого слоя быстро размножаются путем прямого и непрямого деления (размер их увеличивается от 12—15 до 30—40 мкм) и превращаются в клетки желтого тела (лютеиновые клетки). Они окрашиваются в желтый цвет вследствие возникновения липохромного пигмента. В этих клетках появляются липиды (главным образом группы фосфатидов и цереброзидов). Лютеинизации подвергаются и клетки tunica interna, превращающиеся в так называемые тека-лютеиновые клетки.

В развитии желтого тела различают четыре стадии: 1) пролиферации, 2) васкуляризации, 3) расцвета и зрелости и 4) дегенерации. Первая стадия характеризуется размножением кле-

ток фолликулярного эпителия и превращением их в лютеиновые клетки. Во время стадии васкуляризации в лютеиновую ткань вырастают со стороны tunica interna тонкие капилляры и соединительная ткань. Длительность первой и второй стадий развития желтого тела составляет 3—4 дня. Затем желтое тело переходит в стадию расцвета и продуцирует гормон прогестерон.

Размер желтого тела в стадии расцвета достигает 1,2—2 см, и оно хорошо определяется на поверхности яичника по своей багровой окраске. Продолжительность стадии расцвета составляет 10—12 дней. При отсутствии оплодотворения наступает обратное развитие желтого тела и через 4—6 дней после этого возникает следующая менструация. Начинается созревание нового фолликула. Обратное развитие желтого тела выражается в уменьшении размера лютеиновых клеток, пикнозе ядер, появлении в цитоплазме нейтрального жира в виде крупных капель и глыбок. Вместо распадающихся лютеиновых клеток вырастает соединительная ткань. Через 1 1/2—2 мес на месте желтого тела появляется гиалиновое образование — белое тело (corpus albicans), которое в дальнейшем совершенно рассасывается. При оплодотворении яйцеклетки желтое тело менструального цикла превращается в желтое тело беременности.

Экскреция половых гормонов и их метаболитов в течение менструального цикла

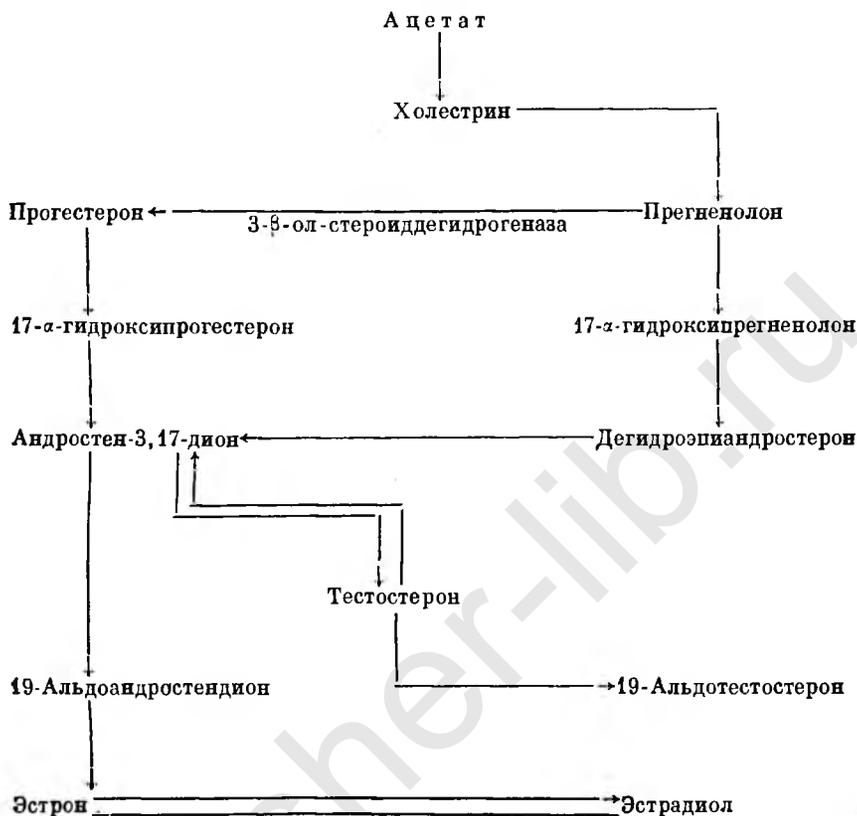
В яичниках вырабатываются эстрогены, прогестерон и небольшое количество андрогенов. Считают, что местом образования эстрогенов являются клетки внутренней оболочки фолликула [(клетки внутренней теки) Ш. Т. М. Милку, А. Дэниэл-Мустер, 1973], клетки гранулезы продуцируют прогестерон как промежуточную субстанцию в биосинтезе эстрогенов.

На следующей схеме представлен биосинтез гормонов в яичниках.

Как видно из приведенной схемы 1, синтез эстрогенов в яичниках может идти по двум путям, причем первые этапы превращений (от ацетата до прегненолона) совпадают, а далее первый путь идет через прогестерон → 17-α-гидроксипрогестерон → 4-андростендион → тестостерон → эстрон к эстрадиолу, а второй путь включает прегненолон → 17-α-гидроксипрегненолон → дегидроэпиандростерон — тестостерон → 19-альдотестостерон → эстрадиол.

Э с т р о г е н ы. В течение первых 7—10 дней нормального 28-дневного менструального цикла экскреция эстрогенов низкая и все три фракции эстрогенов — эстрон, эстрадиол и эстриол выделяются с мочой в количестве, меньшем 5 мкг/сут (Brown, 1965).

СХЕМА БИОСИНТЕЗА ГОРМОНОВ В ЯИЧНИКАХ



Начиная с 11-го дня экскреция эстрогенов с мочой начинает повышаться и достигает своего максимума до 50—60 мкг/сут к середине менструального цикла, когда созревший фолликул разрывается и происходит овуляция. Абсолютная величина продукции эстрогенов в период предовуляционного пика достигает 400 мкг/сут. После овуляторного пика экскреция эстрогенов снижается и затем снова повышается на 21—22-й день менструального цикла до 35—40 мкг/сут в момент расцвета желтого тела.

Второй подъем секреции эстрогенов, очевидно, обуславливается стадией расцвета и зрелости желтого тела. Непосредственно перед наступлением менструации секреция всех трех фракций эстрогенов быстро падает и в период менструации экскреция эстрогенов определяется в пределах 18—20 мкг/сут.

При ежедневном определении в сыворотке крови эстрадиола у 10 женщин с двухфазным менструальным циклом установлено

(Mishell e. a., 1971), что у 5 из них максимальный уровень его был за один день до овуляции (максимального уровня ЛГ), а у 5 совпал с этим моментом. По данным Sommerville (1971), наиболее низкое содержание эстрадиола в плазме крови отмечается во время менструаций и в раннюю фолликулиновую фазу, затем наблюдается предовуляторный пик.

В течение менструального цикла эстрадиола выделяется в 2 раза меньше, чем эстрона, и отношение эстрона к эстрадиолу составляет 2 : 1. Наибольшей фракцией эстрогенов является эстриол, который, очевидно, представляет собой метаболит эстрона и эстрадиола, так как пик выделения эстриола наблюдается через 24 ч после пика выделения эстрона и эстрадиола. Данные об экскреции эстрогенов с мочой в течение нормального менструального цикла приведены на рис. 4.

При ежедневном определении экскреции эстрогенов в течение 45 менструальных циклов у 31 здоровой женщины Bell и Logaine (1965) обнаружили, что овуляция, сопровождающаяся наибольшим пиком выделения эстриола, возникает в середине менструального цикла ± 1 день только у 65% женщин. У остальных женщин при нормальном менструальном цикле овуляция появляется с отклонением на 4—6 дней от середины менструального цикла.

При определении эстрогенов в крови у женщин обнаружено, что концентрация эстриола и эстрадиола в течение нормального менструального цикла колеблется в пределах 0,01—0,03 мкг/100 мл плазмы с повышением концентрации эстрадиола в период овуляции до 0,1 мкг/100 мл плазмы (Svendson, Sorensen, 1964; Mishell, 1971) (см. рис. 4).

Аналогичные данные о повышении концентрации эстриола в плазме крови до 0,07 мкг/100 мл в середине менструального цикла были также получены другими авторами (Roy e. a., 1965) при определении трех классических эстрогенов в крови методом Рой (1962).

Прогестерон. Прогестерон является обязательным промежуточным звеном в биосинтезе эстрогенов и андрогенов в яичниках, надпочечниках, в плаценте. В яичниках прогестерон вырабатывается в гранулезных клетках; эти клетки способны к продукции прогестерона еще до их лютеинизации.

О концентрации прогестерона в крови в течение менструального цикла принято судить по экскреции его метаболита прегнандиола. При определении экскреции прегнандиола в первую фазу менструального цикла обнаружено, что его содержание в моче не превышает 1 мг/сут (Klorpperg, 1965).

Предполагают, что прегнандиол, определяемый в первую фазу менструального цикла, имеет надпочечниковое происхождение. Во вторую фазу менструального цикла, начиная с 16-го дня, экскреция прегнандиола колеблется от 2 до 5 мг/сут в результате выделения большого количества прогестерона желтым телом яичника. Экскреция прегнандиола начинает снижаться за несколько

дней до наступления менструации, и это снижение продолжается в течение первых 2—3 дней менструального кровотечения.

Данные об экскреции прегнандиола в течение нормального менструального цикла приведены на рис. 5 (см. стр. 12) (Klorper, 1957).

Определение прогестерона в крови у женщин в течение нормального менструального цикла показало, что в первую фазу его концентрация колеблется от 0 до 0,53 мкг/100 мл плазмы, а во вторую фазу концентрация прогестерона повышается до 0,6—2,1 мкг/100мл плазмы (Woollever, Goldfien, 1963; Michell e. a., 1971; Sommerville, 1971). Абсолютная величина суточной продукции прогестерона в первую фазу менструального цикла составляет около 10 мг, в его вторую фазу — 20—50 мг. Графически эти данные приведены на рис. 6 (см. стр. 13).

Прегнантриол. Многие авторы обнаружили цикличность в выделении прегнантриола в течение менструального цикла (Pickett, Sommerville, 1962; Loraine, Kell, 1967).

В первую фазу менструального цикла экскреция прегнантриола ниже 1 мг/сут, а в лютеиновую фазу экскреция его повышается почти до 2 мг/сут. При этом повышение экскреции прегнантриола начинается с середины менструального цикла и пик его экскреции предшествует пику выделения прегнандиола. Одни авторы считают, что прегнантриол во вторую фазу менструального цикла образуется из 17-гидроксипрогестерона, который секретруется желтым телом в яичнике (Fohterby, 1962), другие утверждают, что его предшественником может также быть 17- α -гидроксипрегненолон (Fukushima, 1963).

Тестостерон. В яичниках образуются андростендион, тестостерон и эпитестостерон. Местами образования этих андрогенов считаются интерстициальные клетки яичников, клетки ворот яичника, внутренняя покрышка фолликулов и rete ovarii. При определении тестостерона в моче установлено, что в первую фазу менструального цикла экскреция тестостерона низкая и колеблется от 5 до 10 мкг/сут, в период овуляции повышается до 20 мкг/сут, затем снова снижается и значительно повышается в позднюю лютеиновую фазу на 26—30-й день менструального цикла—до 30 мкг/сут, после чего снова становится низкой в период менструации. Подобная закономерность в выделении тестостерона в течение менструального цикла была установлена Apostolakis (1966).

Результаты комплексных исследований гонадотропинов, прегнандиола и эстрогенов по фракциям в моче у женщин в течение нормального менструального цикла графически приведены на рис. 10 (по Veil e. a., 1965).

Релаксин. В желтом теле и в сыворотке крови беременных женщин обнаружено вещество, которое вызывает размягчение лонного сочленения (так называемый релаксин). После инволюции желтого тела релаксин вырабатывается в плаценте. В на-

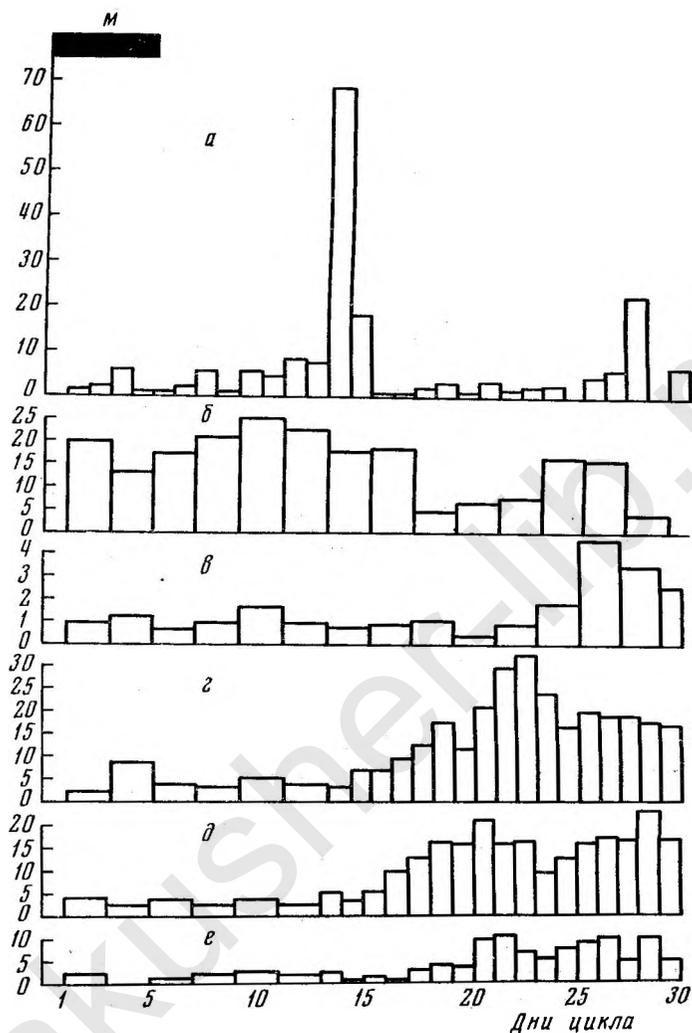


Рис. 10. Экскреция гормонов в течение нормального менструального цикла.
 а — ЛГ; б — ФСГ; в — прегнандиол; г — эстриол; д — эстрон; е — эстрадиол; м — менструация.

стоящее время получено четыре фракции релаксина, обладающие биологической активностью (Я. Д. Киршенблат, 1973). В начале беременности содержание релаксина в плазме крови сравнительно невелико, к концу беременности оно значительно возрастает и достигает особенно высокого уровня в начале родов, затем снова уменьшается. Релаксин вызывает размягчение шейки матки и рас-

ширение цервикального канала. Механизм действия релаксина состоит в дезинтеграции гликопротеинов. На маточную мускулатуру релаксин оказывает тормозящее влияние путем активации действия прогестерона (Botella-Llusia, 1973).

Биологическое действие половых стероидных гормонов

Главным источником образования эстрогенов является яичник. Кроме того, биосинтез эстрогенов происходит в надпочечниках и в плаценте. В яичнике синтезируется эстрадиол и эстрон; связанные с белком, возможно с бета-глобулином, они циркулируют в крови. Вопросы о скорости секреции эстрогенов и механизме использования их тканями находятся еще в стадии изучения. Точно не установлено также, как освобождается эстроген от состояния, связанного с белком, и роль тканевых энзимов.

Выяснено, что трансформация и превращение стероидных гормонов происходят частично в целой крови. Главным же органом, в котором осуществляется дальнейший метаболизм стероидных гормонов, является печень. В основном в ней происходят восстановительные реакции, но наблюдаются и процессы окислительного гидроксирования (например, образование эстриола из эстрадиола и эстрона). В печени имеются также высокоактивные сульфоксидазы и глюкуронкиназы, которые осуществляют конъюгирование стероидов с серной и глюкуроновой кислотами (Н. Т. Старкова, 1973).

Половые стероидные гормоны — эстрогены и гестагены, вырабатываемые в яичниках в течение менструального цикла, оказывают многостороннее влияние на организм женщины. В механизмах влияния половых гормонов основное место занимает воздействие непосредственно на эффекторные органы.

В развитии представлений о влиянии половых гормонов на женскую половую систему значительную роль сыграли исследования, посвященные изучению рецепции половых органов. В этих работах было установлено наличие интерорецепции матки, а также связь рецепторов половых органов с корой головного мозга.

Установлено также, что чувствительность рецепторов половых органов тесно связана с функциональным состоянием организма и, в частности, с фазами менструального цикла. В первую фазу менструального цикла наблюдаются наиболее интенсивные реакции с рецепторов шейки матки, в фазу желтого тела реакции, наоборот, слабее. Половые стероидные гормоны оказывают выраженное влияние на обменные процессы в организме. Половые гормоны путем воздействия на тканевые ферменты регулируют содержание в клеточном ядре нуклеиновых кислот, проницаемость клеточной и ядерной оболочек. В результате этого создаются условия для соприкосновения до того разобщенных между собой

ферментов и местного тканевого субстрата. Между химической структурой того или иного гормона и точкой приложения их действия существует определенная взаимосвязь.

Стероидные гормоны (эстрогены, прогестерон, андрогены кортикостероиды) влияют на обмен веществ не только в половых органах, но и в различных других системах. В нервной системе гормоны влияют непосредственно на нервные клетки. Под воздействием гормонов изменяется течение рефлекторных реакций, возникающих в различных системах организма.

Указанные выше гормоны принимают активное участие в осуществлении адаптационных реакций организма при различных физиологических процессах и вредных воздействиях. Механизм действия гормонов в значительной степени определяется и функциональным состоянием рецепторов в различные физиологические периоды жизни женщины, и функцией высших нервных центров.

Действие гормонов опосредуется через нервную систему; особое значение имеет симпатический отдел вегетативной нервной системы. Симпатические нервные волокна имеют в гладких мышечных волокнах матки α - и β -рецепторы. α -Рецепторы воспринимают симпатические сосудосуживающие импульсы, а также импульсы, сокращающие мышцы; они более чувствительны к эстрогенам. β -Рецепторы воспринимают сосудорасширяющие импульсы, а также импульсы, вызывающие расслабление мышц. β -Рецепторы более чувствительны к прогестерону. В связи с этим активность α - и β -рецепторов меняется в различные фазы менструального цикла, в процессе беременности и родов. Так, в фазу пролиферации эндометрия при относительном преобладании эстрогенов преобладает чувствительность α -рецепторов; в фазе секреции при преобладании прогестерона, доминирует активность β -рецепторов; то же происходит во время беременности, когда подавляются сокращения матки. Во время родов активизируются α -рецепторы, что способствует сокращению матки.

В последние годы делаются попытки искусственной активизации β -рецепторов в мышечных волокнах матки и подавления таким образом сокращений ее (например, при преждевременных родах).

Половые гормоны яичников не действуют изолированно, а вместе с другими гормонами (гипофиза, надпочечников и щитовидной железы) участвуют в регуляции жизненных функций. При изменении секреции одного гормона возникают цепные нейрогормональные реакции, приводящие к изменению гормональной активности других эндокринных желез. Особенно это относится к кортикостероидной функции надпочечников и щитовидной железы. Совместные реакции женских половых стероидных гормонов, в частности с андрогенными гормонами, выделяемыми в женском организме корой надпочечников, играют важную роль в обеспечении гармонического развития девочки-подростка.

Гармоническое физическое развитие по женскому типу с соответствующим развитием мускулатуры, специфическим отложением жира в области бедер, туловища, молочных желез наблюдается у девочек при низком уровне выделения с мочой 17-кетостероидов. В противоположность этому при повышенной экскреции 17-кетостероидов развитие происходит негармонично и нередко сопровождается теми или иными признаками вирильного синдрома.

В развитии оволосения по женскому типу на лобке важную роль играют эндогенные андрогенные гормоны. Это подтверждается наблюдениями над больными с синдромом Шихена. Исчезнувшее после развития заболевания оволосение не восстанавливалось при лечении эстрогенными гормонами. Между тем после введения андрогенов наблюдалось полное восстановление волосистости на лобке по женскому типу.

Для выяснения множественного действия гормонов на организм предложено несколько теорий. Хотя различные стероидные гормоны могут действовать по-разному, их удобно тем не менее рассматривать как класс веществ с близкими свойствами. Э. Хефтман (1972) следующим образом формулирует основные теории, предложенные для объяснения механизма действия гормонов: 1) они действуют на уровне транспорта веществ к тканям-мишеням; 2) гормоны взаимодействуют с белками, такими, как ферменты, лимитирующие скорость тех или иных процессов, регулируя тем самым физиологические функции этих белков; 3) гормоны контролируют передачу генетической информации, хранящейся в хромосомах. По мнению Э. Хефтмана, третья теория наиболее соответствует наблюдаемым фактам.

По данным В. Б. Розена с соавторами (1973), механизм влияния стероидных гормонов на рецепторы органов-мишеней связан с наличием специфических рецепторных белков в этих органах. Эти белки связывают стероидные гормоны, способствуя тем самым накоплению гормона в эффекторных системах, его транслокации из цитоплазмы в ядро и реализации гормональных эффектов.

Эстрогены. Специфической особенностью эстрогенных влияний в организме женщины является стимуляция пролиферативных процессов, улучшение кровоснабжения органов-эффекторов, стимуляция развития вторичных половых признаков.

1. **Влияние на половые органы.** Особенно отчетливо проявляется влияние эстрогенных гормонов на матку. Они оказывают прямое действие на мышечный слой, слизистую оболочку и сосуды матки, улучшают кровоснабжение матки, вызывают пролиферацию эндо- и миометрия, в период полового созревания способствуют увеличению размера матки, ее росту до размера, соответствующего возрасту детородного возраста. Прекращение эстрогенных влияний в старости приводит к уменьшению размера матки, истончению мышечного слоя и эндометрия.

Циклические колебания уровня эстрогенных гормонов в течение менструального цикла у женщины после периода полового созревания вызывают закономерные изменения в строении эндометрия — фазу пролиферации. Происходит пролиферация желез эндометрия, рост и уплотнение его стромы. Железы эндометрия приобретают удлинённую форму, увеличивается количество митозов, в клетках желез появляется щелочная фосфатаза, увеличивается содержание рибонуклеопротеидов, усиливается кровоснабжение эндометрия. Стимулируется рост и секреторная активность щечного эпителия. Слизистая оболочка матки подготавливается к переходу в секреторную фазу.

В клиническом эксперименте вызвать секреторные изменения в эндометрии с помощью гестагенов без предварительного эстрогенного воздействия не удаётся.

Эстрогены способствуют регенерации эндометрия после отторжения его во время менструации. В мышце матки повышается чувствительность к воздействию окситолических веществ, отмечается повышенное выделение ацетилхолина. В маточных трубах происходят аналогичные, но менее выраженные изменения — усиливается кровообращение, наблюдается пролиферация слизистой оболочки, усиливается мышечная активность. Во влагалище также улучшается кровоснабжение, стимулируется процесс ороговения многослойного плоского эпителия, а в слизистой оболочке влагалища откладывается гликоген, что способствует кислой реакции влагалищного содержимого. Реакция половых путей на действие эстрогенов невозможна в отсутствие фоллиевой кислоты.

Экспериментально (с введением радиоактивного эстриола кастрированным крысам) было установлено существование специфического места связывания эстрогенов — таким центром, как предполагают, является белок в хроматине клеточных ядер матки, влагалища, передней доли гипофиза. После инъекции эстрогенов отмечается усиление митотической активности, увеличение объёма эндоплазматической сети и повышение содержания белка и РНК в матке и влагалище. В то же время в матке возрастает активность щелочной фосфатазы, НАД; Н-оксидазы, РНК-полимеразы, лактатдегидрогеназы и β -глюкороксидазы. Можно предположить, что эстрогены стимулируют синтез хромосомной и рибосомной РНК и изменяют скорость и объём генетической трансляции, воздействуя на генетическую транскрипцию (Э. Хефтман, 1972).

В яичнике эстрогены стимулируют развитие гранулезных клеток.

2. Влияние на молочные железы. Эстрогенные гормоны способствуют росту молочных желез (в период полового созревания повышают их кровоснабжение), росту секреторного эпителия, преимущественно в молочных ходах.

3. Влияние на гипоталамо-гипофизарный отдел центральной нервной системы

м. Эстрогены в избыточном количестве тормозят фолликулярную активность яичника и непосредственно, и через гипоталамус — гипофиз. Уровень содержания эстрогенов в крови обеспечивает так называемый стероидный контроль высших регулирующих органов.

4. **Общее влияние.** Эстрогены оказывают влияние на нервную и сердечно-сосудистую системы, а также на обмен веществ. Они способствуют задержке в организме азота, натрия, жидкости, задержке в костях кальция и фосфора и тем самым образованию костного вещества. В период полового созревания постепенное нарастание эстрогенной насыщенности организма приводит к окостенению эпифизов трубчатых костей, в результате чего прекращается процесс роста. В то же время в старческом возрасте снижение эстрогенного уровня может иногда способствовать развитию остеопороза.

5. Под воздействием эстрогенов в эпителии мочевыделительной системы (уретра, мочевого пузыря, мочеточники) возникают специфические циклические изменения. В связи с этим динамическое исследование осадка мочи во время менструального цикла позволяет судить о функции яичников (см. главу II, с. 89).

К факторам, усиливающим действие эстрогенов, относятся фолиевая кислота, соответствующее кровоснабжение тканей и реактивность тканей-мишеней.

Гестагены. Гестагены, оказывая влияние на половые органы, стимулируют секреторное превращение эндометрия, в котором имеются пролиферативные изменения, и децидуальную реакцию стромы. После прекращения влияния гестагенов наступает десквамация эндометрия и начинается кровотечение.

Гестагены, так же как и эстрогены, способствуют гипертрофии мышечного слоя матки и увеличению амплитуды отдельных сокращений; число спонтанных маточных сокращений снижается, одновременно повышается тонус мускулатуры перешейка (при беременности — нижнего маточного сегмента) и шейки матки. Механизм тормозящего влияния гестагенов на миометрий не совсем ясен. Высказывается предположение, что это является результатом блокирования передачи нервных импульсов с одного мышечного волокна на другое вследствие изменения содержания в клетках электролитов; под влиянием прогестерона снижается внутриклеточная концентрация ионов калия, необходимая для сокращения мышцы матки (Csapo, 1963). Слизь в цервикальном канале теряет способность кристаллизоваться в виде «папоротника» под влиянием прогестерона. Под влиянием прогестерона поверхностные клетки влагалищного эпителия слущиваются и появляется большое количество клеток с завернутыми краями и зернистой протоплазмой. Количество ороговевающих клеток снижается до 18—20% и преобладают промежуточные клетки.

Сокращения маточных труб, так же как и мышцы матки, возникают реже, приобретают более интенсивный характер. В яич-

никах гестагены удлиняют выделение эстрогенов и тормозят овуляцию, возможно, путем подавления ЛГ. Вследствие специфического влияния на половые органы, главным образом на матку, гестагены называют «протекторами» беременности, так как они подготавливают эндометрий к имплантации оплодотворенного плодного яйца и делают матку нечувствительной к действию окситоческих веществ.

2. В молочных железах гестагены стимулируют пролиферацию эпителия в их ацинозной части.

3. Повышение уровня гестагенов в организме тормозит выделение ЛГ передней долей гипофиза, что способствует нарастанию активности ФСГ и регуляции менструального ритма.

4. Общее влияние гестагенов на организм заключается в выраженном воздействии на обменные процессы. Оказывая диуретическое влияние, они способствуют выделению натрия и жидкости из организма без выведения калия.

Наиболее характерной особенностью действия прогестерона является его термогенный эффект, заключающийся в том, что при увеличении уровня прогестерона в организме происходит повышение температуры тела. На этом основан тест двухфазного характера базальной температуры в течение менструального цикла, что принято объяснять прямым действием на гипоталамус. Термогенный эффект прогестерона доказывается также повышением температуры тела на $0,5-1^{\circ}\text{C}$ у кастрированных женщин после дачи им 80 мг прегненолона ежедневно (Israel, 1967).

Андрогены. Андрогены у женщин секретируются корой надпочечников и яичниками. В яичниках андрогены образуются в процессе стероидогенеза в незначительном количестве, главным источником образования андрогенов является сетчатая зона коры надпочечника.

Данные последних лет о повышении экскреции тестостерона во вторую фазу менструального цикла дают основание предположить, что тестостерон секретируется также и желтым телом.

Андрогены влияют на активность различных ферментов. Так, введение андрогенов повышает активность в семенных пузырьках и предстательной железе кастрированных животных дегидрогеназы янтарной кислоты и цитохромоксидазы. Ренотропная активность андрогенов также связана с увеличением активности аргиназы и уменьшением активности щелочной фосфатазы в почках. Андрогены способствуют задержке азота в организме, стимулируя синтез белка и снижая скорость катаболизма аминокислот, активно понижают выведение мочевины. Андрогены ускоряют рост костей и окостенение эпифизарных хрящей.

Биологическая роль андрогенов начинает проявляться тогда, когда они начинают вырабатываться в яичниках или в коре надпочечников. Печень не только связывает тестостерон с последующей экскрецией его почками и кишечником, но и переводит андростендион и дегидроэпиандростерон в тестостерон. Основными ме-

таболитами тестостерона являются андростерон и этиохоланолон, которые входят в состав 17-кетостероидов.

Известно, что андрогены обладают анаболическим действием и обуславливают рост волос на лобке, в подмышечных впадинах в период полового созревания. При избыточном выделении андрогенов, гормонов с диаметрально противоположным действием, чем эстрогены, вначале появляются признаки дефеминизации, а затем маскулинизация. Это выражается в атрофии молочных желез и внутренних половых органов, в изменении отложения подкожной жировой клетчатки, в результате чего контуры тела теряют характерную для них округлость, в появлении бесплодия, скудных менструаций или в их прекращении. Маскулинизация характеризуется появлением у женщин гирсутизма, acne vulgaris, огрубения голоса, гипертрофии клитора и других черт, типичных для мужчин. Степень выраженности маскулинизации прямо пропорциональна избыточному выделению андрогенов независимо от их яичникового или надпочечникового происхождения. В то же время необходимо отметить, что может быть и повышенная чувствительность тканей к андрогенам, что нередко можно наблюдать при конституционном гирсутизме (Israel, 1967).

Строение матки и циклические изменения в ней

Морфологическое строение матки и функциональные особенности ее взаимообусловлены. Они претерпевают ряд закономерных изменений в зависимости от возраста женщины, ее общего состояния, функциональных изменений в яичниках (прежде всего гормонопоэза) и других желез внутренней секреции, условий жизни женщины (внешних и внутренних факторов).

Эндометрий состоит из двух слоев — базального и функционального. Базальный слой слизистой оболочки прилегает к мышечному слою и состоит из желез и стромы. Толщина этого слоя 1—1,5 мм. В базальном слое расположены самые нижние отделы дно желез эндометрия. Железистый эпителий невысокий, цилиндрический, с овальными ядрами. Строма густая, состоит из вытянутых клеточных элементов с темными ядрами; в строме густая сеть аргирофильных волокон. Базальный слой не отторгается во время менструаций; из него происходит эпителизация и регенерация функционального слоя после менструаций, абортов, родов. Этот слой в отличие от функционального подвергается лишь незначительным циклическим изменениям.

Функциональный слой в период своего полного развития значительно толще базального и достигает 4—8 мм. Железы функционального слоя являются продолжением желез базального слоя; они трубчатого строения, не ветвятся.

Слизистая оболочка перешейка по чисто морфологическому строению сходна с эндометрием, однако в ней не различают фун-

кционального и базального слоев. Хотя в слизистой оболочке шейки матки и не происходит разделения на функциональный и базальный слой, однако рентгенологически четко определяются циклические изменения шеечного канала. Так, рядом авторов (А. Л. Каплан, М. М. Абрамова, М. В. Гудкова, Г. М. Воронцова, 1963) путем истмикоцервикографии установлено, что в первой фазе перешеек расширен и укорочен, во второй — сужен и удлиннен или не выражен. При нарушениях менструального цикла подобных закономерных изменений не отмечается.

Во время менструаций не происходит десквамации слизистой оболочки канала шейки матки, а лишь поверхностного ее эпителия. Железы слизистой оболочки шейки матки ветвящиеся, открываются в ее канал. Железистый эпителий высокий, цилиндрический; ядра располагаются у основания. Железы слизистой оболочки шейки матки продуцируют слизистый секрет, который образует так называемую слизистую пробку. Вязкость шеечной слизи изменяется в течение менструального цикла; она наиболее низкая к моменту овуляции, что может быть использовано в качестве диагностического теста (Karni e. a., 1971; Billings, Brown, 1972), в качестве теста овуляции используется и так называемый феномен кристаллизации шеечной слизи (см. главу II, с. 90).

Строма слизистой оболочки шейки матки богата коллагеновыми волокнами. В развитии циклических изменений матки большое значение имеют особенности васкуляризации миометрия и эндометрия. Матка снабжается двумя симметричными сосудами — правой и левой маточными артериями, яичниковая артерия не участвует в кровоснабжении матки (О. К. Никончик, 1960). Каждая из маточных артерий питает соответствующую сторону матки и посредством поперечных анастомозов сообщается с артериальной системой противоположной стороны. Такой тип кровоснабжения матки обусловлен ее эмбриогенезом, развитием из двух симметричных мюллеровых протоков (*ductus paramesonephrici* — околощепочечных протоков).

В детородном возрасте от маточной артерии отходит 18—20 ветвей к телу матки. Эти резко извитые ветви в толще стенки ее образуют в среднем до 5—6 порядковых ветвей. Последние, широко анастомозируя между собой и с такими же ветвями противоположной стороны, образуют густое сосудистое сплетение в стенке тела матки. Перешеек и шейка матки по сравнению с ее телом меньше снабжены сосудами. Основные сосуды матки и ее порядковые ветви в детском возрасте прямые. В дальнейшем, в соответствии с функциональными изменениями, меняется и структура сосудов.

Так, после *menarche* появляется извилистость порядковых ветвей маточной артерии в области тела, дна и шейки матки. После беременности и родов становится извилистым и основной ствол маточной артерии (Н. Мампория, 1958; О. К. Никончик, 1960; Б. Н. Мошков, 1964).

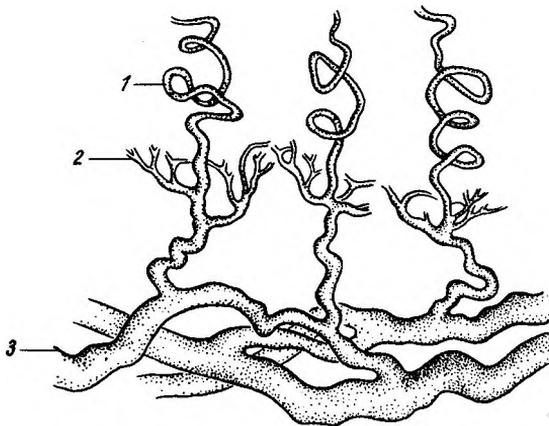


Рис. 11. Артерии эндо- и миометрия (схема по Оккелсу).

1 — спиральные артерии; 2 — базальные артерии; 3 — артерии миометрия.

Кровоснабжение базального и функционального слоев эндометрия осуществляется различными системами кровеносных сосудов. Из мышечного слоя в эндометрий направляются артериолы двоякого характера: более короткие базальные (в базальном слое) и длинные со стенкой, богатой эластическими волокнами, спирально извитые (спиральные) артериолы. Последние васкуляризируют функциональный слой эндометрия и разрастаются вместе с ним (рис. 11). Пролиферация эндометрия сопровождается повышением кровоснабжения ткани за счет образования дополнительных витков спиральных артериол. Спиральные артериолы заканчиваются капиллярами, особенно многочисленными в поверхностных слоях (в компактном слое) функционального слоя эндометрия. В период созревания фолликула число спиральных артериол увеличивается. В период расцвета желтого тела число этих артериол продолжает увеличиваться, они приобретают змеевидную форму. Число отводящих вен и их ширина в это время также значительно увеличиваются (рис. 12).

Внутриорганные вены матки характеризуются следующими особенностями: они имеют клапаны, а также многочисленные разнообразной формы слепые отростки, что значительно увеличивает емкость венозного русла (А. А. Сушко, 1956). Подобные выросты, отделенные узким перешейком от полости вены, являются первоначальной стадией образования новых сосудов (вен), а также депо крови. Общий объем сосудов эндометрия в фазу желтого тела увеличивается в 3 раза по сравнению с фазой пролиферации. В функциональном слое эндометрия определяются также артерио-венозные анастомозы. В слизистой оболочке матки девочки до периода полового созревания и у женщин после 55—60 лет в эндометрии

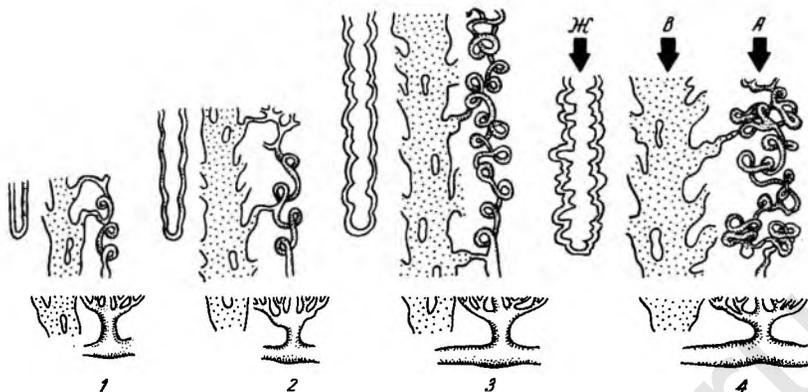


Рис. 12. Циклические изменения сосудов эндометрия во время менструального цикла.

1 — стадия ранней пролиферации; 2 — стадия поздней пролиферации; 3 — стадия ранней секреции; 4 — стадия поздней секреции; Ж — железы; В — венозные сосуды; А — артериолы.

имеются лимфатические капилляры, которые формируют сеть. В функциональном слое эндометрия у женщин детородного возраста лимфатические капилляры отсутствуют; они обнаруживаются как отдельные капилляры лишь на границе мышечного слоя и слизистой оболочки (А. В. Краев, Л. Е. Этинген, 1961).

Исчезновение лимфатических капилляров в функциональном слое слизистой оболочки матки в период половой зрелости женщины является важным моментом в защите организма и приспособляемости его к явлениям внешней среды. Если бы в функциональном слое была сеть лимфатических капилляров, то они разрывались бы во время менструаций и служили бы входными воротами инфекции.

Слизистая оболочка цервикального канала имеет три сосудистые сети: артериальную, капиллярную и венозную. Строение этой сети претерпевает изменение в связи с циклическими изменениями в яичниках и с возрастом женщины (Gillet e. a., 1973).

Сосудистая сеть слизистой оболочки влагалищной части шейки матки представляет собой многослойную капиллярную сеть.

В. Ф. Гробель (1972) обследовал 220 здоровых женщин с помощью методов реовагинографии и реовагинометрии (верхней трети влагалища) и динамического определения тестов диагностики функционального состояния яичников. Автор установил, что нормальный менструальный цикл характеризуется волнообразным изменением гемодинамических показателей внутренних половых органов. Наиболее низкое кровенаполнение, относительно малый пульсовый объем, повышенный тонус маточных сосудов и пониженная проницаемость клеточных мембран отмечаются в фазу пролиферации. В период овуляции повышается кровенаполнение внут-

ренных половых органов, а в середине лютеиновой фазы оно уменьшается; во время менструаций кровенаполнение внутренних половых органов снова увеличивается.

Циклические изменения сосудистой сети матки тесно связаны с гормональной функцией яичников, с циклическими изменениями эндометрия, регулируются нервной системой и являются одной из составных частей общего сосудистого ритма женского организма в течение менструального цикла.

Циклические изменения эндометрия

В настоящее время различают две фазы менструального цикла: 1) фазу пролиферации, 2) фазу секреции с последующим кровотечением (менструацией). Некоторые авторы (О. И. Топчиева, 1967; Witt, 1965) выделяют третью фазу менструального цикла — фазу кровотечения. Каждая из этих фаз в зависимости от гистологических особенностей эндометрия делится еще на стадии. Так, в фазе пролиферации различают: раннюю (3 дня), среднюю (3 дня) и позднюю стадию (4 дня).

Приводим морфологические особенности этих стадий в соответствии с описанием Е. Н. Петровой (1964) и О. И. Топчиевой (1967).

Первая фаза маточного цикла начинается после того, как заканчивается (к 3—4-му дню менструального цикла) десквамация эндометрия в фазе кровотечения (менструации). В ранней стадии пролиферации (5—7-й день) происходит эпителизация раневой поверхности слизистой оболочки матки за счет эпителия желез базального слоя (рис. 13 и 14). Железы эндометрия имеют вид прямых или несколько извилистых трубочек с прямым просветом, эпителий цилиндрический, ядра овальные, расположены на разном уровне, преимущественно у основания клеток, интенсивно окрашиваются. При обычном микроскопическом исследовании край эпителиальных клеток кажется ровным, четко очерченным. Однако при электронномикроскопическом исследовании оказывается, что в первой фазе менструального цикла апикальные края эпителиальных клеток неровные. От них в просвет железы эндометрия отходят тонкие длинные ворсинчатые отростки цитоплазмы («щеточная кайма»). Образование «каймы» связано с одновременным нарастанием в этих участках щелочной фосфатазы.

Строма эндометрия состоит из веретенообразных клеток с нежными отростками, соединенными друг с другом, определяются единичные митозы. Вокруг ядра цитоплазмы очень мало. Между клетками стромы расположена сеть из аргирофильных волокон. Спиральные артерии мало извиты.

В средней стадии (8—10-й день) фазы пролиферации поверхность слизистой оболочки матки выстлана высоким призматическим эпителием. Железы эндометрия слегка извитые, в ядрах эпителиаль-

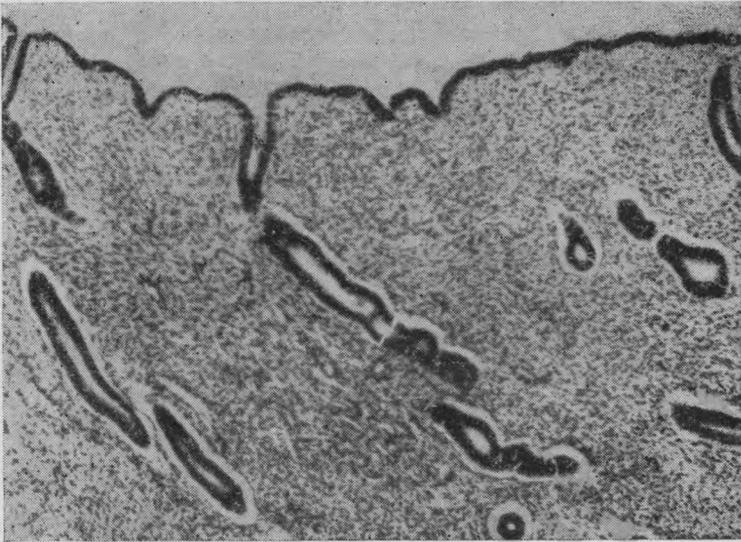


Рис. 13. Эндометрий в стадии ранней пролиферации (первая неделя менструального цикла).

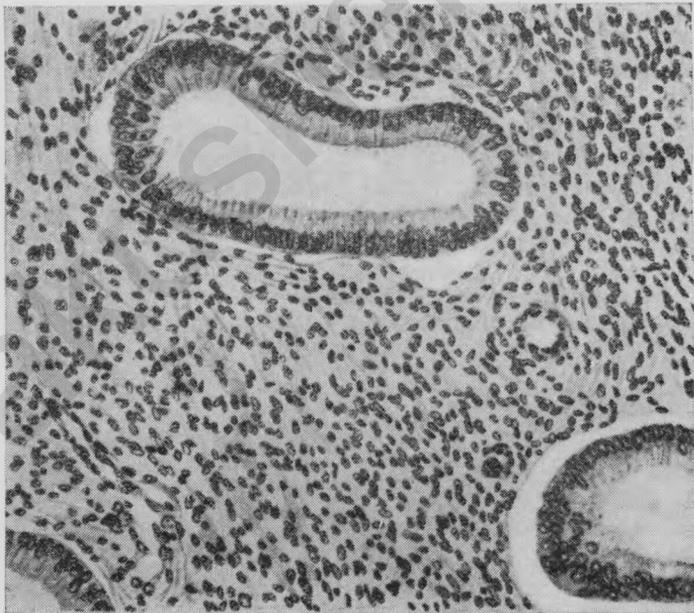


Рис. 14. Железистый эпителий в стадии пролиферации. Большое увеличение.

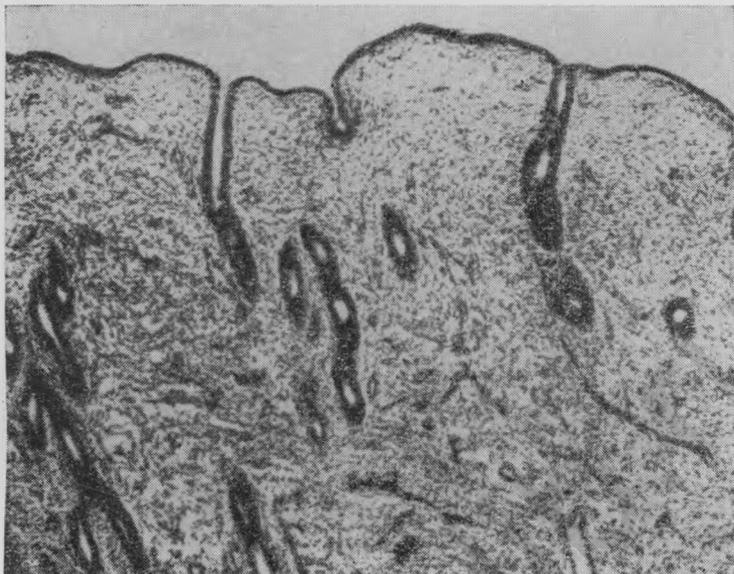


Рис. 15. Эндометрий в стадии поздней пролиферации (вторая неделя менструального цикла).

ных клеток имеются многочисленные митозы. В эпителии желез эндометрия с 8-го дня появляется и быстро нарастает в большом количестве щелочная фосфатаза. На апикальном крае некоторых эпителиальных клеток может обнаруживаться в виде каймы слизи (кислые мукоиды). При электронно—микроскопическом исследовании уже в этой стадии обнаруживается секреторная функция желез эндометрия, тогда как при обычной микроскопии морфологические проявления секреции определяются лишь на 15—18-й день менструального цикла. Строма в средней стадии пролиферации отечна, разрыхлена. Увеличивается количество митозов.

В поздней стадии пролиферации (11—14-й день) железы эндометрия приобретают извилистые очертания, иногда они штопорообразные, просвет их расширяется (рис. 15). Железистый эпителий продолжает пролиферировать. Активность щелочной фосфатазы в эпителии желез эндометрия достигает высокой степени. В конце фазы пролиферации в базальных отделах некоторых клеток железистого эпителия обнаруживаются мелкие вакуоли, содержащие гликоген. Количество митозов увеличивается как в клетках железистого эпителия, так и в строме слизистой оболочки. Строма сочная, ядра клеток становятся более крупными, округленными, окрашиваются менее интенсивно. Сеть артериальных волокон концентрируется в строме вокруг желез эндометрия и кровеносных со-

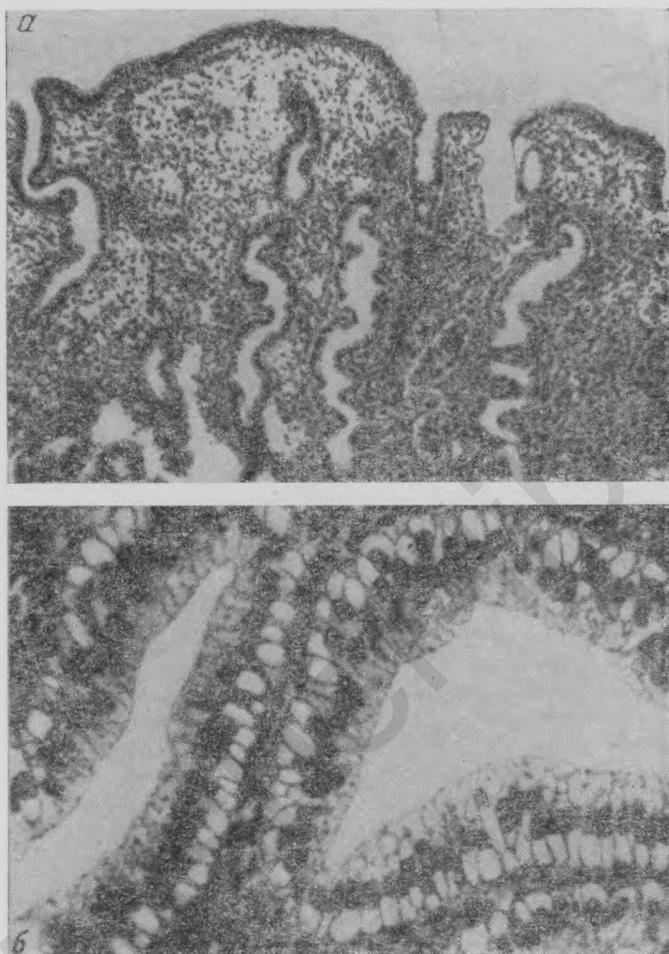


Рис. 16. Эндометрий в ранней стадии секреции.

a — на 17-й день менструального цикла. $\times 83$; *б* — субнуклеарная вакуолизация; $\times 526$.

судов. Спиральные артерии несколько более извиты, чем в предшествующих стадиях пролиферации. К концу фазы пролиферации толщина функционального слоя достигает 4—5 мм.

В фазе секреции эндометрия также различают три стадии: раннюю (15—18-й день), среднюю (19—23-й день) и позднюю (24—27-й день). Функциональный слой слизистой оболочки в этой фазе еще более разрыхлен. В ранней стадии просвет желез несколько расширен (рис. 16, *a, б*). В базальных отделах эпителиальных клеток желез эндометрия появляются крупные вакуоли, оттесняю-

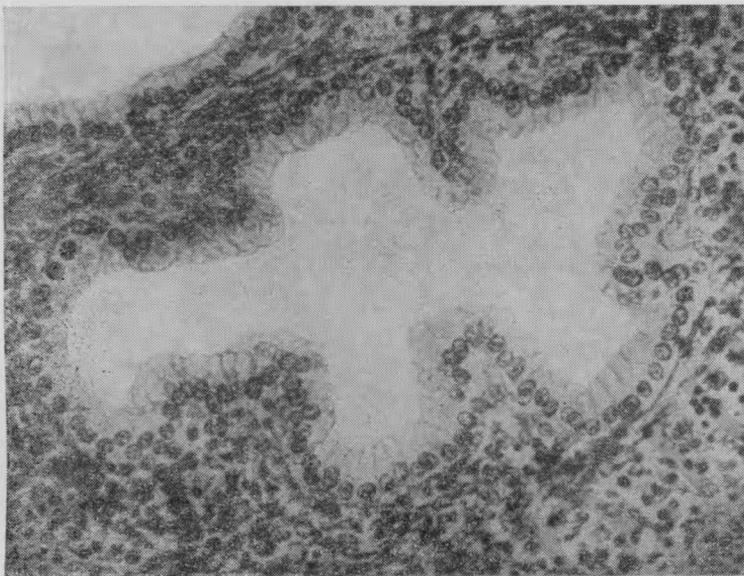


Рис. 17. Железистый эпителий в стадии секреции. Большое увеличение.

шие ядро в центральные отделы клеток (рис. 16, б). В вакуолях обнаруживается гликоген в виде пылевидной зернистости. На 18-й день менструального цикла просветы желез эндометрия еще более расширены, в них определяются следы секрета. К этому времени в некоторых эпителиальных клетках вакуоли продвигаются из базальной части мимо ядра в апикальную часть клеток. К концу ранней стадии секреции митозы в эпителии желез еще не выявляются. Спиральные артерии становятся еще более извилистыми, чем в поздней фазе пролиферации.

В средней стадии секреции (19—23-й день) функциональный слой слизистой оболочки матки четко разделяется на две зоны: спонгиозную (губчатую), граничащую с базальным слоем, и поверхностную, компактную. Толщина функционального слоя достигает 8—10 мм. Компактная зона составляет $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ всего функционального слоя, а спонгиозная — $\frac{3}{4}$ — $\frac{4}{5}$ этого слоя. В спонгиозной зоне много желез и небольшое количество стромы, в компактной, наоборот, их меньше, больше соединительнотканых клеток. Просветы желез расширены, железы имеют пилообразную форму. Эпителиальные клетки низкие, ядра расположены базально, большая часть клетки заполнена секретом, который отделяется в просвет железы (рис. 17). Секрет состоит из кислых мукоидов, гликопротеидов и гликогена. Наивысшая степень секреции обнаруживается на 20—21-й день менструального цикла. Щелоч-

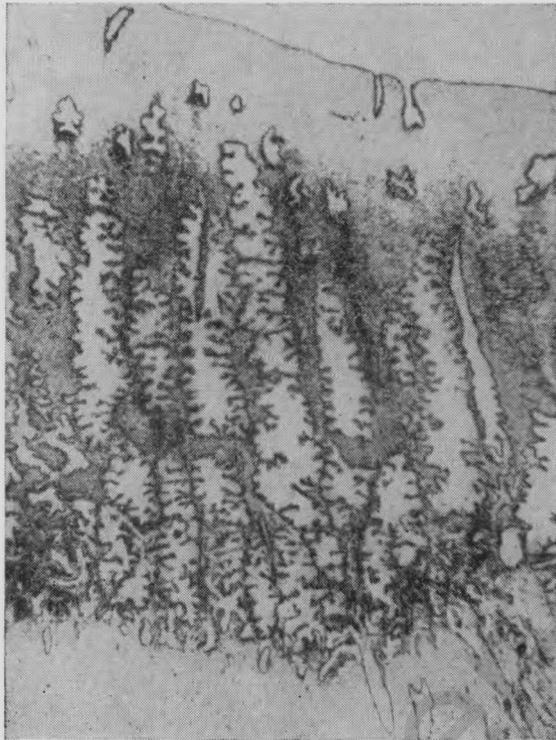


Рис. 18. Эндометрий в стадии секреции (4-я неделя менструального цикла).

ная фосфатаза в эти дни не определяется или обнаруживается лишь в единичных железах; нарастает содержание кислой фосфатазы. К 20-му дню менструального цикла в эндометрии наблюдается максимальное содержание протеинолитических и фибринолитических ферментов. В строме эндометрия на 21—22-й день менструального цикла возникает децидуоподобная реакция. Клетки компактной зоны становятся крупными, округлыми или полигональными; в их цитоплазме появляется гликоген. Спиральные артериолы резко извиты, образуют клубки, вены расширены.

Поздняя стадия фазы секреции (24—27-й день) характеризуется изменениями регрессивного характера: уменьшается сочность ткани, происходит сближение между собой желез эндометрия и спиральных артериол; железы приобретают еще более пилообразную форму (рис. 18). В просвете желез содержится секрет. Периваскулярная децидуальная реакция выражена еще более резко, чем в средней стадии. В строме компактного слоя возникает инфильтрация лейкоцитами. К концу поздней стадии фазы секреции (на 26—27-й день менструального цикла) вены в поверхностных слоях эндометрия расширены, переполнены кровью, в них образуются тромбы. Возникают очаговые кровоизлияния и в некоторых участках—отек ткани. Вслед за этим наступает крово-

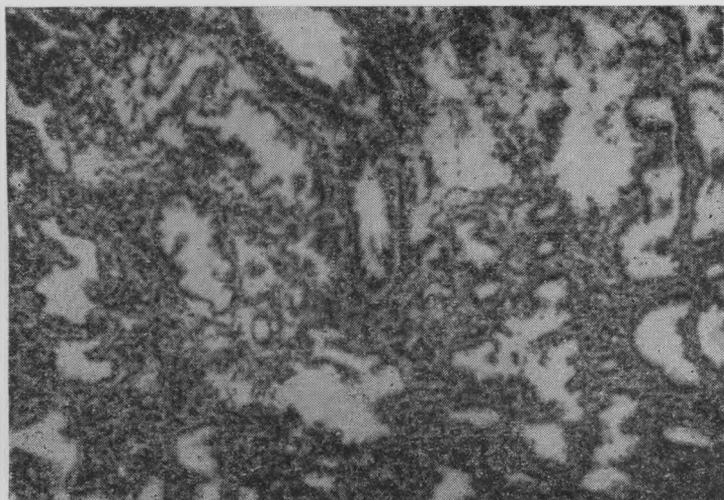


Рис. 19. Десквамация поверхностных участков ткани функционального слоя эндометрия (1-й день менструации); $\times 71$.

течение (менструация), происходит десквамация и затем регенерация функционального слоя эндометрия (рис. 19). Полная десквамация заканчивается обычно к 3-му дню менструации. После завершения десквамации слизистой оболочки матки начинается ее регенерация. Эпителизация происходит за счет уплотненных эпителиальных клеток базальных отделов желез. В более редких случаях эпителизация осуществляется за счет краев желез функционального слоя. Это наблюдается тогда, когда глубокие отделы функционального слоя не отторгаются, а подвергаются процессу обратного развития. В физиологических условиях полная эпителизация слизистой оболочки матки заканчивается к 4-му дню менструации. Возникновение маточного кровотечения при менструации обуславливается следующими причинами: 1) спадом содержания гормонов (эстрогенов и гестагенов), особенно значительным снижением уровня эстрогенов, 2) нарушением кровообращения, застоем кровообращения и сопутствующими деструктивными изменениями эндометрия, 3) сосудистыми изменениями: вначале расширением, а затем спазмом артерий, повышением проницаемости стенок сосудов, 4) лейкоцитарной инфильтрацией стромы компактного слоя, 5) образованием некрозов и очаговых гематом слизистой оболочки, 6) повышением содержания протеинолитических и фибринолитических ферментов эндометрия.

Большое значение в регуляции менструального цикла имеют особенности иннервации матки. Матка, как и другие органы малого таза, иннервируется тазовым сплетением. В формировании этого сплетения принимает участие как симпатическая, так и парасим-

патическая нервная система (преимущественно симпатическая). Тазовое сплетение состоит из ряда функциональных обособленных отделов, непосредственно иннервирующих органы половой системы. Отсюда названия этих отделов — маточное, пузырное, прямокишечное, влагалищное сплетения. От маточного сплетения отходят ветви непосредственно к боковой и передней поверхности тела и шейки матки. Густой нервной сетью окружена и маточная артерия. В толще стенки матки безмякотные и мякотные нервные волокна формируют два сплетения: одно — межмышечное и второе — в толще эндометрия. Тончайшие нервные волокна мышечного сплетения подходят к каждой мышечной клетке, образуя α - и β -рецепторы, а часть из них направляется в эндометрий. Скопления нервных элементов находятся в основном на границе миометрия и базального слоя эндометрия. В толще базального слоя найдены нервные пучки и отдельные нервные волокна, многократно делящиеся. В функциональном слое эндометрия женщины нервные элементы не выявлены.

В матке имеются четыре основные формы весьма чувствительных специализированных рецепторов: химио-, баро-, механо- и терморепцепторы. Как указывалось выше, циклические процессы, совершающиеся в организме женщины, тесно связаны с закономерными колебаниями уровня половых гормонов в гуморальной среде организма. Исследования В. М. Лотис (1960) показали, что сродство к половым гормонам в одинаковой степени свойственно и рецепторному аппарату матки. Очевидно, поэтому функциональная динамика рецепторов полового аппарата (в том числе и матки) чрезвычайно лабильна, периодичность ее синхронна с ритмическими изменениями в яичнике и матке. Эта зависимость обнаруживается наиболее четко при исследовании в различные фазы менструального цикла, а также у инфантильных и кастрированных животных. Как показали исследования отечественных авторов (В. М. Лотис, Н. Л. Гармашева, К. Х. Кекчеев, Ф. А. Сыроватко), рецепция матки находится в зависимости от состояния центральной нервной системы.

Все сказанное позволяет сделать вывод, что циклические процессы в матке регулируются сочетанными, взаимосвязанными влияниями гормональной (эндокринной) и нервной системы. Рецепторы матки являются начальным звеном ее рефлекторной дуги: импульсы, посылаемые рецепторами матки, достигают высших нервных центров. Существует, конечно, и обратная связь.

Строение влагалищной стенки и циклические изменения в ней

Стенка влагалища имеет толщину 3 мм и состоит из трех слоев: слизистой оболочки, мышечного слоя и плотной соединительнотканной оболочки (влагалищной фасции по А. В. Стар-

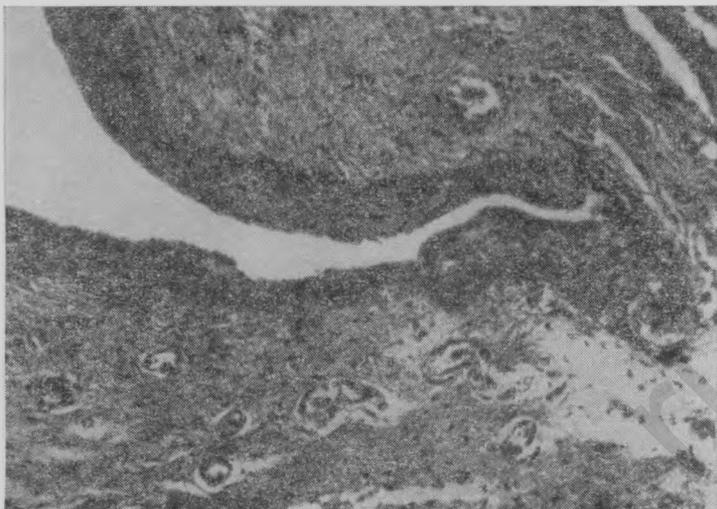


Рис. 20. Гистологическое строение влагалищной стенки на 1—2-й день менструального цикла (по И. Д. Аристу).

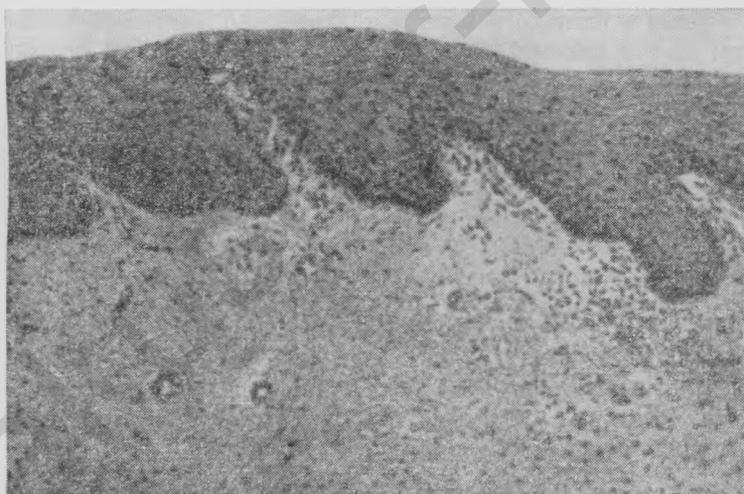


Рис. 21. Гистологическое строение влагалищной стенки на 4—5-й день менструального цикла (по И. Д. Аристу).

кову и К. Н. Жмакину), переходящей в соединительнотканые прослойки между влагалищем и соседними органами. Влагалищный эпителий состоит из трех слоев: поверхностного, или функционального, промежуточного и базального. Мышечный слой влагалищной стенки состоит из двух слоев гладкой мускулатуры:

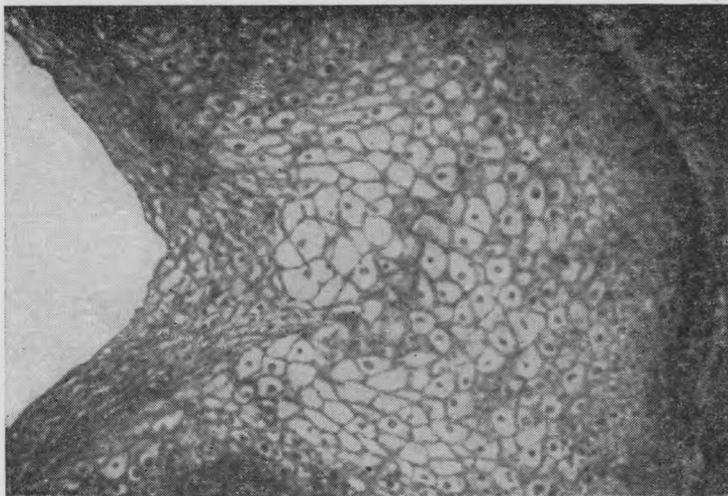


Рис. 22. Гистологическое строение влагалищной стенки на 15—16-й день менструального цикла (по И. Д. Аристу).

внутреннего кольцевого и наружного продольного. Влагалищная стенка, как и эндометрий, подвержена циклическим изменениям в течение менструального цикла.

В соответствии с исследованиями И. Д. Ариста (1967), воздействием гормонов яичников вызывает следующие изменения слизистой оболочки влагалищной стенки. В период созревания фолликула наблюдаются пролиферативные процессы: эпителий набухает, образуется функциональный пласт с промежуточной зоной уплотненных клеток. К моменту овуляции эпителий становится особенно ясно выраженным, сочным (рис. 20, 21, и 22). После овуляции на поверхности эпителиальных слоев возникают деструктивные процессы, происходит десквамация эпителия. Вместе с тем из базального слоя усиленно образуются клетки, что говорит о регенеративном процессе. В последние дни менструального цикла наблюдаются только деструктивные процессы (рис. 23 и 24).

Строма слизистой оболочки влагалища тоже изменяется в течение менструального цикла, она набухает в предменструальный период вследствие крове- и лимфонаполнения и «спадает» во время менструаций.

Циклические изменения во влагалище связаны как с гормональной, так и с нервной регуляцией. Влагалище иннервируется из маточного сплетения, включающего в себя как симпатические (из *plexus hypogastricus*), так и спинальные нервы (из II и III крестцовых нервов). В толще влагалищной стенки между продольными и циркулярными мышечными слоями Д. А. Синицын (1917, 1923) обнаружил нервные сплетения из мягкотных и без-

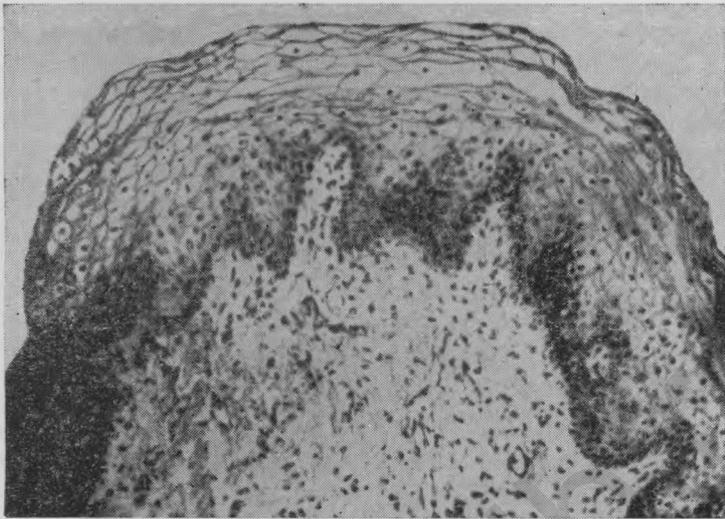


Рис. 23. Гистологическое строение влагалищной стенки на 23—24-й день менструального цикла (по И. Д. Аристу).

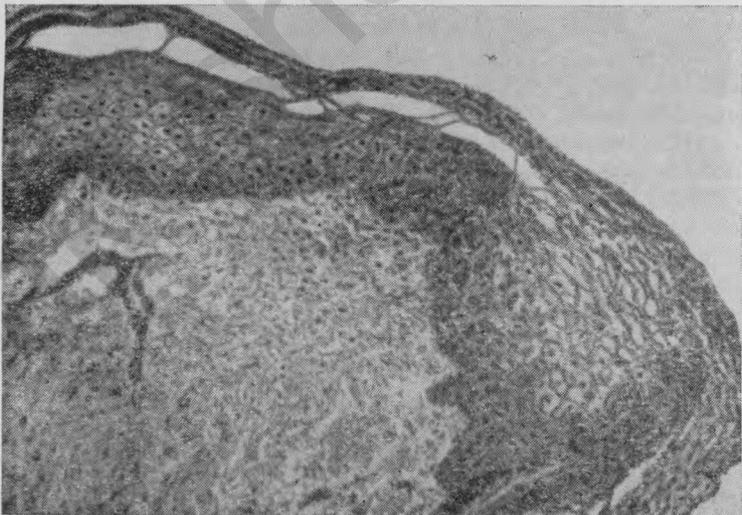


Рис. 24. Гистологическое строение влагалищной стенки на 27—28-й день менструального цикла (по И. Д. Аристу).

мякотных волокон. Безмякотные волокна, отходящие из этого сплетения, проникают в толщу мышечных пластов и образуют густые сплетения на поверхности мышечных пучков. Отсюда отходят ветви, снабжающие кольцевыми двигательными аппаратами мышечные клетки. В слизистой оболочке влагалища Д. А. Сяницын всюду находил нервные тельца (колбы Краузе) различных типов.

Строение и циклические изменения маточных труб

В маточных трубах различают три неравные части: маточную часть (*pars uterina*), перешеек (*isthmustubae uterinae*) и ампулу (*ampulla tubae uterinae*). Перешеек маточной трубы составляет $\frac{1}{3}$, а ампула $\frac{2}{3}$ свободной ее части. Заканчивается маточная труба воронкой (*infundibulum tubae uterinae*), края которой имеют от 10 до 15 бахромок, причем одна из них достигает яичника и называется яичниковой (*fimbria ovarica*). Длина маточной трубы у женщин детородного возраста в среднем составляет 12,5 см. Стенка маточной трубы состоит из трех слоев: брюшины (с подсерозной основой), мышечного слоя и слизистой оболочки. Мышечный слой состоит из трех слоев: наружного продольного, среднего циркулярного и внутреннего продольного; последний хорошо выражен лишь в маточной части трубы.

В ампулярном отделе складки слизистой оболочки высокие, с выраженной ветвистостью; в перешейке они ниже и лишены вторичных и третичных складок; в маточной части складки слизистой оболочки очень небольшие, а иногда — отсутствуют. Эти особенности строения слизистой оболочки в различных отделах маточных труб связаны с их функциональным значением. Фимбриям, по-видимому, свойственна функция захватывания яйцеклетки; значительная складчатость слизистой оболочки в ампулярном конце маточной трубы способствует оголению яйцеклетки и оплодотворению, а слизистая оболочка перешейка маточной трубы секреторирует вещества, необходимые для жизнедеятельности яйцеклетки.

Однослойный эпителий слизистой оболочки маточных труб состоит из четырех видов клеток: секреторных, мерцательных, базальных и так называемых штифтообразных (Н. И. Кондриков, 1969).

В маточных трубах, как и в других органах половой системы женщины детородного возраста, на протяжении менструального цикла происходят циклические функционально-морфологические изменения. Эти изменения направлены на создание оптимальных условий для оплодотворения и начальных этапов развития оплодотворенной яйцеклетки.

В первую половину менструального цикла поверхность эпителиального покрова ровная. Высота секреторных и мерцательных клеток в начале созревания фолликула не превышает 20 мк, к

моменту овуляции достигает 35 мк; базальных клеток в первую фазу менструального цикла немного, высота их составляет 8 мк, «штифтообразные клетки» отсутствуют. В фазу желтого тела поверхность эпителиального покрова неровная. Высота мерцательных клеток снижается до 18—20 мк, секреторные клетки приобретают бокаловидную или грушевидную форму. В этой фазе появляются «штифтообразные» клетки, которые представляют собой видоизмененные секреторные (после выделения секрета) и мерцательные клетки.

При изучении циклических изменений в маточных трубах можно определить лишь фазу менструального цикла, тогда как на основании изучения эндометрия можно судить и о дне маточного цикла. Секрет маточных труб состоит из муко- или глюкوپротейдов и содержит слювяую кислоту.

В первую фазу менструального цикла происходит увеличение активности щелочной фосфатазы в секреторных и мерцательных клетках, повышение РНК и белковых компонентов, во вторую фазу, наоборот, увеличивается активность кислой фосфатазы. Эти изменения могут быть результатом нарастания интенсивности метаболических процессов в первую фазу менструального цикла и деструктивных изменений в клетках эпителия маточных труб во вторую его фазу (Н. И. Кондриков, 1969).

В маточной части труб описанные биохимические изменения выражены слабее. Функциональные изменения маточных труб осуществляются вследствие наличия нейро-гуморальной регуляции. Основным источником иннервации маточных труб следует считать маточно-влагалищное сплетение, являющееся частью тазового сплетения (А. С. Слепых, 1960).

Общие изменения в организме женщины при нормальном менструальном цикле

Согласно современным представлениям, менструальный цикл рассматривается как сложный физиологический процесс, состоящий из циклических изменений многих систем женского организма.

Еще в глубокой древности пытливыи ум ученых привлекали изменения в женском организме, связанные с менструацией. В древнем Вавилоне считали, что существует связь менструации и «лунных приливов и отливов». Долгие годы господствовала доктрина Галена: «Луна контролирует месячные периоды у женщин», хотя Соранус Эфесский (98—138 гг. нашей эры) до Галена установил, что менструация у женщины приходит в определенное для нее время, не зависящее от убывания света луны (Graham, 1950).

Первые сообщения о циклических изменениях ряда показателей функции женского организма в течение менструального цикла появились еще в прошлом столетии и принадлежат русским уче-

ным Л. В. Репреву (1888), Д. О. Отту (1890) и С. С. Жихареву (1896).

Л. В. Репрев, измеряя аксиллярную и ректальную температуру у 8 девушек и 2 женщин с правильным менструальным циклом на протяжении 11—42 дней, обнаружил, что температура тела изменяется в зависимости от фаз менструального цикла. У обследованных женщин температура, снижаясь во время менструации, повышалась за несколько дней до появления следующей менструации. Кривые аксиллярной и ректальной температуры отличались одна от другой только высотой — колебания же температуры были почти одинаковыми. Пульс изменялся соответственно изменению температурной кривой.

На основании своих исследований Л. В. Репрев сделал вывод, что менструальный цикл является процессом, в который вовлечена не только половая система, но и весь организм женщины.

Обнаружение функциональных сдвигов в женском организме на протяжении менструального цикла дало возможность Д. О. Отту в 1890 г. сформулировать «закон волнообразной периодичности физиологических отправлениях женского организма».

В параллельных исследованиях Д. О. Отт (1890) и С. С. Жихарев (1896) изучали колебания артериального давления, температуры, пульса, кожной температуры, мышечной силы, колено-сухожильного рефлекса и изменения жизненной емкости легких. В результате исследований были выявлены закономерные колебания напряженности обследованных физиологических параметров в соответствии с фазами менструального цикла. Так называемая менструальная волна начинается примерно в середине менструального цикла и, постепенно нарастая, достигает максимума перед наступлением менструации. Сразу после наступления менструации происходит падение напряженности жизненных функций.

Ритмические колебания жизненных функций были выявлены лишь у женщин в период половой зрелости и не были обнаружены у девочек. Это дало возможность С. С. Жихареву высказать предположение о связи волнообразных колебаний в напряженности различных функций женского организма с ритмической деятельностью половой системы.

Открытие волнообразных изменений в женском организме в зависимости от менструального цикла положило начало большому количеству исследований, касающихся состояния различных функциональных систем организма женщины на протяжении менструального цикла. Было установлено, что, кроме строгой периодичности изменений в половой системе, имеются функциональные сдвиги и в других системах организма.

Особенно отчетливо эти изменения выражены со стороны нервной и сосудистой системы. Уже в начале XX века клиницисты обращали внимание на изменение психического состояния в определенные фазы менструального цикла у совершенно здоровых женщин. Так, Э. И. Ланда (1908) писал: «В общежитии известно,

что у некоторых женщин незадолго до регул и во время их течения наступает ряд изменений в их настроении и психике: они становятся капризными, придирчивыми, ссорятся по каждому пустяку, чрезвычайно подозрительны и обидчивы; многих добрых, снисходительных и обходительных девушек и женщин прямо трудно бывает узнать — до того меняется в это время их характер».

Н. В. Войцеховский (1909) изучал вопрос о влиянии менструации на нервно-психическую сферу женщин. Обследуя 6 женщин с нормальными менструациями в течение трех последовательных менструальных циклов, автор нашел у некоторых из них перемену настроения, психическую вялость, подавленное и безразличное настроение или, наоборот, состояние нервной и психической раздражительности. Н. В. Войцеховский пришел к выводу, что менструация оказывает на психическую деятельность несомненное влияние, что обуславливается «изменением характера внутренних раздражений, получаемых мозговой корой, возникающих на почве периодических колебаний обмена и жизнедеятельности всего организма».

В последующие годы также описывались различные клинические наблюдения о связи менструального цикла и психического состояния женщины и даже появились указания на то, что несчастные случаи у женщин значительно чаще возникают в течение последних дней перед началом менструации или в первые ее дни. Поэтому вполне понятен тот интерес, который многие исследователи проявили к изучению состояния высших отделов центральной нервной системы на протяжении менструального цикла.

Использование методов условных рефлексов дало противоречивые результаты. Так, А. И. Шванг (1954), А. К. Пшоник и Р. А. Фельбербаум (1957) отмечали закономерные волнообразные колебания сосудистых и дыхательных условных рефлексов на протяжении менструального цикла с преобладанием тормозного процесса в дни менструации.

Изучая порог возбудимости слухового, кожного и мышечного анализаторов и применяя электроэнцефалографические методы исследования, Ю. М. Блошанский (1952, 1960), Е. В. Новикова (1958), Н. П. Захарова (1965) обнаружили, что все изменения в центральной нервной системе в течение менструального цикла носят однотипный характер. Различные показатели нервной деятельности находятся на одном и том же уровне в течение первой и второй фаз менструального цикла, но во время менструации, а у некоторых женщин непосредственно перед ней отмечаются физиологические сдвиги с некоторым преобладанием тормозного процесса.

В. И. Алипов (1953), М. Д. Моисеенко (1960), Pierson, Loskart (1963) не выявили отчетливых колебаний состояния высшей нервной деятельности в разные фазы менструального цикла.

В. И. Алипов, изучая в динамике безусловно- и условнорефлекторные реакции, а также моторные и гальванические реак-

ции на электроэнцефалограммах и не обнаружив заметных закономерностей на протяжении менструального цикла, пришел к заключению, что можно говорить только о тенденции к некоторым изменениям в центральной нервной системе. Характер этих изменений, по мнению В. И. Алипова (1953), больше зависит от психогенных влияний, чем от так называемых «критических» фаз менструального цикла, какими считаются предменструальная и менструальная фазы. Отсутствие видимых изменений автор объясняет наличием огромных компенсаторных возможностей высших отделов центральной нервной системы, коррелирующей взаимоотношения организма с внешней и внутренней средой.

М. Д. Моисеенко (1960) также считает, что циклические изменения не вызывают заметных колебаний в состоянии высшей нервной деятельности вследствие большой реактивности клеток коры головного мозга. Однако автор отмечает, что возбудимость корковых клеток претерпевает изменения — величина силы двигательных реакций наименьшая в менструальную фазу и наибольшая в фолликулиновую фазу.

Е. В. Новикова (1958), изучая реактивность нервной системы на протяжении менструального цикла, установила, что степень выраженности реакций центральной нервной системы на изменения гормонального уровня зависит от особенностей высшей нервной деятельности. У женщин с неустойчивой нервной системой заметно выражены циклические изменения высшей нервной деятельности, в то время как у женщин сильного, спокойного и возбудимого типов не наблюдалось заметных отклонений реактивности нервной системы.

Циклические колебания вегетативной нервной системы, согласно большинству исследований, находятся также в пределах физиологических границ с преобладанием в фолликулиновую фазу тонуса парасимпатической, а в фазу желтого тела симпатической нервной системы (Е. М. Вихляева, 1966).

При исследовании некоторых показателей деятельности вегетативной нервной системы также получены противоречивые данные. Одни находили повышение температуры тела в лютеиновой фазе, а другие не отмечали никакой закономерности в температурной реакции на протяжении нормального менструального цикла.

Изучая показатели «плечевого» и «височного» артериального давления, Н. П. Захарова (1965) обнаружила тенденцию к снижению артериального давления в фазе желтого тела и отсутствие колебания его в первую фазу менструального цикла, тогда как другие отметили тенденцию к повышению артериального давления в предменструальную фазу, а В. Б. Левинсон (1966) не нашел изменений артериального давления по фазам менструального цикла. Незначительные колебания артериального давления статистически недостоверны.

Частота дыхательных движений на протяжении менструального цикла не меняется, а напряженность углекислоты в артериях

и альвеолах меньше всего накануне менструации, затем в первую фазу менструального цикла повышается и во вторую его фазу снижается. Усиление общей и альвеолярной вентиляции, сопровождающейся снижением углекислоты, связано с влиянием прогестерона.

Особенно много исследований посвящено изучению особенностей сосудистой системы в различные фазы менструального цикла. Большинство исследователей находили отчетливые волнообразные колебания в сосудистой системе, что выражалось не только в строгой периодичности сосудистого ритма матки, но и в сосудистом ритме всего организма (Н. П. Захарова, 1965).

В фазу роста и созревания фолликула капилляры несколько сужены, тонус сосудов повышен, ток крови в них быстрый, зернистый, фон при капилляроскопии светло-розовый, осциллографический индекс снижен, капиллярная устойчивость повышена. Безусловные сосудистые рефлекторные реакции в ответ на холодное раздражение интенсивны и продолжительны.

В фазу желтого тела капилляры несколько расширены, тонус сосудов понижен, венозные и артериальные колена их хорошо различимы, венозная часть шире. Осциллографический индекс увеличен, устойчивость капилляров остается повышенной. Ток крови то усиливается, то замедляется. Безусловные сосудистые рефлексы короче и слабее.

Непосредственно перед менструацией капилляры находятся в спастическом состоянии. Фон при капилляроскопии мутный, капиллярная сеть выражена неясно, ток крови проследить не удается. Тонус артериол повышен, осциллографический индекс возрастает.

Сосудистые рефлекторные реакции хаотические и иногда носят извращенный характер. Сужение артериол продолжается в течение 48 ч после начала менструации, капилляры же расширяются в первые часы менструации.

Во время менструации обнаруживаются наибольшие изменения тонуса и проницаемости сосудов мелкого калибра. Капилляры расширены, ток в них ускорен. Тонус сосудов понижен. Сосудистые безусловные рефлекторные реакции при применении холодного раздражителя иногда отсутствуют или же мало интенсивны и хаотичны. Отмечается также извращение сосудистых реакций на холод. Изменяется и ломкость капилляров. При проведении баночной пробы легко образуются петехии. Это связывают с повышением ломкости капилляров вследствие падения уровня гормонов и с повышением активности гиалуронидазы.

Волнообразные изменения в «сосудистом ритме» организма, признаваемые большинством авторов, синхронны с циклическими изменениями основных корковых процессов в центральной нервной системе на протяжении менструального цикла.

Распространение тормозного процесса в коре головного мозга во время менструации «растормаживает» подкорковый вазомотор-

ный центр, что вызывает сосудорасширяющий эффект в сосудистой системе организма.

В то же время некоторые исследователи (В. Б. Левинсон, 1966) не находили циклических изменений в сосудах. Отсутствие колебаний сосудистого тонуса на протяжении менструального цикла В. Б. Левинсон склонен объяснить регулирующей функцией высших вазомоторных центров, способных обеспечить у здоровой женщины постоянство гемодинамики.

Морфологический состав крови и биохимические особенности ее также, по мнению большинства авторов, претерпевают изменения в течение менструального цикла.

Е. М. Вихляева (1966) находила небольшое повышение уровня гемоглобина и числа эритроцитов перед менструацией и возвращение этих показателей к исходным величинам в первой половине менструального цикла; моноциты имели тенденцию к повышению перед менструацией, число эозинофилов и нейтрофилов не менялось, число лимфоцитов при планиметрических изменениях уменьшалось в лютеиновую фазу.

По данным С. И. Рябова (1971), количество эритроцитов наиболее высокое в первый день менструации, снижается ко времени овуляции, а затем имеет снова тенденцию к повышению; уровень гемоглобина наиболее высокий в первый день менструального цикла, а наиболее низкий к 24-му дню его. Число лейкоцитов довольно резко колеблется в течение менструального цикла, оно снижается на 7-й, 14-й и 21-й день его; разница в содержании лейкоцитов достигает в некоторые дни 2500. У ряда женщин С. И. Рябов отмечал тенденцию к снижению уровня ретикулоцитов, а иногда и уровня железа сыворотки в сроки, соответствующие овуляции. СОЭ по фазам менструального цикла не меняется. Содержание в сыворотке крови меди, брома, мышьяка к началу менструации увеличивается, а содержание железа в 1—2-й день менструации снижается.

Содержание белка крови в середине менструального цикла и во время менструаций уменьшается. По фракциям также имеются изменения: кривая альбумина и гамма-глобулина поднимается в середине менструального цикла, гамма-2-глобулин и бета-глобулин снижаются и постепенно возвращаются к норме во второй его половине.

Из желез внутренней секреции наиболее изучены особенности функции щитовидной железы и коры надпочечников в различные фазы менструального цикла. При изучении щитовидной железы были обнаружены следующие изменения: в первую фазу менструального цикла функция щитовидной железы по данным основного обмена и белковосвязанного йода не меняется, перед овуляцией отмечается небольшое снижение; в фазу желтого тела—повышение функции.

Однако при динамическом изучении белковосвязанного йода и поглощения щитовидной железой I^{131} , не было обнаружено раз-

ницы в функции щитовидной железы в первой и второй фазах менструального цикла.

При изучении кортикостероидной и андрогенной функции коры надпочечников не было выявлено связи как между секрецией 17-кетостероидов и 11-оксикортикостероидов и фазами менструального цикла, так и в выделении альдостерона, а также зависимости выделения адреналина и норадреналина в моче от фаз менструального цикла.

Только Reich (1962), изучая выделение альдостерона, обнаружил наименьшую его экскрецию в первой фазе менструального цикла и наивысший подъем во второй его половине с падением непосредственно перед менструацией.

При изучении глюкокортикоидной функции коры надпочечников автор выявил закономерные колебания по фазам менструального цикла. При исследовании содержания в плазме крови свободных 17-оксикортикостероидов микрометодом параллельно с подсчетом числа эозинофилов в периферической крови обнаружено изменение уровня глюкокортикоидов в момент овуляции и менструации (Л. Я. Давыдов, 1966).

Во время овуляции пик экскреции 17-оксикортикостероидов держится 24 ч, а при совпадении пика экскреции 17-оксикортикостероидов с повышением базальной температуры высокий уровень 17-оксикортикостероидов держится в течение 72 ч до повышения температуры и в течение 48 ч после ее повышения, что совпадает с наиболее низким содержанием эозинофилов в периферической крови. Перед менструацией уровень 17-оксикортикостероидов в плазме крови и экскреция их с мочой повышаются приблизительно на 20%.

С. Х. Хакимова Л. И. Киреева и Х. Х. Каримов (1970) обследовали в течение менструального цикла 5 здоровых нормально менструирующих женщин в возрасте 28—34 лет. Однако авторы в отличие от Л. Я. Давыдова не наблюдали каких-либо определенных закономерностей в экскреции с мочой в течение менструального цикла 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов.

Данные работ, посвященных изучению водно-солевого обмена, противоречивы. Так, одни авторы при изучении массы тела на протяжении менструального цикла, по данным Е. М. Вихляевой (1966), обнаружили колебания в пределах 0,5—2 кг и три периода нарастания массы тела — между 3—6-м, 13—15-м и 24—26-м днем менструального цикла. Между этими днями отмечается снижение массы, особенно выраженное между 17-м и 16-м днем, в последние дни менструального цикла и в первые дни менструации. В то же время ряд авторов не обнаружили значительных колебаний массы в зависимости от фаз менструального цикла.

Диурез, как правило, в первой фазе менструального цикла положительный, во второй его фазе отрицательный. В противоположность этому ряд исследователей находили обратную зависимость. Так, Л. В. Алексеева (1961), изучая диурез на 18 обезьянах (самки гамадрилов), обнаружила, что суточный диурез дер-

жится на более низком уровне в первой фазе менструального цикла, повышается в дни овуляции и остается более высоким в течение всей второй фазы менструального цикла. Эти изменения, по мнению автора, настолько закономерны, что колебания диуреза можно считать достаточным критерием двухфазности менструального цикла. Согласуются со сказанным выше и данные других авторов о повышении массы тела у женщин в первую фазу менструального цикла и уменьшении его во вторую его фазу.

Авторы, наблюдавшие снижение диуреза в первую и повышение его во вторую фазу менструального цикла, связывают колебание диуреза с преобладанием влияния эстрогенов и прогестерона в соответствующие фазы менструального цикла. Как известно, эстрогены понижают диурез, а прогестерон обладает диуретическим действием.

В отношении солевого обмена литературные данные также противоречивы. Одни авторы находили повышение калия к овуляции и снижение калия и кальция во второй половине менструального цикла, другие не обнаруживали закономерных колебаний в содержании калия, кальция, натрия и хлоридов в зависимости от фаз менструального цикла.

Содержание холестерина в фазах менструального цикла уменьшается; и также уменьшается соотношение холестерина к фосфолипидам перед овуляцией. Изучение содержания в крови витамина А и С на протяжении менструального цикла позволило сделать заключение, что снижение концентрации витамина А наступает во время менструации и повышение между 7—11-м и 14—25 днем менструального цикла. Содержание витамина С уменьшается во время овуляции (Е. М. Вихляева, 1966), особенно во второй фазе менструального цикла, что связывают с функцией желтого тела и подтверждение видят в отсутствии подобных изменений при ановуляции.

Компоненты свертывающей системы крови претерпевают также циклические изменения в пределах физиологических границ и не связаны с фазой менструального цикла, продолжительностью менструации и величиной кровопотери. Однако в момент менструации при двухфазном менструальном цикле отмечается некоторое понижение протромбинового индекса и повышение фибринолитической активности, тогда как в межменструальном периоде последняя составляет 11—13% (А. И. Примак, 1964). Число тромбоцитов во время менструации снижается в среднем на 1,1%, достигает пика в середине менструального цикла и снижается в лютеиновой фазе. Суммарные кривые фибриногена, профибриногена и антифибринолизина больше всего меняются в середине менструального цикла, а второй пик наблюдается в середине лютеиновой фазы.

Таким образом, большинство исследователей, занимающихся изучением состояния многих систем и функций организма женщины на протяжении нормального менструального цикла, при-

знают циклические изменения всех основных функций организма в пределах физиологических колебаний.

Учение о циклических (различных по времени, длительности, размеру) колебаниях жизненных процессов в человеческом и особенно в женском организме в последние годы оформилось в специальную науку — хронобиологию (Reinberg, 1972).

Анализ литературных данных позволяет считать, что степень «заинтересованности» в физиологических циклических колебаниях функций женского организма во время менструального цикла различна, и это, очевидно, лежит в компенсаторных возможностях каждой женщины.

У здоровой женщины менструальная функция, по-видимому, не отражается на ее самочувствии. Е. М. Вихляева (1966), В. Б. Левинсон (1968) считают, что у большинства практически здоровых женщин за несколько дней до менструации возникает ухудшение самочувствия, что выражается в эмоциональной напряженности, головной боли и некоторых других симптомах. В. Б. Левинсон, кроме того, утверждает, что «это состояние знакомо всем женщинам, не нарушает их работоспособности и не может рассматриваться как патологический процесс». Ю. М. Блошанский (1960), изучая биоэлектрическую активность головного мозга, у большинства женщин нашел во время менструации преобладание процесса торможения коры больших полушарий без распространения на нижележащие отделы головного мозга. У небольшого числа женщин перед и во время менструации было обнаружено преобладание процессов возбуждения в коре головного мозга с распространением на подкорковые структуры головного мозга.

Н. П. Захарова (1965), тщательно анализируя самочувствие женщин в связи с менструацией и сопоставляя его с сосудистыми реакциями и состоянием равновесия между основными нервными процессами в зависимости от фаз менструального цикла, отметила ряд особенностей. У большинства женщин (у 80%) самочувствие во все фазы менструального цикла оставалось хорошим и у них было сохранено равновесие между основными нервными процессами. У 20% здоровых женщин было выявлено нарушение равновесия между основными нервными процессами и асимметрия сосудистых реакций перед менструацией. Эти женщины перед менструацией жаловались на повышенную нервную возбудимость, расстройство сна, адинамию.

Таким образом, эти немногочисленные исследования позволяют все-таки сделать вывод, что изменение самочувствия во время менструального цикла наблюдается у женщин с более выраженными циклическими колебаниями основных жизненных функций организма, когда циклические колебания стоят на грани физиологии и патологии или уже представляют собой проявление патологии, известной под названием предменструального синдрома (см. главу VI).

Периоды жизни женщины

В жизни женщины можно выделить два существенно различных периода: пренатальный и постнатальный. Пренатальный период в свою очередь делится на эмбриональный и фетальный. В эмбриональном периоде первая закладка половых желез происходит на 6-й неделе внутриутробного развития. На внутренней поверхности первичной почки появляются четко ограниченные от ее тканей разрастания и утолщения зародышевого (целомического) эпителия. Эти первичные зачатки половых желез первоначально не дифференцированы, независимо от генетического определения пола. В дальнейшем, развиваясь и обособляясь, первичный зачаток половой железы дифференцируется и превращается в яичник или семенник. С конца 2-го месяца эмбрионального развития во всем яичнике возникают в очень большом количестве фолликулы. В дальнейшем центрально расположенные примордиальные фолликулы погибают и к 20—22-й неделе остаются только фолликулы, находящиеся в корковом слое дефинитивного яичника. Половая дифференцировка генитального тракта происходит спустя некоторое время после половой дифференцировки гонад матки, маточных труб, эпителия влагалища с конца 8-й недели эмбрионального периода и наружных половых органов с 15—16-й недели этого периода.

Большой интерес представляют эксперименты [на кроликах (Jost, 1946), на крысах (Wells, 1946, 1947), на мышах (Raynaud, Frilley, 1943, 1946, 1947)] с кастрацией внутриматочных зародышей на индифферентной стадии генитальных структур. Кастрация таких зародышей у млекопитающих неизменно приводит к состоянию, которое по существу характеризует женский тип: протоки средней почки *ductus mesonephrici* (вольфовы протоки) исчезают, околосреднепочечные протоки *ductus paramesonephrici* (мюллеровы протоки) сохраняются, хотя развиты несколько слабее, чем у нормальных самок. Приведенные эксперименты показали, что развитие женских половых структур у зародышей млекопитающих не нуждаются в наличии яичников. В то же время половые органы мужского типа могут развиваться только при наличии полового органа — семенника.

При развитии зародыша женского пола от канальцев средней почки — *mesonephros* (вольфово тело) остаются лишь рудиментарный придаток яичника (*epoophoron*) и околожичник (*paroophoron*). Из парных отделов околосреднепочечных протоков (*ductus paramesonephrici*, мюллеровых каналов) образуются маточные трубы, непарный отдел *ductus paramesonephricus* дает начало эпителию матки и влагалища. Индифферентная вначале закладка наружных половых частей с 4-го месяца внутриутробного развития дифференцируется в зависимости от пола.

В фетальном периоде жизни возникает и функциональная активность яичников. Так, Б. И. Железнов (1967) с сотрудниками,

используя метод первичной и вторичной флюоресценции, обнаружил наличие липидов в theca interna зреющих и атретических фолликулах яичников зародышей. Наличие липидов позволяет предположить, что синтез собственных стероидов может начаться в период внутриутробного развития.

Ю. А. Гуркин (1966) установил, что на 27-й неделе внутриутробного развития происходит усиление эндокринной активности яичников, связанное с дифференциацией фолликулярного аппарата. В дальнейшем эндокринная функция фетальных яичников продолжает нарастать, что обусловлено прогрессирующей активностью тека-клеток, интерстициальных и хилусных клеток и в меньшей степени гранулезы.

По данным Reyes с соавторами (цит. по О. М. Савченко, 1973), яичники человека до окончания формирования фолликулов (12—20 нед внутриутробного развития) не способны к продукции эстрогенов и андрогенов. В конце периода внутриутробного развития они, возможно, приобретают способность отвечать продукцией эстрогенов на усиление гонадотропной стимуляции.

По данным Ю. А. Гуркина, А. Ф. Куперта (1968), гистогенез эндометрия плода заканчивается в основном к 23—24-й неделе развития, после чего эндометрий вступает в фазу пролиферации (с 27—28-й недели), а затем в фазу секреции (с 33—34-й недели). Зачатки гипофиза, щитовидной железы, надпочечников образуются на 1—2-м месяце внутриутробного развития. В гипофизе синтез АКТГ начинается в первые месяцы внутриутробного развития, в щитовидной железе накопление йода отмечается с 4-го месяца внутриутробного развития; в надпочечниках гидрокортизон синтезируется с 24—26 нед и некоторую активность приобретают ферментные системы, необходимые для синтеза других гормонов.

Постнатальный период женщины

При изучении постнатального периода пользуются терминами «хронологический» (или «паспортный») и «морфологический» (или «анатомо-физиологический») возраст.

Термин «хронологический возраст» употребляют для определения возрастного интервала лишь в один год, без учета морфологических особенностей организма. Термин «морфологический» — «анатомо-физиологический возраст» определяет больший или меньший ряд лет жизни женщины, в течение которых происходят определенные биологические сдвиги, выражающиеся в изменении многих признаков: роста, степени развития вторичных половых признаков, развития и окостенения некоторых элементов скелета. Время начала, конца и продолжительность отдельных возрастных периодов в значительной степени зависит от факторов среды — биологических и социальных. В связи с этим границы отдельных возрастных периодов у женщин, живущих в различных условиях среды, не совпадают.

Постнатальный период жизни женщины в зависимости от анатомо-физиологических особенностей организма состоит из пяти периодов: период детства, период полового созревания (пубертатный), период половой зрелости (детородный, взрослый, активный жизненный период), климактерический период и старческий период. Границы между периодами жизни имеют, конечно, условный характер и меняются в зависимости от индивидуальных условий развития, биологических и социальных факторов.

Период детства

В гинекологии периодом детства девочки считают возраст от первого дня рождения до 8—9 лет, когда начинается следующий период полового созревания. В педиатрии и педагогике принято делить период детства на ряд этапов: новорожденности, грудного возраста, предшкольный (ясельный), младший и старший (полового созревания, подростковый) школьный возрасты.

Период детства характеризуется относительным покоем женской половой системы. Однако в начале периода новорожденности (в течение 10—15 дней) могут наблюдаться признаки так называемого полового, или гормонального, криза. Эти признаки следующие: набухание молочных желез, отек наружных половых органов, кровянистые выделения из влагалища, кольпоцитологические изменения. Уже во внутриутробном периоде у плода (как женского, так и мужского пола) под действием стероидных гормонов плаценты и материнского организма происходят развитие молочных желез, их протоков, гиперплазия клетчатки, окружающей выводные протоки. На 3—4-й день после рождения из протока молочной железы может выделяться секрет, напоминающий молоко; эта секреция продолжается в течение 3—5 дней. Молочные железы набухают, могут стать очень напряженными. В дальнейшем (через 7—10 дней) подобные изменения самопроизвольно регрессируют и не требуют терапевтического вмешательства.

Отек больших и малых половых губ (у мальчиков отек мошонки), также возникающий иногда в эти же дни, в последующие несколько дней самопроизвольно проходит.

Кровянистые выделения из влагалища, которые возникают на 5—6-й день после рождения, у 2,5—25% новорожденных девочек связаны с деструктивными изменениями эндометрия. Эти выделения не являются признаками истинной менструации. У новорожденных девочек наблюдаются также изменения кольпоцитологической картины: повышение кариопикнотического индекса с 30% в первый день после рождения до 50% на 3-й день, к 6-му дню этот индекс снижается до 18,6% (Piucowich, 1967).

Все перечисленные изменения у новорожденных девочек связывают с прекращением после рождения поступления эстрогенов из плаценты и организма матери. В соответствии с этим происходят и регрессивные изменения матки. Так, масса матки

у новорожденной девочки в среднем составляет 1,88 г, длина 35 мм, ко 2-му месяцу после рождения масса матки уменьшается до 1,36 г, а длина ее не превышает 25 мм; лишь к концу первого года масса матки снова возрастает до 1,85 г, к 10-летнему возрасту она составляет 2,35 г. После 11 лет (начало полового созревания) масса матки начинает значительно возрастать и в 11—15 лет достигает 6,85 г. С возрастом изменяются и соотношения между телом и шейкой матки. Так, у новорожденной девочки длина тела матки составляет 1 см, длина шейки матки — 2,5 см; к периоду полового созревания длина шейки матки составляет лишь $\frac{1}{3}$ общей ее длины. Толщина эндометрия в эти годы существенно не изменяется: у новорожденной она составляет 0,6 мм, до 10-летнего возраста — 0,4 мм. Длина влагалища у новорожденной девочки 25—35 мм, в возрасте 1—6 мес — 28 мм, в 10—12 лет — 50—60 мм.

Яичники новорожденной девочки имеют веретенообразную форму, длина их 10—16 мм, толщина 1,5—2,5 мм, ширина 2—3 мм. Масса яичника изменяется (Л. Е. Эттинген, 1967) следующим образом: с $0,5 \pm 0,1$ г в год до $2,1 \pm 0,1 - 0,2$ г в 10—11 лет. В детском возрасте продолжается рост фолликулов, но размер их не превышает 5 мм, атрезия фолликулов обычно происходит до достижения этого размера. Нервный аппарат яичников изменяется в соответствии с возрастом. Так, в период новорожденности и в детском возрасте в яичниках имеется меньше нервных стволиков, чем у взрослых; в то же время у девочек до 1 года и до периода полового созревания возрастает количество нервных стволов и нервных волокон. Рецепторы в это время имеют простое строение в виде кустиков (И. И. Семенова, 1961).

Вопрос о наличии у девочки периода длительного (с 5 до 10 лет) «гормонального покоя» (А. С. Завадова, А. П. Юровская, 1961; Peter, 1959) является весьма дискуссионным. Так, у девочек, уже в 3 года в моче определяются гонадотропины, количество которых с возрастом увеличивается (Schultz, 1954; Breant, 1959). По данным Г. М. Шарафутдинова (1948), по мере роста организма происходит укрупнение клеточных элементов передней доли гипофиза и активизации циклической гормональной деятельности. Число эозинофильных клеток в гипофизе женской особи несколько больше, а хромофобных меньше, чем у особей мужского пола. По данным А. И. Минкиной (1967, 1968), гонадотропная активность мочи у девочек младшего возраста (от 2 до 7 лет) низка. По К. М. Пичуровой (1970), эта активность низка и в возрасте 9 лет. Она обнаруживается менее чем у 50% обследованных автором детей. В этот период жизни не наблюдается возрастной динамики экскреции гонадотропинов.

До начала периода полового созревания фолликулы яичников не достигают своего окончательного развития и не происходит овуляции и образования желтого тела. В период детства отмечаются, кроме дифференциации первичных половых признаков, выраженные половые различия в психологическом и соматическом

состоянии девочек и мальчиков. Так, средняя масса девочки в возрасте 1 года 9,2 кг, мальчика — 9,7 кг, в возрасте 4 лет соответственно 15,5 и 16 кг, в возрасте 10 лет — 26,2 и 27 кг. Рост девочек в возрасте 1 года (в среднем) 74 см, мальчиков 75,3 см, в возрасте 4 лет соответственно 98,4 и 99,3 см, в возрасте 10 лет — 131,1 и 131,3 см. В период детства постепенно возникают половые особенности строения скелета и формы таза. У девочек отмечается неравномерный рост таза (Л. Я. Блуштейн, 1967, 1970): в первые 5 лет жизни преобладает рост поперечных размеров таза, в возрасте 5—8 лет — прямых. До 6 лет поперечный диаметр крестцового ромба превышает продольный, в 7 лет они почти равны, а с 8 лет продольный диаметр этого ромба больше поперечного. После 7 лет начинают выявляться вторичные половые признаки и дифференциация общего развития. Эта дифференциация завершается в период полового созревания.

Период полового созревания

Период полового созревания начинается после периода детства и завершается к периоду половой зрелости (17—18 лет). Первые признаки периода полового созревания (как об этом было сказано выше) возникают еще до появления первых менструаций. В связи с этим период полового созревания можно разделить на две фазы: препубертатную, или пресексуальную (от 8 — 9 до 13—14 лет), и пубертатную (от 13—14 лет до полной зрелости в 18—20 лет) (М. Н. Кузнецова, 1973). Конец первой фазы полового созревания совпадает с появлением *menarche*; вторая фаза заканчивается с завершением полового, соматического развития, когда организм готов к воспроизведению вида. В период созревания быстро развиваются вторичные половые признаки: 1) детские формы приобретают женский силуэт вследствие характерного для женщин развития жировой ткани на бедрах, ягодицах и в области молочных желез. Соски молочных желез увеличиваются, пигментируются. Молочные железы после *menarche* приобретают альвеолярное строение, увеличивается число их долек, ветвятся молочные ходы, разрастается соединительнотканная строма, отлагается в большом количестве жировая ткань; 2) возникает женский тип оволосения на лобке с горизонтальной верхней его границей, появляется (обычно после наступления менструаций) оволосение в области подмышечных ямок; 3) выявляются свойственные женщине черты костного скелета, особенно таза. Таз женщины имеет большую емкость по сравнению с тазом мужчины, шире его поперечный диаметр, подлобковый угол (*angulus subpubicus*) тупой, а не острый (70—75°), как у мужчин, форма входа более округлая; 4) голос девочки приобретает более высокий тембр, чем у мальчиков; 5) пластинки щитовидного хряща сходятся не под прямым углом, как у мальчиков, а под тупым и не образуют кадыка (*prominentia laryngea*); 6) выделяются характерные

психические особенности, как, например, неровность настроения, эмоциональность, застенчивость, желание правиться.

Первым признаком полового созревания является увеличение молочных желез, вторым — половое оволосение и затем появление первых менструаций. Как показало обследование большого числа девочек, строгая последовательность в появлении вторичных половых признаков является одним из критериев правильности развития девочки.

При изучении возрастных изменений костного таза установлено (Ю. Ф. Борисова, 1964; Л. Я. Блуштной, 1968), что наибольшее ежегодное увеличение (около 1 см) размера большого таза наблюдается в возрасте 13—15 лет (параллельно с установлением регулярной деятельности яичников), больше всего увеличивается в этот период поперечный размер таза.

С 16 лет рост таза значительно снижается. К 18 годам средний размер таза приближается к размеру таза взрослой женщины. Однако лишь у половины обследованных авторами девушек в возрасте 17—18 лет по размеру таз был таким, как у взрослой женщины. Таким образом, рост костей таза происходит и после завершения роста трубчатых костей. Для периода полового созревания характерно значительное ежегодное увеличение роста (на 5—6 см); после 18 лет увеличение роста резко замедляется (до 0,5 см в год). К 20 годам происходит окостенение эпифизарных хрящей, процесс роста заканчивается. В начальном периоде полового созревания рост конечностей у девочек опережает рост туловища. Отлично от мальчиков развиваются и отдельные группы мышц. Так, у мальчиков хорошо развиты мышцы плечевого пояса, а у девочек тело приобретает округлость, относительно широкий таз.

Для оценки физического развития девочки и своевременного выявления гормональных нарушений важное значение имеет применение антропометрического исследования и построения морфограммы (см. гл. III. с. 108).

Menarche у девушек средней полосы Европейской части СССР возникают в среднем в возрасте 12 лет 9 мес \pm 1 год (Ю. Ф. Борисова, 1964).

Такие же данные получены А. С. Завадовой (1961), В. П. Юровской (1966) при обследовании девочек с высшими и средними показателями физического развития, проживающими в Ростове-на-Дону. У девочек с низкими показателями физического развития средний возраст начала менструации 14—15 лет. У девочек, проживающих на Среднем Урале, menarche появляются в среднем в 15 лет (В. В. Давыдов, 1971). У подавляющего большинства девочек в ВНР, НРБ menarche бывают в возрасте 13—14 лет (М. Шаш, Л. Ковач, 1967), в ГДР, по данным 1956—1958 гг., — в 12 лет 6 мес (Sälzer, 1968).

В настоящее время установлено на основании обширных статистических данных, что время menarche не связано с географическими и климатическими условиями или принадлежностью к

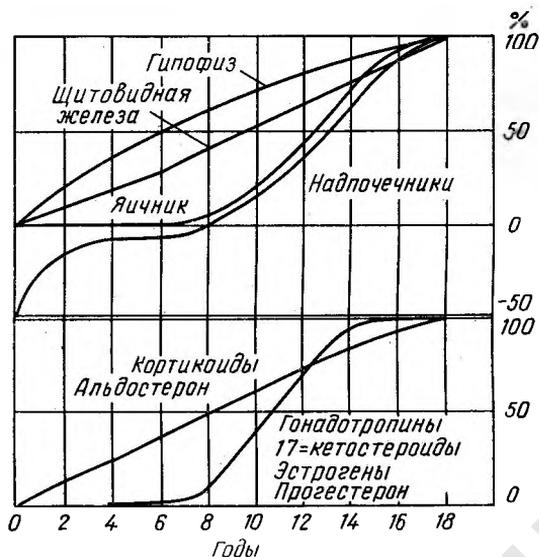


Рис. 25. Рост эндокринных желез и выделение гормонов в период полового созревания (по Prader).

определенной расе, если условия жизни приблизительно одинаковы. Так, по данным Tanner (1968), средний возраст наступления менархе у девочек Нигерии 14 лет 3 мес, а у эскимосок — 14 лет 8 мес. У девушек в Бирме менархе начинаются в среднем в 13 лет 2 мес, а в европейских странах — в 13 лет 1 мес.

Установление регулярного менструального цикла у многих девушек продолжается в течение 6 мес и больше (до 18 мес). Так, по данным Ю. Ф. Борисовой (1964), регулярный менструальный цикл установился сразу у 70,8%, через 6 мес у 9,2%, через 12 мес — у 3,3%, через 2 года — у 1,7%; у 11% девушек отмечалась алгоменорея, у 11% — гиперменорея. Довольно часто наблюдаются неполноценные менструальные циклы; ановуляторные или с укороченной фазой желтого тела.

Половое созревание, протекающее в две последовательные фазы менструального цикла, обеспечивается гормонами яичника и особенно эстрогенами, в меньшей степени андрогенами. До 7—8 лет выделяется немного эстрогенов, колебания секреции эстрогенов весьма незначительны и не вызывают менструаций. К 11 годам секреция эстрогенов значительно нарастает и к 12—13 годам резко увеличивается (в 10—15 раз) по сравнению с 8—10-летним возрастом.

На рис. 25 графически изображено увеличение эндокринных желез и выделение гормонов в период полового созревания. В этом периоде увеличивается выделение эстрогенов, андрогенов и 17-кетостероидов. После 14 лет выделение эстрогенов приобретает циклический характер и колеблется в пределах, характерных для здоровой менструирующей женщины. Циклическое выделение пре-

гнандиола наблюдается не сразу после менархе, а через 6—12 мес и позже. Однако продукция прогестерона все еще остается более низкой, чем у взрослых женщин.

Секрция андрогенов корой надпочечников и яичниками усиливает цитотропное действие эстрогенов и оказывает влияние на рост, развитие волосяного покрова и наружных половых органов. Л. А. Лобанова (1973) исследовала экскрецию с мочой нейтральных 17-кетостероидов (суммарно и по фракциям) у 50 здоровых девочек в возрасте от 9 до 15 лет. Автор установил, что у неменструирующих девочек (в возрасте 9—13 лет) отмечается достоверное повышение экскреции всех фракций—11—окисленных, этиохоланолон, андростерона и дегидроэпиандростерона; у менструирующих девочек (в возрасте 14—15 лет) наблюдается относительно большое содержание общих 17-кетостероидов и их фракций в секреторную фазу менструального цикла с последующим снижением в фазу пролиферации. Коэффициент этиохоланолон к андростерону увеличивается с возрастом.

Половое созревание зависит также от степени морфологической зрелости и функциональной активности нейросекреторных структур гипоталамуса и связанной с ними функциональной активности гипофиза.

Н. М. Ткаченко (1973) различает три периода в процессе полового созревания. Первый период в возрасте 7—9 лет характеризуется увеличением синтеза и выделения ФСГ и ЛГ. В этот период незначительные количества эстрогенов, образующихся в яичниках, усиливают процессы роста. Второй период в возрасте 11—13 лет характеризуется формированием определенной циклической экскреции гонадотропных гормонов с некоторым опережением для ФСГ. Эстрогенные гормоны вызывают различие половых органов и вторичных половых признаков, влияют на формирование скелета, мускулатуры, распределение жировой ткани. Третий период в возрасте 16—17 лет характеризуется окончательным формированием циклической экскреции гонадотропных гормонов.

К. М. Пичурова (1971), определяя отдельно ФСГ, ЛГ и ЛТГ — гормоны гипофиза, установила, что в первой фазе полового созревания (до начала менархе) в возрасте 9—11 лет наблюдается хаотическое выделение гонадотропинов, вначале ФСГ, а затем ЛГ с постепенным увеличением пиков их выделения. Циклическость в выделении ФСГ и ЛГ появляется в возрасте 12 лет и предшествует менархе. Во второй фазе периода полового созревания (к 15—16 годам) определяются характерные пики ФСГ, ЛГ и ЛТГ, как у взрослых женщин.

Исследования О. Н. Савченко с соавторами (1974) показали, что становление циклическости гормональной функции гипофиза и яичников после менархе проходит ряд стадий: а) незакономерные подъемы содержания ФСГ, ЛГ и эстрогенов при отсутствии овуляции; б) подъем уровня ФСГ и ЛГ во второй половине менструального цикла с запаздыванием овуляции и образованием очень сла-

бого в функциональном отношении желтого тела; в) подъем содержания ФСГ и ЛГ в середине менструального цикла с овуляцией и более активной фазой желтого тела.

Указанные выше авторы считают, что повышенная экскреция эстрогенов в секреторную фазу менструального цикла у девочек в период полового созревания и низкая продукция прогестерона создают условия для стимуляции пролиферативных процессов в половых органах.

Развитие функциональной деятельности гонад и наступление половой зрелости зависят не только от секреторной способности аденогипофиза и гонад, но и от способности гипоталамуса синтезировать специфические факторы, регулирующие деятельность этих желез. Большое значение имеют также условия внешней среды, в которой растет и развивается девочка.

Из обширных литературных данных, посвященных патологии диэнцефальной области, известно, что гипоталамус чрезвычайно чувствителен, особенно в период созревания, к различным вредоносным факторам (травма, инфекция, интоксикация), физическому и умственному переутомлению.

Учитывая это, большое значение для формирования женщины имеют широкие оздоровительные мероприятия, закаливание организма, разумное чередование труда и отдыха, своевременное выявление и правильное лечение нарушенного полового созревания.

В последние 50—70 лет наблюдается ускоренное развитие детей (акселерация развития) как общесоматическое (ускорение роста, развития зубов), так и половое. Так, в 20-х годах в Германии длина тела детей в возрасте 6—14 лет увеличилась в среднем (по сравнению с началом XX века) на 5—10 см. Подобное явление отмечено у детей в Австрии, Австралии, США, Швейцарии, Швеции, Японии (Sälzler, 1968).

По данным Е. А. Богдановой, Р. Г. Саркисян (1972), обследовавших 2232 здоровых девочек и девушек в возрасте от 7 до 19 лет, пубертатный «скачок» роста у детей на 8 см (в 1966—1969 гг.) был отмечен в возрасте 10—11 лет, на год раньше, чем у английских девушек в 1955 г., и на 2 года раньше, чем по данным Ф. Ф. Эрисмана в 1888 г. Аналогичные данные были получены Г. П. Сальниковой (1968).

Первые менструации у девочек в Германии появились в начале XX века в среднем возрасте 15¹/₂ лет, а в 1956—1958 гг. — в 12¹/₂ лет, т. е. на 3 года раньше. Вместе с тем следует отметить, что время наступления менопаузы не ускорилось, а, наоборот, она наступает позже. Так, в ГДР менопауза наступала у женщин в 1949—1950 гг. в 47 лет 4 мес, а в 1959—1960 гг. в 50 лет (цит. по Sälzler, 1968). Для объяснения акселерации развития предложено ряд теорий: улучшение жизненных условий, более здоровый образ жизни, развитие спорта. Однако подобное ускорение развития зависит, очевидно, от многих, а не от одной из указанных причин. Акселерацию как с биологической, так и с социальной точки зре-

ния можно рассматривать как внешнее выражение положительно изменяющихся условий жизни.

К концу периода полового созревания (в возрасте 17—18 лет) организм женщины достигает функциональной зрелости и способен осуществлять детородную функцию.

Период половой зрелости

Период половой зрелости начинается с 17—18 лет и продолжается в среднем 25—30 лет. В эти годы женский организм достигает своего полного развития, наблюдается регулярный двухфазный менструальный цикл, женщина способна осуществлять свою генеративную функцию.

Климактерический период

Термином «климактерический период» (климактерий) определяют возрастную инволюционную перестройку гипоталамических центров (и, возможно, других отделов центральной нервной системы), приводящую к нарушению циклической и количественной продукции гонадотропинов, к нарушению созревания фолликулов, циклической и количественной продукции гормонов яичников, прекращению репродуктивной способности женщины (В. Г. Баранов, 1967).

В соответствии с современными представлениями следует различать физиологический климактерический период и патологический климактерический период — климактерический синдром.

Физиологический климактерий характеризуется постепенным приспособлением женского организма к возрастным изменениям без нервно-психических, вазомоторных и обменных нарушений и без дисфункциональных маточных кровотечений. По данным С. Н. Давыдова (1951), у женщин с физиологически протекающим климактерием отмечается умеренное снижение подвижности основных нервных процессов при сохранении достаточного уровня трудоспособности. Исследования Ю. Ф. Змановского (1969) также показали, что возрастная перестройка при физиологическом течении климактерического периода начинается в подкорковых, преимущественно в гипоталамических структурах и выражается в снижении активизирующих влияний на кору больших полушарий с образованием средних отделов ствола головного мозга и относительным возрастанием функционирования синхронизирующих таламо-кортикальных систем. Литературные данные о частоте физиологического климактерического периода разноречивы: от 50—60% (В. Г. Баранов, 1961, 1966; Н. В. Свечникова, 1960) до 60—90% (В. В. Слоницкий, 1961; Eilhmann, 1956; Hauser, Muller, 1957). Подобные противоречия связаны прежде всего с различным подходом к определению климактерического периода, неоднородностью обследованных женщин, с различными социально-быто-

выми условиями. По данным авторов (Е. М. Вихляева, 1966; С. Н. Давыдов, 1961), проводивших массовое обследование женщин, физиологический климактерический период наблюдается значительно реже — у 38—40% женщин.

В климактерическом периоде можно выделить (Е. М. Вихляева, 1966) две фазы: первую, когда наступают климактерические изменения менструальной функции, и вторую, после наступления стойкого прекращения менструаций — менопауза. Вторую фазу климактерического периода А. Э. Манделштам (1966) рекомендует обозначать как менопаузу I, а старческую менопаузу как менопаузу II. Последняя характеризуется «физиологическим покоем» женской половой системы, прекращением деятельности яичников и возрастной атрофией половых органов.

Первая фаза климактерического периода у женщин — жительниц средней полосы Европейской части СССР, в среднем наступает в 43 года $11\frac{1}{2}$ мес ($\pm 2\frac{1}{2}$ мес), продолжительностью около 19 мес (Е. М. Вихляева, 1966). В этом периоде обычно наблюдается изменение продолжительности и ритма менструального цикла (длительность его цикла увеличивается, постепенно сокращается число дней менструаций, уменьшается количество теряемой крови). При таком типе изменений менструального цикла климактерический период обычно протекает физиологически. Реже наблюдается внезапное прекращение менструаций с последующей стойкой менопаузой. Довольно часто у женщины климактерического возраста возникают нерегулярные, иногда обильные, длительные маточные кровотечения, так называемые дисфункциональные климактерические кровотечения. Подобное течение климактерического периода следует считать не физиологическим, а патологическим. По данным И. А. Мануиловой, А. С. Аронович (1968), дисфункциональные маточные кровотечения возникают в климактерическом периоде у каждой 4—5-й женщины. У ряда женщин (около 15%) менструальный цикл из двухфазного переходит в однофазный (Е. Н. Петрова, 1964; Е. И. Кватер, 1967; Schröder, 1959). Вторая фаза климактерического периода — менопауза, наступает в среднем (по Е. М. Вихляевой, 1966) в 46 лет $8\frac{1}{2}$ мес. Однако время наступления менопаузы колеблется в довольно широких пределах: от 41—45 до 51—55 лет.

По данным Т. Я. Калиниченко (1956), климактерический период у 45% женщин, проживающих в Украинской ССР, наступает в возрасте 45—48 лет, а у 55% — в возрасте 47—54 лет. Длительность этого физиологического климактерического периода, по исследованиям Т. Я. Калиниченко, у 35% женщин составляет 15 мес, у 40% — 20 мес и у 25% — 2 года и больше.

В климактерическом периоде возникают значительные сдвиги в функции эндокринных желез, а также в половой системе. По данным О. Н. Савченко и Г. С. Степанова (1962), выделение гонадотропных гормонов в первой фазе климактерического периода при сохраненном менструальном цикле находится на уровне, соответ-

ствующем более молодым возрастным группам (репродуктивный возраст). Однако при первом же нарушении менструального цикла возникает резкое нарастание выделения гонадотропных гормонов с мочой. Высокое выделение гонадотропинов (общих, ФСГ, в меньшей степени ЛГ) стойко сохраняется в период менопаузы и в старости; после 70 лет оно несколько снижается (О. Н. Савченко, 1967). Выделение эстрогенов с мочой в первую фазу климактерического периода у женщин с сохраненным менструальным циклом не изменяется. При нарушении менструального цикла, появлении аменореи, а также после наступления менопаузы возникает резкое падение выделения эстрогенов. Экскреция эстриола в период менопаузы относительно возрастает и составляет около $\frac{2}{3}$ в общей сумме трех фракций эстрогенов, эстрадиол иногда совсем не определяется. При изучении цитологической картины влагалищных мазков (с полихромной окраской) М. Г. Арсеньева и С. Н. Савченко (1967) обнаружили у женщин в менопаузе корреляцию между средним уровнем выделения эстрогенов и степенью пролиферации или атрофии влагалищного эпителия. Однако это соответствие было выявлено лишь при расчете средних величин; в индивидуальных наблюдениях такая корреляция не закономерна.

В связи с указанной выше перестройкой гипоталамических центров и функциональными нарушениями эндокринных желез в климактерическом периоде в половой системе женщины наступает ряд регрессивных изменений. Так, в яичниках женщин старше 40 лет ухудшается кровоснабжение коркового слоя, отмечается склероз сосудов, прогрессирующее утолщение их стенок, гиалиноз. Эти изменения заметнее выражены в стенках артерий, чем в стенках вен. Сосуды мозгового слоя яичника дегенерируют значительно позже (Л. Е. Этинген, 1967). Вместе с тем наблюдается постепенное уменьшение калибра лимфатических капилляров в белочной оболочке и корковом слое. В климактерическом периоде в яичниках обнаруживаются фолликулы различных этапов развития, фиброзные и атретические тела; нередко наблюдаются мелкокистозное перерождение. После 3—4 лет менопаузы зреющих и атретических фолликулов становится все меньше, и в дальнейшем наступает так называемый «функциональный покой» яичников (R. Schröder, 1959). Величина матки при физиологическом климактерическом периоде и особенно в менопаузе постепенно уменьшается, масса ее снижается до 30 г и меньше. В эндометрии сначала еще дифференцируется функциональный и базальный слой. Строма функционального слоя становится более плотной, чем в детородном возрасте, с большим количеством коллагеновых волокон. Железы слабо извитые (не атрофические), с небольшим количеством секрета. Железистый эпителий цилиндрический, пролиферирующий. Базальный слой относительно утолщен. В дальнейшем исчезает раница в строении тела матки и шейки матки, антефлексия сменяется ретрофлексией. Влагалище суживается, слизистая оболочка его истончается.

В возрасте 41—50 лет не наблюдается столь мощного развития сосудов половых органов и широкой маточной связки, как в возрасте 30—40 лет; маточная артерия располагается на большом расстоянии от ребра матки, чем у женщин более молодого возраста (О. К. Никончик, 1960). Уменьшается количество подкожной жировой клетчатки на лобке и половых губах: малые половые губы атрофируются. Так, постепенно из климактерического периода организм женщины переходит в период старости.

Старческий период

В старческом периоде продолжается процесс атрофии половых органов. В яичниках полностью исчезают фолликулы. Слизистая оболочка тела матки постепенно превращается в атрофическую с полным отсутствием дифференцировки на функциональный и базальный слой. Строма эндометрия сморщивается. В сосудах отмечается склероз и атеросклероз. Изредка вследствие хрупкости сосудов возникают маточные кровотечения. При резкой атрофии слизистой оболочки матки мышечный слой покрыт только слоем кубического эпителия с небольшим количеством подэпителиальной соединительной ткани. Гормональная функция яичников в период старости прогрессивно падает.

Выделение гонадотропинов с мочой остается повышенным и снижается лишь в возрасте после 70 лет. Изредка в старческом периоде после нескольких или даже многих лет менопаузы восстанавливается менструальная и даже детородная функция. Однако для восстановления менструальной функции необходимо не только восстановление циклической функции яичников, но и сохранение способности эндометрия реагировать на гормональные стимулы. Подобные случаи крайне редки.

Литература¹

- Александров М. С., Шинкарева Л. Ф. Внематочная беременность. М., «Медицина», 1961.
- Алешин Б. В. Гипоталамическая регуляция половой функции. — «Акуш. и гин.», 1973, № 10, с. 3.
- Арист И. Д. Гормональная кольпоцитология. Киев, «Здоров'я», 1967, с. 116.
- Баранов В. Г., Арсеньева М. Г., Савченко О. Н. Климактерий и болезни климактерического периода у женщин. — В кн.: Многотомное руководство по внутренним болезням. Болезни эндокринной системы. М., 1966, с. 597.
- Баранов В. Г., Пропп М. В., Савченко О. Н. Гипофизарно-гипоталамическая регуляция полового цикла. — «Пробл. эндокринол.», 1968, № 1, с. 117.
- Баранов В. Г., Пропп М. В., Степанов Г. С. Регуляция овуляции как один из основных факторов репродукции в норме и при патологии. — «Вестн. АМН СССР», 1972, № 11, с. 12.
- Блуштейн Л. Я. Физическое развитие девочек и рост таза. — «Труды 2-го съезда акушеров-гинекологов РСФСР». М., 1967, с. 203.
- Блуштейн Л. Я. Материалы к возрастной характеристике таза у лиц женско-

¹ Библиографический указатель работ, опубликованных до 1964 г., приведен в первом издании книги.

- го пола в сопоставлении с некоторыми показателями их физического и полового развития. — «Акуш. и гин.», 1970, № 10, с. 46.
- Богданова Е. А., Саркисян Р. Г.* О соотношении процессов роста и полового развития у девочек. — «Вопр. охр. мат.», 1972, № 6, с. 42.
- Борисова Ю. Ф.* О половом развитии школьниц г. Москвы. — «Акуш. и гин.», 1964, № 5, с. 105.
- Вишляева Е. М.* Климактерический синдром и его лечение. М., «Медицина», 1966, с. 139.
- Вишляева Е. М.* Менструальная функция женщины. — В кн.: Основы эндокринологической гинекологии. Под ред. К. Н. Жмакина. М., 1966, с. 57.
- Волкова О. В.* Структура и регуляция функций яичников. М., «Медицина», 1970, с. 183.
- Воронцова Г. М.* Состояние перешейка матки при клинически нормальном менструальном цикле и некоторых его нарушениях. — «Акуш. и гин.», 1965, № 3, с. 68.
- Гипофизарно-овариальные отношения в процессе формирования овуляторного цикла у девочек.* — «Акуш. и гин.», 1974, № 8, с. 1. Авт.: О. Н. Степанова, М. М. Мельникова, Е. Г. Соколов, Н. Я. Стрельцова.
- Гуркин Ю. А.* О гормональной активности яичников человеческих плодов и новорожденных. — В кн.: Материалы докладов 17-й науч. конф. молодых науч. работников Ленинград. пед. мед. ин-та. Л., 1966, с. 6.
- Гуркин Ю. А.* Влияние осложненного течения беременности на функциональное состояние яичников плода. — «Труды Ленинград. пед. мед. ин-та», 1968, т. 49, с. 15.
- Давыдов Л. Я.* Выделение половых гормонов и 17-ОНКС у здоровых женщин в течение всех дней менструального цикла. — В кн.: Материалы 2-й Всесоюз. конф. по вопросам физиологии и патологии эндокринной системы женщин, Тбилиси, 1966, с. 24.
- Жмакин К. Н.* Клинические лекции по гинекологии. М., «Медицина», 1966, с. 334.
- Захарова Н. П.* Клинико-физиологические данные о реактивности сосудистой системы на протяжении менструального цикла у здоровых женщин и у женщин, страдающих артериальной гипотонией. — «Акуш. и гин.», 1965, № 4, с. 87.
- Змановский Ю. Ф.* Комплексные электроэнцефалографические и реоэнцефалографические исследования у людей среднего и пожилого возраста. — «Труды 9-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии», 1969, т. 2, ч. 1, с. 26.
- Железнов Б. И., Бычков В. И., Вишневская Л. Г., Хумашьян М. Р.* К вопросу гистофизиологии яичников плода. — «Акуш. и гин.», 1967, № 10, с. 40.
- Калишченко Т. Я.* Вопросы акушерства и гинекологии. Киев, «Здоров'я», 1964, с. 317.
- Кватер Е. И.* Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М., «Медицина», 1967, с. 356.
- Кириенблат Я. Д.* Сравнительная эндокринология яичников. М., «Наука», 1973, с. 175.
- Кондриков Н. И.* Гистофизиологические особенности маточных труб. — «Акуш. и гин.», 1969, № 2, с. 38.
- Кузнецова М. Н.* Физиология периода полового созревания. — В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. Под ред. Л. С. Персианинова, М. Н. Кузнецовой. М., 1973, с. 24.
- Левинсон В. Б.* О состоянии сосудистого тонуса при нормальном менструальном цикле. — «Акуш. и гин.», 1966, № 8, с. 70.
- Лейтес С. М., Лаптева Н. Н.* Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М., «Медицина», 1967, с. 424.
- Лобанова Л. А.* Экскреция андрогенов с мочой у здоровых девочек пубертатного возраста. — «Вопр. охр. мат.», 1973, № 10, с. 23.
- Майорова В. Ф.* Цит. по Е. И. Тараканову. Нейросекреция в норме и патологии. М., 1968, с. 79.
- Мануйлова И. А., Аронович А. С.* О лечении инфлюэнциной дисфункцио-

- нальных кровотечений у женщин в климактерическом периоде. — «Сов. мед.», 1968, № 8, с. 25.
- Международная анатомическая номенклатура.* Под ред. Д. А. Жданова. М., 1970.
- Мишкина А. И.* Возрастные особенности экскреции гонадотропных гормонов у девочек. — «Труды 2-го съезда акушеров-гинекологов РСФСР», 1967, с. 208.
- Мишкина А. И.* Возрастные особенности содержания гонадотропинов в моче у нормально развивающихся девочек. — «Акуш. и гин.», 1968, № 6, с. 15.
- Мошков Б. Н.* Клиническая анатомия сосудов матки. Киев, «Госмедиздат УССР», 1964.
- Петрова Е. Н.* Гистологическая диагностика заболеваний матки. М., «Медицина», 1964, с. 170.
- Пичурова К. М.* Выделение лютеинизирующего гормона у девочек пубертатного и препубертатного возраста. — «Сов. мед.», 1970, № 11, с. 127.
- Пичурова К. М.* Особенности выделения гонадотропных гормонов в период полового созревания. — «Акуш. и гин.», 1970, № 12, с. 12.
- Пичурова К. М.* Особенности выделения фолликулостимулирующего гормона гипофиза в периоде полового созревания. — «Вопр. охр. мат.», 1971, № 2, с. 87.
- Поленов А. Л.* Гипоталамическая нейросекреция. Л., «Наука», 1968, с. 159.
- Примак А. Н.* Некоторые показатели свертывающей системы крови женщин при нормальном и нарушенном менструальном цикле. — «Акуш. и гин.», 1964, № 1, с. 105.
- Рябов С. И.* Половые железы и кровь. Л., «Медицина», 1971, с. 160.
- Савченко О. Н.* Гормоны яичника и гонадотропные гормоны. Л., «Медицина», 1967, с. 270.
- Сальникова Г. П.* Физическое развитие школьников. М., «Просвещение», 1968, с. 158.
- Розен В. Б., Смирнов А. Н., Смирнова О. В., Волчек А. Г., Шитабе К.* Связывание эстрогенов и кортикостероидов рецепторами органов-мишеней. — Тезисы докл. 7-го Международн. конгресса акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 349.
- Старкова Н. Т.* Основы клинической андрологии. М., «Медицина», 1973, с. 391.
- Степанов Г. С.* Цит. по кн.: Физиология и патология климактерия. Под ред. В. Г. Баранова. М., 1965.
- Тараканов Е. И.* Нейросекреция в норме и патологии. М., «Медицина», 1968, с. 219.
- Ткаченко Н. М.* Становление центральных механизмов регуляции полового созревания и критические периоды его развития. — В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. Под ред. Л. С. Персианинова, М. Н. Кузнецовой. М., 1973, с. 10.
- Топчиева О. И.* Гистологическая диагностика по соскобам эндометрия. Л., «Медицина», 1967, с. 136.
- Тумилович Д. Г.* Гипоталамус и его роль в регуляции гормональной функции яичников. — «Акуш. и гин.», 1968, № 12, с. 3.
- Хакимова С. Х., Куреева Л. И., Каримов Х. Х.* Экскреция нейтральных 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов у здоровых нормально менструирующих женщин и у больных миомой матки. — В кн.: Материалы 1-го съезда акушеров-гинекологов Таджикистана. Т. 1. Душанбе, 1970, с. 127.
- Царегородцев Г. И.* Причинность в медицине. — «Вопр. охр. мат.», 1972, № 7, с. 3.
- Этинген Л. Е.* Сосуды яичника. Душанбе, «Ирфон», 1967, с. 186.
- Bell E., Lorraine J. A.* Time of ovulation in relation cycle length. — «Lancet», 1965, v. 1, p. 1029.
- Botella-Llusia J.* Endocrinology of women. Philadelphia, 1973, 1084 p.
- Calantine M. R., Humphrey R.* Effect of follicle stimulating hormone on ovarian nucleic acid control. — «Endocrinology», 1965, v. 76, 332.
- Шаш М., Ковач Л.* Гинекология детского возраста. Пер. с венг. М., «Медицина», 1967, p. 292.

- Eshol A.* Mechanism of action of gonadotrophins. Biological Studies.—In: Recent research on gonadotrophic hormones Ed. E. T. Bell, J. A. Loraine. Edinburgh, 1967, p. 202.
- Flerko B.* Control of gonadotrophin secretion in the femal. In: Neuroendocrinology. Ed. by L. Martini. New York, 1966.
- Gillet J. J., Koritke J. G., Müller P.* La vascularisation du col de l'uterus chez la femme. — «Rev. franc. Gynec.», 1973, v. 68, p. 13.
- (Heftmann E.) Хефтман Э.М.* Биохимия стероидов. Пер. с англ. М., «Мир», 1972, 175 с.
- Jost A.* Цит. по кн.: Становление эндокринных функций в зародышевом развитии. Под ред. М. С. Мицкевич. М., 1966, с. 9.
- Israel S.* Diagnosis and treatment of menstrual disorders and sterility. New York, 1967.
- Marsh J., Savard K. J.* Reproduction fertility. 1966.
- Мулюк Шт.-М., Дэниэл-Мустер.* Гинекологическая эндокринология. Изд. Академии Социалистической Республики Румынии, 1973, с. 484.
- Newtonian* viscosity of the human cervical muscul during the menstrual cycle.— «Int. J. Fertil.», 1971; v. 16. p. 185. Aut.: Z. Karni, W. Z. Polishuk, A. Adoni, J. Diamant.
- Ozaki M., Kurachi K.* Studies on estrogen reseptors in the rat and human uterus. — In: Excerpta Med. VII World Congress of Obstetrics and Gynecology. Moscow, 1973.
- Piucovich I.* Цит. по кн.: М. Шашь, А. Ковач. Гинекология детского возраста. М., 1967, с. 60.
- Raynaud A., Frilley M.* Цит. по кн.: Становление эндокринных функций в зародышевом развитии. — Под ред. М. С. Мицкевич, М., 1966, с. 9.
- Reinberg A.* Chronobiologie et cycles menstruels. — «C. R. Soc. Franc. Gynec.», 1972, v. 42, p. 73.
- The relationship of gonado tropin excretion to ovulation during the menstrual cycle.* — Aut.: E. Bell, S. Mukerjn, J. Lorain, S. F. Lunn — «Acta endocr. (Kbh.)», 1966, v. 51, p. 578.
- Sälzer A.* Ursachen und Erscheinungsformen der Akzeleration. Berlin, 1968, 200 S.
- Schmidt-Mathiesen H.* Die dysfunktionele Uterine Blutung, Histochemie und Mechanismus. — «Gynaecologia (Basel)», 1965, v. 160, p. 197.
- Schmidt-Mathiesen H., Polywoda H.* Oestrogene, Gefässe und hämorrhagische Diathesen. — «Arch. Gynäk.», 1965, Bd 200, S. 231.
- Schiarra N., Maijneli M.* Urinary excretion of luteinizing hormone in girls and normal menstrual women. — «J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.», 1972, v. 79, p. 64.
- Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle.*— Aut.: D. R. Mishell, R. M. Nakamura, P. G. Crosignani, S. Stone, K. Kharma, J. Nagata, J.H. Thorneycroff.—«Am. J. Obstet. Gynec.», 1971, v. III, p. 60.
- Sommerwille B. W.* Daily variation in plasma levels of progesteron and estradiol throughout the menstrual cycle. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1971, v. III, p. 419.
- Svendsen R., Sorensen B.* The plasma concentration of unconjugates oestrone and 17b—oestradiol during the normal menstrual cycle. — «Acta endocr.», 1964, v. 47, p. 245.
- Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation.* Aut.: E. L. Billing, J. B. Brown, J. J. Billing, H. G. Burger. — «Lancet», 1972, v. 1, p. 282.
- Таннер Дж.* Рост организма и конституция. — В кн.: Биология человека. Пер с англ. М., 1968, с. 247.
- Wells L. J.* Становление эндокринных функций в зародышевом развитии. Под ред. М. С. Мицкевича. М., 1966, с. 9.
- Witt G.* Sturcturelemente funktionelle Gesamtheit des Endometrium. — In: Schmid-Mathiesen H. Das normale menschliche Endometrium. Stuttgart, 1965, S. 26.
- Zander J., Holzmann K.* Die menstruelle Zyklus. — In: Gynak. u. Geburtsh. Hrsrg. von O. Köser et al. Bd I, 1969, S. 265. Stuttgart.

II. Методы функционального исследования женской половой системы

При изучении менструального цикла нередко возникает необходимость в углубленном исследовании функции яичников и, в частности, в выявлении времени и характера овуляции, а при нарушении ритма и продолжительности менструаций — в уточнении особенностей нарушений процессов роста и созревания фолликулов и функциональной активности желтого тела.

Наиболее полное представление об этих процессах можно получить путем ежедневного динамического определения содержания в биологических жидкостях организма — плазме крови и моче, гонадотропных и половых стероидных гормонов в течение одного — двух менструальных циклов.

Согласно литературным данным, в течение первых 7—10 дней нормального 28-дневного менструального цикла экскреция эстрогенов низкая, и уровень выделения с суточной мочой трех основных их фракций — эстрадиола, эстрона и эстриола, не превышает 5 мкг. Ко времени овуляторного пика, на 13-й день менструального цикла, уровень экскреции эстрогенов возрастает в среднем до 56 мкг (с индивидуальными колебаниями в пределах 28—99 мкг/сут), после чего снижается и снова повышается на 21—22-й день менструального цикла в период расцвета желтого тела до 35—40 мкг/сут. Ко времени менструации наблюдается снижение уровня выделения эстрогенов до 18—20 мкг/сут. В течение менструального цикла преобладает выделение с мочой эстриола, а соотношение эстрона и эстрадиола довольно постоянно и равно 2 : 1. Содержание же в суточной моче метаболита прогестерона — прегнандиола в первой половине менструального цикла не превышает 1 мг, а во второй половине, в фазу желтого тела, составляет 2—5 мг/сут. Соответственно этому уровень содержания прогестерона в плазме крови находится в пределах 0—0,53 мкг в фазу роста и созревания фолликула, а в фазу желтого тела 0,6—2,1 мкг/100 мл плазмы. Циклическим колебаниям подвержены также

и показатели выделения с мочой тестостерона: 5—10 мкг/сут в первую фазу менструального цикла, 20 мкг/сут в период овуляции с последующим понижением и значительным нарастанием (до 30 мкг/сут) на 26—30-й день менструального цикла. Ко времени менструации уровень выделения с мочой тестостерона заметно снижается.

В повседневной клинической практике для характеристики функции яичников применяют разнообразные тесты, основанные как на определении продукции и уровня выделения половых стероидных гормонов, так и на изучении возникающих под их влиянием циклических изменений в гормонально зависимых отделах половой системы — эндометрии, слизистой оболочке шейного канала, влагалищном эпителии и др. Методы исследования содержания гонадотропных и стероидных гормонов в биологических жидкостях организма подробно изложены в соответствующих руководствах (О. Н. Савченко, 1967, и др.).

Пользуются также прямым осмотром яичников с помощью кульдо- и лапароскопии (И. М. Грязнова, 1965; Г. И. Лукомский, Ю. Е. Березов, 1967) и при чревосечении. Косвенное представление о деятельности яичников дают также показатели функциональной активности других систем женского организма — состава периферической крови, абдоминально-вагинального электропотенциала и др. Наиболее употребительны из них разобранные ниже тесты функции яичников.

Базальная температура

Измерение базальной (ректальной) температуры является одним из наиболее распространенных методов функциональной диагностики яичников. Он основан на гипертермическом влиянии прогестерона на терморегулирующий центр.

Методика. Измерение базальной температуры производят ежедневно в одни и те же утренние часы в постели. Температуру в прямой кишке измеряют в течение 5—8 мин одним и тем же термометром с последующей регистрацией.

При нормальном менструальном цикле кривая базальной температуры носит двухфазный характер с подъемом уровня кривой в середине цикла на 0,2—0,6°С. Среднее повышение температуры в фазу желтого тела $0,31 \pm 0,027^\circ\text{C}$. Первая фаза менструального цикла сопровождается более низким, а вторая — более высоким уровнем базальной температуры. Повышение базальной температуры происходит в середине менструального цикла, снижение — во время менструации.

Темп подъема кривой базальной температуры может быть различным: быстрым (в течение 1—2 дней), замедленным и постепенным (в течение 3—4 дней) или носит ступенчатый характер (рис. 26). Частота некоторых вариантов повышения базальной

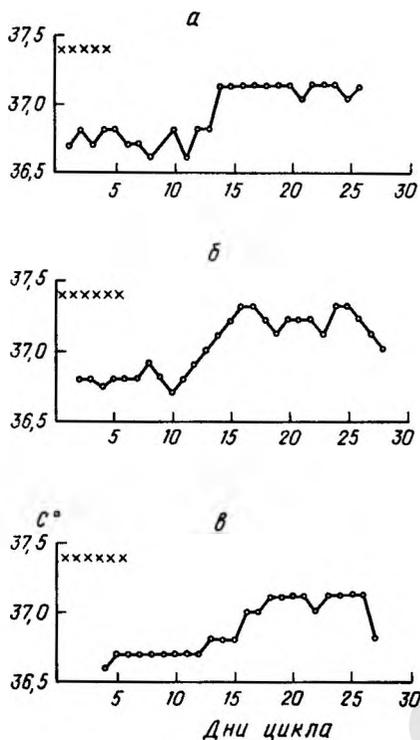


Рис. 26. Варианты кривой базальной температуры в менструальном цикле. Типы овуляторного подъема температурной кривой: а — быстрый; б — медленный; в — ступенчатый.

температуры изучена Marshall (1963) на протяжении 1088 клинически нормальных менструальных циклов у 155 здоровых женщин детородного возраста. Быстрое повышение базальной температуры было выявлено в 82% менструальных циклов, замедленное и постепенное — в 15%, ступенчатый — в 3%. Быстро базальная температура чаще повышается на 0,2—0,3°С, реже на 0,4—0,6°С.

По литературным данным, для нормального менструального цикла наиболее типично быстрое повышение базальной температуры, остальные два варианта свидетельствуют о недостаточности желтого тела. Повышению базальной температуры при правильном двухфазном менструальном цикле предшествует кратковременное ее снижение.

Механизм повышения базальной температуры во второй половине менструального цикла связывают с влиянием прогестерона на терморегулирующий центр межучного мозга.

Это подтверждается также и повышением уровня базальной

температуры у большинства женщин с ановуляторным менструальным циклом при введении им прогестерона. Вещества же со специфически угнетающим влиянием на межучный мозг, препятствующие влиянию прогестерона на межучный мозг, например барбитураты, снимают эффект повышения базальной температуры в фазу желтого тела при нормальном менструальном цикле.

Особенности температурных сдвигов в менструальном цикле определяются, кроме того, и колебаниями уровня эстрогенов. Предшествующий повышению спад базальной температуры связывают с воздействием на терморегулирующий центр максимума эстрогенов в момент овуляторного пика, а в повышении температуры определенное значение придают снижению уровня эстрогенов. Повышение базальной температуры наблюдается и при атрезии фолликула в ановуляторном цикле (на $0,10 \pm 0,037^{\circ}\text{C}$).

Вопрос о том, какой точке двухфазной кривой базальной температуры соответствует момент овуляции, довольно сложен и является дискуссионным. Ответ на этот вопрос удастся получить при сравнении кривой базальной температуры с другими тестами функциональной диагностики яичников. Так, при сопоставлении особенностей эндометрия с возрастом желтых тел в яичниках у 18 женщин, оперированных по поводу миомы матки непосредственно в день повышения уровня кривой базальной температуры, у 12 в яичниках были обнаружены желтые тела различного возраста (от 24 до 72 ч), у 6 овуляция не произошла (Buxton, Engle, 1950). Наряду с этим было выяснено, что, хотя прогестерон и может выделяться в яичнике еще до момента овуляции, секреторные изменения в эндометрии появляются не ранее 36 ч после овуляции. Сопоставление же базальной температуры со временем зачатия показало, что у 41% женщин зачатие наступило непосредственно перед повышением базальной температуры, у 37% — во время ее повышения, у 7% — вскоре после повышения и у 15% при самой низкой базальной температуре в момент предовуляторного ее спада. Таким образом, можно считать, что овуляция происходит при самой низкой или в начале ее повышения базальной температуре. Вместе с тем возможны колебания во времени овуляции в пределах 3—4 дней по отношению к показателям кривой базальной температуры. Так, согласно наблюдениям Rötzer (1968), повышение базальной температуры может наблюдаться в течение 4—6 дней после овуляции, а оплодотворение возможно от 1-го дня перед и до 6-го дня после ее подъема.

В связи с этим большинство исследователей считают, что исследование базальной температуры имеет для определения времени овуляции скорее вспомогательное значение и позволяет судить о нем ретроспективно на основании выявления признаков, типичных для фазы желтого тела.

Для изучения особенностей температурной кривой в течение менструального цикла можно пользоваться измерением в утренние часы влагалищной и оральной температуры. Измерение температуры производится непосредственно после пробуждения и до еды в течение 5 мин. При измерении температуры во влагалище повышение ее обнаруживается раньше, чем при ректальном измерении. Оральная температура характеризуется значительно меньшим постоянством.

Гистологическое исследование соскоба эндометрия

Исследование соскоба эндометрия является одним из наиболее распространенных тестов функциональной диагностики яичников. Для оценки особенностей гормональных влияний яичников по состоянию эндометрия целесообразно руководствоваться особенностями морфологической картины эндометрия соответ-

ственно приведенным ниже срокам менструального цикла (подробнее см. главу 1).

1. 5—7-й день — ранняя фаза пролиферации.

Поверхностный эпителий кубический. Железы прямые, эпителий желез с отдельными митозами, ядра расположены многократно.

2. 8—10-й день — средняя фаза пролиферации.

Поверхностный эпителий цилиндрический. Ядра эпителиальных железистых клеток имеют многочисленные митозы, расположены беспорядочно. Клетки стромы содержат небольшое количество протоплазмы, строма отечна.

3. 11—14-й день — поздняя фаза пролиферации.

Поверхностный эпителий высокий цилиндрический. Железы приобретают штопорообразную форму. Ядра с множественными митозами, овальной формы, расположены многократно. Светлые клетки стромы.

4. 15—18-й день — ранняя фаза секреции.

Просветы желез эндометрия расширены. При сохраняющейся еще многократности ядер на 16-й день появляются ретронуклеарные вакуоли, много митозов. На 17-й день в ядрах обнаруживаются вакуоли, содержащие гликоген, на 18-й день — небольшая многократность ядер эпителия, митозы отсутствуют. В просвете желез видны следы секрета. Строма плотная.

5. 19—23-й день — средняя фаза секреции.

Четкое деление эндометрия на компактный и спонгиозный слои. В полости расширенных желез функционального слоя эндометрия много секрета, содержащего гликоген. Отек стромы. Вокруг спиральных артерий имеется так называемая псевдодецидуальная реакция.

6. 24—25-й день — поздняя фаза секреции.

Псевдодецидуальное превращение компактного слоя, в клетках стромы митозы. В эпителии много пикнотических ядер, в просвете желез много секрета. Уменьшение отека и лейкоцитарная диффузия и инфильтрация стромы.

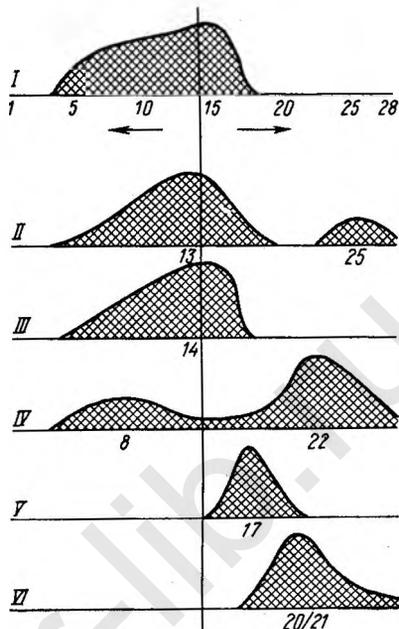
7. 28-й день — менструация.

Некрозы и кровоизлияния в строме спонгиозного слоя. Клетки эпителия и стромы слабо окрашены. Кровеносные сосуды расширены. Происходит отслойка функционального слоя эндометрия.

При изучении строения эндометрия, кроме непосредственной оценки его морфологических особенностей, следует учитывать митозы в клетках железистого эпителия и стромы, многократность расположения ядер, отек стромы, вакуолизацию ядер (рис. 27). По данным И. А. Мацуиловой и Н. П. Крутьковской (1970), митотическая активность эндометрия при нормальном менструальном цикле составляет 51 митоз на 100 полей зрения и 28,3% всех делящихся клеток находятся на стадии метафазы. В нормальной эндометрии обнаруживается не больше 2% патологических митозов.

Рис. 27. Морфологические критерии определения для менструального цикла по строению эндометрия (по Schmidt — Matthesen).

I — митозы в железистом эпителии; *II* — митозы в клетках стромы; *III* — многорядность расположения ядер в железистом эпителии; *IV* — отек стромы; *V* — ядерная вакуолизация; *VI* — секреторные изменения в эндометрии. Арабские цифры — день менструального цикла.



Выскабливание эндометрия с диагностической целью следует производить с учетом особенностей менструального цикла и клиники заболевания. Е. Н. Петрова (1964) рекомендует при ненарушенном ритме менструаций подвергать женщин выскабливанию во второй половине менструального цикла, ближе к сроку менструации, при ациклических нарушениях — во время кровотечения и при подозрении на сопутствующий эндометрит не позже последних 2—3 дней менструального цикла, так как появление физиологической мелкоклеточной инфильтрации в дни, предшествующие десквамации эндометрия, может затруднить выявление патологических изменений.

Диагностическое выскабливание эндометрия должно быть полным и сопровождаться удалением всего функционального слоя эндометрия, что преследует одновременно и лечебную цель. Частичное же выскабливание, получение так называемого цуга его, имеет ограниченное применение, преимущественно при контроле результатов лечения (О. И. Топчиева, 1967).

Цитологический метод исследования

В основе цитологического метода исследования влагалищного содержимого находятся опубликованные в 1847 г. Pouchet наблюдения о динамических изменениях клеточного состава влагалищного содержимого на протяжении нормального менструального цикла. Цикличность этих изменений в соответствии с половым циклом была показана в эксперименте в 1917 г. Stockard и Paranicolaou и в 1927 г. в клинике Dierks. Толчком к развитию этого нового направления функциональной диагностики послужило опубликование классических исследований Paranicolaou в 1933 г. Эти исследования показали, что циклические изменения

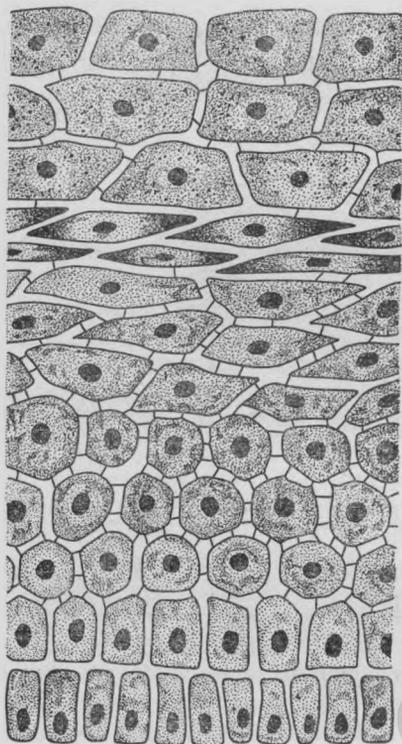


Рис. 28. Схема строения влагалищного эпителия половозрелой женщины.

рых выделяют базальный герминативный слой и зону так называемых парабазальных клеток — маленьких и круглых клеток с относительно большим ядром и базофильной цитоплазмой. Атрофические (базальные) клетки небольшого размера, круглые или приближаются к круглой форме, имеют сравнительно крупное ядро и относительно небольшое количество протоплазмы и обнаруживаются в содержимом влагалища при глубоком дефиците эстрогенных гормонов. Третий слой состоит из клеток промежуточного типа, обнаруживаемых в мазках во все фазы менструального цикла, но преобладающих в начале фазы пролиферации и в фазе секреции.

Промежуточные клетки по величине значительно крупнее, чем атрофические, имеют круглое ядро средней величины и большое количество базофильной протоплазмы.

В двух поверхностных слоях эпителия влагалища выделяют интраэпителиальную зону и поверхностный слой ороговевших

слизистой оболочки влагалищной стенки, так же как и изменения цитологической картины слущившихся клеток влагалищного эпителия, соответствующих фазам менструального цикла. В дальнейшем эти исследования были расширены и дополнены рядом авторов (Papanicolaou, Traut, Marchetti, 1948; Pundel, 1957; Zinser, 1961, и др.).

В нашей стране метод цитологического исследования влагалищного мазка для характеристики функционального состояния женской половой системы был разработан А. П. Преображенским, Е. Н. Петровой и М. Д. Моисеенко, И. Д. Аристом, М. Г. Арсеньевой и др.

Стенка влагалища у женщин детородного возраста представлена пятью слоями многослойного плоского эпителия, особенности строения которого, главным образом степень его ороговения, отражают степень эстрогенной насыщенности организма (рис. 28). Два самых глубоких слоя состоят из клеток атрофического типа, из кото-

клеток. Ядра более глубоко расположенных (ороговевающих) клеток базофильные, поверхностных ороговевших клеток — ацидофильные. Последние преобладают в содержимом влагалища к моменту овуляции.

Методика. Содержимое заднего свода влагалища для исследования берут браншей пинцета, узким деревянным шпательем или стеклянной пипеткой длиной 20 см, диаметром 5—7 мм с изогнутым дистальным концом и резиновым баллоном на проксимальном конце. Так как особенности влагалищного содержимого могут быть различными в зависимости от длительности пребывания его во влагалище и особенностей моторной функции последнего, рекомендуется за 2 дня до взятия мазка механически очистить влагалище от содержимого и воздерживаться от влагалищных манипуляций и половых сношений. У девственниц содержимое влагалища берут проволоочной петлей через ушное или носовое зеркало.

Предметные стекла для влагалищных мазков должны быть предварительно обезжирены. Мазок делают с помощью шлифованного стекла. Он должен быть тонким. При скудном содержимом влагалища насасывают в пипетку до взятия мазка каплю физиологического раствора и разведенные выделения наносят на стекло. Мазок фиксируют во влажном состоянии в течение 15 мин смесью 96° этилового спирта и диэтилового эфира (1 : 1). Мазок может оставаться в фиксирующем растворе в течение 15 дней.

При подготовке влагалищного мазка для полихромной окраски рН фиксирующего раствора снижают с 6,9—7 до 5,6—6, что способствует большей восприимчивости клеток к ацидофильной окраске. Для этого мазок фиксируют смесью из изопропилового спирта (97¹/₂ частей) и ледяной уксусной кислоты (2¹/₂ части).

Окраска мазка

1. Упрощенный метод окраски. Высушенный на воздухе мазок окрашивают 1% раствором метиленовой сини в течение 2 мин или раствором фуксина (3 г фуксина + 96 мл абсолютного спирта) в течение 1 мин. Краску смывают проточной водой и мазок высушивают.

2. Окраска гематоксилин-эозином. Фиксированный в смеси спирта с эфиром мазок окрашивают в течение 15 мин в растворе гематоксилина, смывают краску водой, окрашивают в течение 3—5 мин эозином и повторно смывают водой. Для обесцвечивания ядер мазок проводят последовательно через 70° (в течение 5 мин), 95° (в течение 5 мин) и 100° (в течение 8 мин) спирты, высушивают, помещают на 15 мин в ксилол и заключают в канадский бальзам.

3. Полихромная окраска. Применяются три краски — гематоксилин для окрашивания ядер клеток влагалищного эпителия, оранжев 0,6 (ацидофильная) и зелень лихтгрюн Lumiere EA-31 (базофильная).

Фиксированный мазок проводят последовательно через 70° и 50° спирт, погружают в дистиллированную воду, окрашивают в течение 5—10 мин гематоксилином. Промывают в дистиллированной воде, 4—5 раз в 0,5% водном растворе HCl и затем промывают проточной водой. На 1 мин мазок погружают в углекислый кальций (3 капли насыщенного водного раствора на 100 мл воды) и проводят последовательно через 50°; 70°; 80° и 95° спирты, в течение 3—4 мин окрашивают краской оранжев, проводят дважды через 95° спирт и погружают на 10—15 мин в краску EA-31, затем в 95° и абсолютный спирт и заключают в канадский бальзам.

Ядра влагалищных клеток окрашиваются интенсивно в светло-синие — темно-пурпурные тона, цитоплазма базофильных клеток — в голубовато-зеленоватые тона, цитоплазма ацидофильных клеток — в желтовато-оранжевые — розовато-красные тона.

1) Влажный фиксированный мазок окрашивают специальным сложным составом из ряда красок в течение 2 мин. Последовательно проводят мазок через 70°, 90° и абсолютный спирт, помещают в ксилол и заключают в канадский бальзам.

С о с т а в к р а с к и: 1) Этилового спирта 100 мл, шарлаха бибиховского 0,5 г, оранжеа 0,25 г, зеленой 0,075 г, фосфорномолибденовой кислоты 0,5 мл, фосфорновольфрамовой кислоты 0,5 мл, ледяной уксусной кислоты 1 мл.

2) Фосфорновольфрамовой кислоты 0,5 мл, фосфорномолибденовой кислоты 0,5 мл, ледяной уксусной кислоты 1 мл, эритрозина 0,5 г, бриллиантовой зелени 0,075 г, 20% водного раствора анилиновой синьки 20 мл, 60° спирта 80 мл.

Окраска цитоплазмы и ядер клеток аналогична окраске по методу Папаниколау.

3) Комбинация приведенных выше методов окраски. Фиксированный мазок на 2—4 мин помещают в приготовленный полихромный протоплазмный краситель, затем последовательно помещают в 75° и 95° спирт и ксилол. Высушивают и заключают в кедровое масло.

С о с т а в к р а с к и: оранжеа 0,100 г, эритрозина 0,250 г, лихтгрюна 0,200 г, фосфорномолибденовой кислоты 0,200 г, фосфорновольфрамовой кислоты 0,200 г, ледяной уксусной кислоты 1 г, 50° спирта 100 мл. Для приготовления краски 50° спирт разделяют на три равные части, в каждой из них растворяют отдельно оранжеа, лихтгрюн и эритрозин. После полного растворения каждой краски все смешивают и добавляют остальные реактивы.

Цитоплазму базофильных клеток окрашивают в светло-зеленые тона, ацидофильных — в золотисто-розовые.

Для лучшего прокрашивания ядер способ окраски несколько видоизменяют. Фиксированный мазок окрашивают гематоксилином в течение 1 мин, промывают проточной водой, после чего в течение 2—4 мин окрашивают опи-саным выше способом полихромным красителем.

4) Фиксированный одним из описанных выше способов мазок промывают в течение 2 мин в дистиллированной воде, окрашивают в течение 1—3 мин гематоксилином, промывают в течение 4—10 мин проточной водой, на 2 мин помещают в смесь из 70% изопропилового спирта с 2,5% уксусной кислоты, окрашивают по второму способу, промывают и снова помещают на 2 мин в смесь изопропилового спирта с уксусной кислотой (2,5%), на 2 мин в изопропиловый спирт, на 2 мин в ксилол и заключают в канадский бальзам.

5) Окраска крезилвиолетом. Фиксированный мазок проводят через 70° и 50° спирт, промывают дистиллированной водой, помещают на 30 с в 1% раствор уксусной кислоты при легком встряхивании, после чего дважды промывают в дистиллированной воде. В течение 3 мин окрашивают раствором крезилвиолета в ацетатном буфере 0,01 М, рН 4,0, осторожно встряхивая в течение первых 15—30 с. Раствор крезилвиолета готовят путем растворения 0,3 г его в 20—100 мл ацетатного буфера, фильтруют непосредственно перед употреблением. Мазок обезжиривают в двух ванночках с ацетоном по 10 и 5 с при легком встряхивании, помещают 2 раза по 5 мин в ксилол и заключают в перувианский бальзам.

Цитоплазма базофильных клеток окрашивается в серо-фиолетовый цвет, ацидофильных — в серо-голубой, промежуточные клетки окрашиваются в фиолетовый цвет с серым оттенком. На фоне окрашенной цитоплазмы отчетливо выступают ядра клеток, в которых обнаруживаются ядрышки хроматина.

В повседневной практике врачу-гинекологу более целесообразно пользоваться обычным способом окраски (гематоксилин-эозином). Полихромная окраска мазка при цитологическом исследовании целесообразна лишь после предварительной ориентации простыми методами и показана при необходимости проведения

более глубокого анализа дисфункции яичников, например при бесплодии.

Для более углубленного изучения процессов во влагалищном эпителии пользуются люминесцентной микроскопией.

Этот метод цитологического исследования основан на различном свечении химических соединений в протоплазме и ядре в ультрафиолетовом свете после специального окрашивания. Мазок фиксируют в растворе Карнуа или окрашивают без фиксации по способу Хайтингера 2 и исследуют с помощью люминесцентного микроскопа.

В фазу роста и созревания фолликула клетки поверхностного слоя имеют синюю или темно-зеленую протоплазму и зеленовато-желтое ядро. Во время овуляции синевато-зеленый тон поверхностных клеток влагалища постепенно превращается в коричнево-красный, а клетки остальных слоев остаются зелеными. Таким образом, наиболее типичный признак образования желтого тела — изменение окраски цитоплазмы в связи с изменением химической структуры клеток влагалища. Изменения в окраске связывают с циклическими изменениями строения клеточного белка и превращением дериватов кератина. Использование люминесцентной микроскопии расширяет возможности цитологического метода исследования.

При описании картины влагалищного мазка в соответствии с терминологией, принятой Международной академией гинекологической цитологии в 1958 г., пользуются терминами «поверхностные», «промежуточные», «атрофические» и «парабазальные» клетки (Masukawa, 1960).

В 1939 г. Geist и Salmon предложили оценивать цитологическую картину влагалищного мазка по четырем реакциям в зависимости от степени эстрогенных влияний в организме (рис. 29).

Первая реакция соответствует резкой эстрогенной недостаточности. В мазке определяются только атрофические клетки и лейкоциты. Вторая реакция соответствует умеренной эстрогенной недостаточности. В мазке преобладают атрофические клетки базального слоя, в небольшом количестве обнаруживаются клетки промежуточного типа и лейкоциты. При умеренной активности эстрогенных гормонов диагностируется третья реакция. Мазок состоит из клеток промежуточного типа различной формы и величины, встречаются отдельные клеточные скопления. Четвертая реакция влагалищного мазка обнаруживается при достаточной эстрогенной насыщенности организма. Мазок состоит из ороговевших или ороговевающих клеток. Лейкоциты и базальные клетки отсутствуют, небольшое количество клеток промежуточного типа.

Во времени овуляции клетки влагалищного эпителия крупные, полигональные, с бледной слабоокрашенной цитоплазмой и маленьким пикнотическим ядром, лежат обычно отдельно или не-

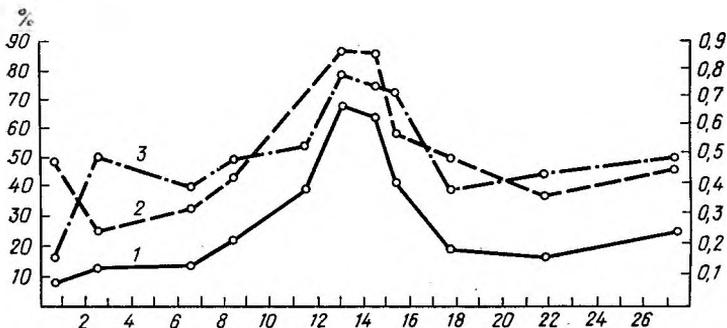


Рис. 30. Колебания КПИ и эозинофильного индекса в течение менструального цикла (по Zinser).

1 — колебания КПИ; 2 — отношение эозинофильного индекса к КПИ; 3 — колебания эозинофильного индекса.

большими группами. После овуляции клетки влагалищного эпителия (промежуточные) расположены большими группами и имеют завернутые края: в цитоплазме имеется выраженная зернистость.

При оценке кольпоцитогаммы пользуются подсчетом индексов, указывающих на процентное содержание во влагалищном мазке клеток различных слоев влагалищной стенки. Соответствующий индекс вычисляется путем сосчитывания 100, 200 или 500 клеток кольпоцитогаммы. Таким образом, определяется индекс ороговевших клеток поверхностных слоев с пикнотическими ядрами, или кариопикнотический индекс (КПИ), индекс промежуточных клеток и индекс атрофических или базальных клеток. Индекс созревания (ИС) представляется, например, в виде формулы — $5/20/75$, где указано число парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток на 100 подсчитанных. Сдвиг этой формулы влево означает увеличение числа незрелых клеток, вправо — возрастание зрелости, которое происходит под влиянием эстрогенных гормонов. Наряду с выявлением количества клеток различных слоев влагалищного эпителия среди клеток поверхностных слоев при полихромной окраске подсчитывают ацидофильный или эозинофильный и базофильный индексы. Индекс вычисляется под большим увеличением (43×10).

В нормальном менструальном цикле перед наступлением менструации средние показатели равны 30%, а после окончания менструации — 20—25%; к моменту овуляции они колеблются в пределах 60—85%. Ацидофильный индекс к моменту овуляции чаще всего составляет 30—45% (рис. 30).

При изучении кольпоцитогаммы целесообразно пользоваться приведенной ниже упрощенной схемой (табл. 1).

Разобранные критерии оценки кольпоцитогамм используются для характеристики функции яичников у женщин детородного

ОЦЕНКА КОЛЬПОЦИТОГРАММЫ

Реакция влагалищного мазка	Индексы влагалищного эпителия, %		
	атрофические	промежуточные клетки	поверхностные клетки
1	100	0	0
1—2	75	25	0
2	50	50	0
2—3	25	75	0
3	0	75	25
3—4	0	75—50	25—50
4	0	50—25	50—75

возраста. У женщин же переходного возраста в период климактерических изменений менструальной функции и после наступления менопаузы более целесообразно, следуя рекомендации М. Г. Арсеньевой (1973), давать развернутое описание кольпоцитогрaмм с выделением мазков пролиферативного, цитолитического, промежуточного, атрофического, смешанного и андрогенного типов.

Мазки пролиферативного типа состоят преимущественно из клеток поверхностного слоя, располагающихся то группами, то раздельно. КПИ и эозинофильный индекс могут быть высокими, но иногда эозинофилия не превышает 10%.

Мазки пролиферативного типа свидетельствуют о высоком уровне эстрогенных влияний и, по наблюдениям М. Г. Арсеньевой, встречаются у каждой четвертой женщины в пределах первых 5 лет менопаузы.

Мазки цитолитического типа, в которых обнаруживаются обрывки цитоплазмы разрушенных клеток и отдельно лежащие «голые» ядра, встречаются при снижении уровня эстрогенных влияний или при сочетании эстрогено-андрогенных влияний.

Мазки промежуточного типа состоят преимущественно из промежуточных клеток с большим округлым или овальным ядром, располагающихся группами или пластами. КПИ находится в пределах 5—15%, эозинофильный — не превышает 10%.

Мазки атрофического типа состоят в основном из базальных и парабазальных клеток и лейкоцитов, встречаются промежуточные клетки. В мазках смешанного типа могут встречаться все виды клеток: базальные, промежуточные и небольшое количество ороговевающих клеток поверхностных слоев. По мнению М. Г. Арсеньевой, подобный вид кольпоцитогрaммы характеризует слабую эстрогенную стимуляцию на фоне умеренной андрогенной стимуляции из коры надпочечников.

Мазки андрогенного типа состоят из промежуточных клеток с крупными ядрами и небольшого количества базальных

клеток и чаще обнаруживаются у женщин в менопаузе на фоне повышенной экскреции 17-кетостероидов с мочой.

Для оценки функции яичников используют и цитометрические исследования путем измерения с помощью микрометра величины 100 или 200 влагалищных клеток. Величина поверхностных клеток влагалищного эпителия колеблется в течение нормального менструального цикла в довольно широких пределах. На 4-й день средняя величина их составляет 573, на 10-й день — 728, на 14-й день — 1122 и на 18-й день — 359 мкм². У женщин через год менопаузы величина поверхностных клеток равна 364 мкм², а через 20 лет после прекращения менструальной функции — 107 мкм².

Диагностическая ценность цитологии влагалищного мазка подтверждается результатами сравнительных исследований с другими функциональными тестами. По литературным данным, у женщин с правильным двухфазным менструальным циклом характерная цитологическая картина влагалищного мазка совпадает с эндометрием секреторного типа в 78,8 — 93% (Hammond, 1963). Наибольшую точность дает кольпоцитогамма при динамическом исследовании, особенно при ежедневном взятии мазков из влагалища в пределах 10—22 дней менструального цикла.

Цитологическая картина влагалищного мазка отражает сумму гормональных влияний в организме женщины (эстрогенных, гестагенных и андрогенных) и является одним из наиболее четко выраженных критериев функционального состояния женской половой системы.

Рядом исследователей была предпринята попытка установления корреляции между картиной кольпоцитогаммы и другими показателями функции яичников. Так, В. М. Дильман (1958) указывает, что кольпоцитогамма не столько характеризует степень эстрогенных влияний и концентрацию эстрогенов в организме, сколько дает представление о физиологических колебаниях содержания этой группы гормонов в организме женщины. Согласно наблюдениям Liu (1960), проведенным на 365 женщинах, между показателями КПИ и строением эндометрия отчетливой корреляции не выявлено; более отчетливые совпадения были обнаружены между пролиферативной активностью эндометрия и индексом парабазальных клеток. При обнаружении в мазке определенного числа парабазальных клеток можно предположить наличие атрофических изменений в эндометрии.

М. Г. Арсеньевой и О. Н. Савченко (1974) была предпринята попытка сопоставить результаты кольпоцитологических исследований с выраженностью пролиферативных изменений эндометрия и уровнем экскреции прегнадиола с мочой. Проведенные ими исследования показали, что обнаруживается, как правило, выраженная корреляция между уровнем выделения прегнадиола с мочой и степенью преобразования эпителия влагалища под влиянием прогестерона по кольпоцитологическим данным при изучении этих показателей в динамике. Совпадение отмечалось в боль-

плитстве наблюдений при двухфазном менструальном цикле при среднем уровне выделения с мочой прегнадиола, равном в первой фазе менструального цикла 0,61 мг/сут, во второй — 3,12 мг/сут, а также и при однофазном менструальном цикле с колебаниями в аналогичные сроки обследования от 0,53 до 1,03 мг/сут. Вместе с тем у женщин с неполноценной фазой желтого тела при смещении пика нарастания эстрогенов ко второй половине менструального цикла при недостаточной или, наоборот, чрезмерной эстрогенной стимуляции возникает диссоциация в изменении соответствующих звеньев половой системы и трудности в определении истинного характера менструального цикла на основании применения какого-нибудь одного из функциональных тестов. Подобная диссоциация была отмечена ранее рядом авторов при обследовании больных миомой матки.

Таким образом, для объективной оценки особенностей менструального цикла кольпоцитологические исследования нужно сочетать с применением других тестов функциональной диагностики яичников и проводить этот комплекс исследований в динамике.

В литературе можно встретить рекомендации замены кольпоцитологического исследования цитологическим исследованием мазков из полости рта, однако сопоставление этих тестов с показателями экскреции с мочой эстрогенов, прегнадиола, 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов у 24 здоровых женщин с нормальным менструальным циклом (Dokumov, Sprasov, 1970) дает основание считать, что изучение мазков из полости рта не представляет собой ценного теста в оценке гормональной функции яичников.

При возникновении затруднений в использовании кольпоцитологического метода исследования (в момент кровотечений, при воспалительном процессе во влагалище и шейке матки, а также у девственниц) изучение функционального состояния половой системы может быть проведено у женщин путем цитологического исследования осадка мочи (уроцитогаммы).

Цитологическое исследование осадка мочи впервые было произведено в урологической практике для выявления рака мочевыводящих путей. В дальнейшем этим методом исследования стали пользоваться для выявления гормональных сдвигов в менструальном цикле, так как было обнаружено, что клеточные элементы осадка мочи претерпевают аналогично влагалищному эпителию циклические изменения.

Циклические изменения количества и качества клеток осадка мочи связаны с функциональным состоянием женской половой системы. Взаимосвязь между реакцией влагалищного эпителия и клеточным составом осадка мочи и уровнем содержания половых стероидных гормонов в женском организме объясняется их эмбриологической общностью. Многослойный плоский эпителий влагалища, эпителий треугольника Льега мочевого пузыря и эпителий уретры образуются из урогенитального синуса.

Методика. Для цитологического исследования осадка мочи лучше пользоваться первой порцией утренней мочи, в которой содержится наибольшее количество клеточных элементов.

Наряду с этим можно использовать и мочу, полученную в другое время суток. При необходимости сохранения мочи в течение более длительного срока, чем 12 ч, в нее с целью предотвращения возникновения дегенеративных изменений в клеточных элементах добавляют $\frac{1}{3}$ объема 95° спирта.

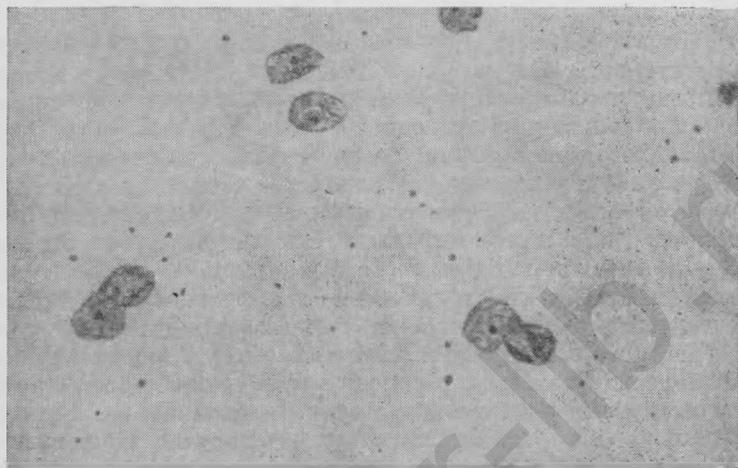


Рис. 31. Уроцитогамма при достаточной эстрогенной насыщенности.

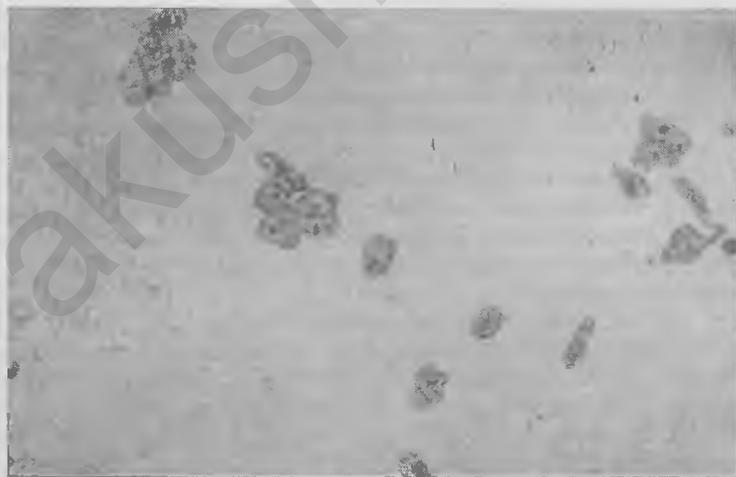


Рис. 32. Уроцитогамма при умеренном эстрогенном дефиците.

Методы приготовления мазка осадка мочи

1. Мочу фильтруют через кусочек ваты, помещенный в стеклянную воронку. Осевшими на вате элементами делают мазок на предметном стекле после предварительного нанесения на него тонкого слоя яичного белка. Мазок фиксируют медленно в смеси 95° спирта пополам с эфиром в течение 2 мин.

Предметное стекло с мазком может оставаться в фиксирующем растворе в течение многих дней.

2. 50 мл мочи центрифугируют в течение 10 мин со скоростью 2000 об/мин. Осадок мочи насыщают пипеткой и 1—2 капли осадка помещают на предметное стекло и фиксируют описанным выше способом.

Окраску производят одним из способов, применяемых при цитологическом исследовании влагалищного мазка (см. выше); наиболее целесообразно пользоваться полихромным методом окраски.

В осадке нормальной мочи обнаруживается пять типов клеток: базальные, промежуточные, ороговевающие (базофильные), ороговевшие (ацидофильные) и безъядерные ацидофильные элементы (рис. 34 и 32).

Количество безъядерных клеток в осадке мочи здоровых женщин детородного возраста колеблется в пределах 2—20% и в большей степени связано с выделением надпочечниковых стероидов, чем гормонов, вырабатываемых в яичнике. Выказывается предположение, что индекс содержания безъядерных клеток дает возможность судить о функции надпочечников при изменении функции яичников.

После общей оценки мазка производят подсчет 100 или 200 клеток и вычисляют индекс.

Динамика содержания в клеточном осадке мочи различных клеток многослойного плоского эпителия в соответствии с фазами менструального цикла приведена на рис. 33. Установлено, что соотношение между различными типами клеточных элементов определяется соотношением половых стероидных гормонов в организме.

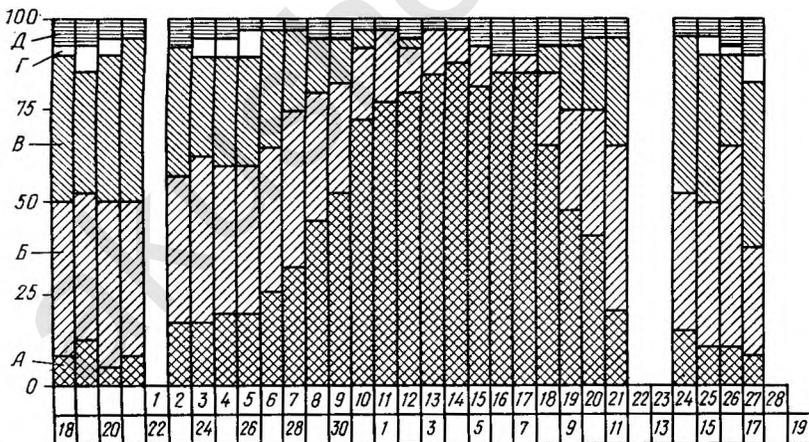


Рис. 33. Уроцитограмма нормального менструального цикла у женщины 30 лет (по Castellanos и Sturgis).

Тест на прегнандиол на 11-й день менструального цикла отрицательный, на 16-й и 19-й день — положительный. По горизонтальной оси — число месяца и день менструального цикла; по вертикальной — процентное содержание клеток: А — ороговевших; Б — ороговевающих; В — промежуточных; Г — базальных; Д — безъядерных элементов.

По наблюдениям А. Т. Бунина (1965), Motoli с соавторами (1963) и др., у здоровых нормально менструирующих женщин в возрасте 20—30 лет изменения эозинофильного и КПИ в мазках осадка мочи и влагалищных мазках совершаются параллельно. В мазках осадка мочи имеются лишь незначительные отличия в диаметре и степени окраски поверхностных клеточных элементов. Высказывается предположение, что диагностическая ценность обоих типов мазков одинакова.

Уроцитограмма является ценным вспомогательным методом функциональной диагностики яичников.

Изменение секреции шеечной слизи

На протяжении менструального цикла и физико-химические свойства, и количество шеечной слизи подвержены определенным циклическим колебаниям. Это послужило основой для изучения особенностей шеечной секреции в качестве тестов функциональной диагностики яичников.

В состав шеечной слизи входят свободные аминокислоты, полисахариды (глюкоза, галактоза, фруктоза, манноза, гексозамин), холестерин, липоидный фосфор. Жидкая часть секрета шеечных желез образуется из плазмы крови, а хлорид натрия и другие электролиты выделяются железами шеечного канала. Хлориды натрия составляют около 97%, белковые вещества — 0,77% ее состава.

Общее количество слизи в цервикальном канале колеблется в разные фазы менструального цикла от 60—90 до 200—700 мг/сут с максимальным количеством на 12—16-й день. К середине менструального цикла происходит нарастание концентрации хлоридов, сахара и повышение рН шеечной слизи. К моменту овуляции появляется так называемый феномен текучести шеечной слизи. Закономерно меняется также содержание глюкозорасщепляющих ферментов.

По наблюдениям Вопріані с соавторами (1971), масса сухого остатка отделяемого шеечного канала остается постоянной на протяжении менструального цикла и составляет в среднем 15 мг, и назначение эстрогенов здоровым женщинам приводит к увеличению количества секрета, но не меняет количества сухого остатка в нем. Под влиянием экзогенного прогестерона или синтетических прогестинов количество шеечного секрета уменьшается, но вязкость его увеличивается.

Изменение секреции шеечной слизи в соответствии со степенью эстрогенной насыщенности организма в менструальном цикле легло в основу так называемого феномена зрачка — одного из наиболее доступных клинических тестов деятельности яичников.

По наблюдениям О. А. Голубевой (1937), на 8—9-й день менструального цикла наружное отверстие цервикального канала

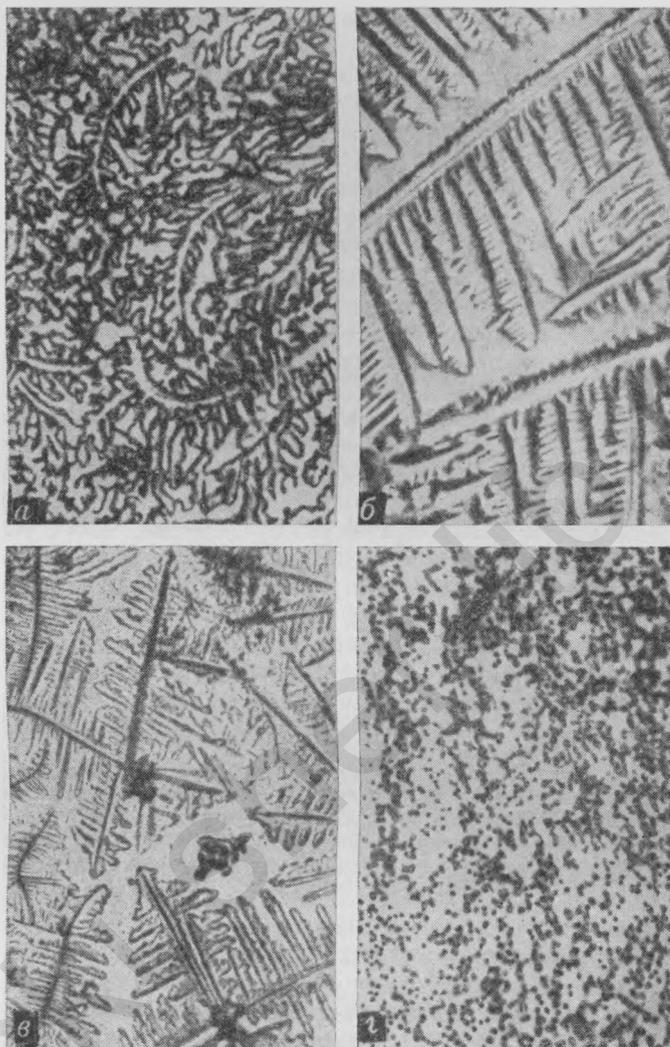


Рис. 34. Типы кристаллизации шеечной слизи у половозрелой женщины в течение менструального цикла.
а — на 10-й день; *б* — на 14-й день; *в* — на 15-й день; *г* — на 22-й день.

расширяется и в нем появляется стекловидная прозрачная слизь. В последующие дни менструального цикла происходит дальнейшее постепенное расширение (зияние) наружного маточного зева и увеличивается количество шеечной слизи. К моменту овуляции диаметр наружного зева шейки матки достигает $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{3}$ см. После овуляции зияние наружного зева постепенно умень-

шается и симптом «зрачка» исчезает на 20—25-й день менструального цикла.

Описанный феномен получил название симптома «зрачка» вследствие того, что при естественном и особенно искусственном освещении зияющий наружный зев напоминает темный зрачок глаза. Небольшое зияние наружного отверстия шейки матки обозначается +, среднее ++ и максимальное зияние до $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ см в диаметре, обнаруживаемое в срок овуляции +++.

Согласно современным данным, возникновение симптома «зрачка» связано не только с увеличением количества шеечной слизи, но и с изменением тонуса мускулатуры шейки матки.

Способность шеечной слизи давать при высушивании кристаллы, группирующиеся по типу «листа папоротника», описана впервые Paranicolaou (1946). Связь между кристаллизацией шеечной слизи и фазами нормального менструального цикла выявлена Ridberg (1948). Этот феномен получил в настоящее время широкое распространение для диагностики функции яичников и известен под названием феномена кристаллизации шеечной слизи, «арборизации» или «листа папоротника» (С. Н. Хейфец, 1960; А. М. Созанский, 1960; Beller, Vogler, 1962, и др.). Фигуры кристаллизации при высушивании дают и различные другие жидкие среды женского организма — слизь из зева и носа, слезная, спинномозговая жидкость, околоплодные воды и др. Однако наиболее типичные циклические изменения в соответствии с фазами менструального цикла обнаруживаются в слизи из канала шейки матки и носа.

Методика. После обнажения шейки матки сухими стерильными зеркалами в шеечный канал на глубину 0,5 см вводят в сжатом виде длинный анатомический пинцет, разжимают его и снова сжимают, после чего извлекают наружу. Захваченную пинцетом капельку слизи переносят на сухое предметное стекло и высушивают в течение 30 мин на воздухе. Мазок смотрят под микроскопом при увеличении в 100—200 раз (рис. 34).

Принятые в отечественной литературе обозначения типов кристаллизации приведены в табл. 2.

С 1-го по 5—6-й день менструального цикла препараты имеют аморфный вид и кристаллизация отсутствует; на 6—8-й день появляются слабые следы кристаллизации, на 8—14-й день кристаллизация постепенно сливается и достигает максимальной выраженности к моменту овуляции. Через 24 ч после овуляции в начальную прогестероновую фазу начинается разрушение «листа папоротника», который теряет разветвления. Фигуры кристаллов под влиянием прогестерона становятся «фрагментированными» в результате полного разрушения древовидной кристаллизации. В фазу расцвета желтого тела мазок шеечной слизи снова приобретает аморфный вид.

Механизм возникновения кристаллизации шеечной слизи при высушивании обусловлен физико-химическими сдвигами в коллоидном и электролитном ее составе, которые происходят на протя-

ОЦЕНКА ТИПОВ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ШЕЕЧНОЙ СЛИЗИ

Характеристика типа кристаллизации		Степень эстрогенной насыщенности организма
описание микроскопической картины	обозначения	
Кристаллизация отсутствует, слизь аморфная, в высушенной капле имеются скопления клеточных элементов	—	Глубокий эстрогенный дефицит
Кристаллизация со смазанным нечетким рисунком в виде отдельных стеблей и игл кристаллов, как бы теряющихся среди аморфной массы и клеточных элементов	+	Незначительная
Четко выражена структура листа папоротника с тонким и ясным рисунком	++	Умеренная
Крупные кристаллы группируются в виде листьев папоротника с массивным стеблем, утолщенным в 2—3 раза; ветви расходятся под углом 90°	+++	Максимальная

жения менструального цикла под влиянием женских половых гормонов — катаболитов обменных процессов. Установлено, что после диализа слизи воспроизвести кристаллизацию не удастся (А. М. Созанский, 1960; А. И. Ступко, С. Н. Кульбашник, 1962; Djurisc, 1962).

Интенсивность кристаллизации связана также и с рН шеечного секрета. А. И. Ступко и С. Н. Кульбашник получили в эксперименте феномен, аналогичный кристаллизации, при соединении молочной кислоты с ионами хлора. Кристаллизация в виде фигуры папоротника возрастает при повышении рН от 3,2 до 6. Прямым доказательством того, что кристаллы слизи цервикального канала состоят преимущественно из хлорида натрия, служат рентгеноструктурные исследования А. М. Созанского (1960) с искусственно полученными кристаллами этого вещества. При исследовании в рентгеновской камере оказалось, что межплоскостное расстояние кристаллов шеечной слизи полностью соответствует межплоскостным расстояниям кристаллов хлорида натрия.

Beck, Budde, Neukauf и Seifert (1971) показали, что рост кристаллов хлорида натрия, подобных дендритам, обнаруживаемым при высушивании шеечной слизи, можно получить не только под влиянием половых гормонов, но также при воздействии различными высокомолекулярными поверхностноактивными веществами. Авторы высказывают предположение о том, что образование фигуры «листа папоротника» может быть обусловлено наличием в шеечной слизи мукоидов. Оптимальные условия для формирования дендритов представляют следующие соотношения — 0,2 мг мукоидов и 0,2 мл 0,93% раствора хлорида натрия, которые имеют место в шеечной слизи вблизи от срока овуляции. Повышение кон-

центрации мукоидов в эксперименте свыше 0,5 мг при неизменном уровне хлорида натрия приводит к прекращению образования кристаллов в связи с повышенным образованием протективных коллоидов. Авторы считают, что такое соотношение имеет место в шеечной слизи как в раннюю фолликулиновую фазу, так и в фазу желтого тела.

Интенсивность кристаллизации шеечной слизи зависит от толщины слоя и условий высушивания мазка и прямо пропорциональна эстрогенной активности организма. Достоверность теста с кристаллизацией шеечной слизи испытывалась путем сравнения с гистологической картиной эндометрия.

По литературным данным, при однократном параллельном исследовании полное совпадение наблюдается у 72% обследованных, сомнительный диагноз — у 10%, неправильный — у 18%. При проведении повторных динамических исследований точность диагноза функции яичников с помощью феномена кристаллизации шеечной слизи возрастает. Совпадение диагноза с результатами соскобов эндометрия имело место в 85% случаев, сомнительный диагноз в 3%, ошибочный в 12% случаев.

Таким образом, изменение физических и химических свойств слизи следует рассматривать не как непосредственный показатель овуляции, а скорее как тест, позволяющий судить об изменении степени эстрогенной насыщенности организма женщины на протяжении менструального цикла. Что касается времени овуляции, то с помощью описанного теста его можно установить лишь ретроспективно.

У женщин, страдающих цервицитом, маточными кровотечениями, у девственниц можно пользоваться исследованиями мазков слизи из носа, в которых обнаруживаются идентичные варианты типов кристаллизации соответственно фазам менструального цикла.

Изменения химического состава влагалищного содержимого

Наряду с изучением изменений клеточного состава влагалищного содержимого и физико-химических свойств шеечной слизи для определения циклических колебаний в состоянии половой системы у женщин могут быть использованы и другие тесты — определение скрытого межменструального кровотечения путем выявления содержания гемоглобина, липидов и глюкозы в содержимом влагалища.

Скрытое межменструальное кровотечение (овуляторное) выявляется с помощью современных высокочувствительных проб на определение гемоглобина в содержимом влагалища у 90% женщин с правильным менструальным циклом.

Исследование производится при помощи модифицированного теста Грегерсена. В 5 мл ледяной уксусной кислоты незадолго до проведения исследований растворяют 25 мг солянокислого бензидаина и 200 мг перекиси бария и хранят в темной стеклянной банке. Деревянную палочку с ватным тампоном на конце вводят во влагалище легким вращательным движением и извлекают наружу. На ватный конец извлеченной из влагалища палочки помещают 1—2 капли реактива, вращая при этом палочку для равномерного пропитывания ваты. При положительной реакции на гемоглобин в течение 15 с появляется голубовато-зеленоватая окраска, при отсутствии же в содержимом влагалища гемоглобина окрашивания не наступает.

У женщин с нормальным менструальным циклом признаки скрытого межменструального кровотечения выявляются через несколько дней после овуляции. Продолжается скрытое кровотечение 1—4 дня. Появление скрытого межменструального кровотечения связывают с изменением гормональных соотношений в организме женщины в момент овуляции, в частности с нарастанием выделения прогестерона на фоне снижения эстрогенной активности. Наличие же в содержимом влагалища эритроцитов, возможно, является следствием экстравазации их из сосудов эндометрия. У некоторых женщин в этом периоде наблюдаются заметные кровянистые выделения из половых путей, нередко сопровождающиеся болевыми ощущениями внизу живота. По мнению Е. И. Кватера (1961), это указывает на некоторые нарушения в менструальном цикле и встречается также при отсутствии овуляции.

Использование данных количественного определения липоидов во влагалищном содержимом для диагностики функции яичников основано на установленном факте закономерных колебаний содержания липоидов в клетках влагалищного эпителия в соответствии с фазами менструального цикла.

Для определения количества липоидов во влагалищном содержимом разработан микрометод, дающий возможность количественного определения и разделения внутри- и внеклеточно расположенных липоидов (Entschev, 1968). После обработки влагалищного содержимого 50% раствором хлористоводородной кислоты липоиды извлекают эфиром и хлороформом и определяют гравиметрическим методом.

Техника. После введения влагалищного зеркала маленькой металлической ложечкой с длинной ручкой собирают содержимое со стенок влагалища, помещают в обезжиренный мерный стаканчик, взвешивают и добавляют равное по весу количество 50% раствора хлористоводородной кислоты. Если при этом общий объем субстрата окажется меньше 5 мл, то на следующий день повторно берут материал и добавляют к первой порции. К точно измеренному количеству разведенного хлористоводородной кислотой содержимого влагалища добавляют 1 мл 50% раствора хлористоводородной кислоты и растирают в фарфоровой чашечке для разрушения клеток. Помещают в пробирку с обратным холодильником в виде стеклянной трубочки, в течение получаса держат на водяной бане и охлаждают под струей проточной воды.

Пробирку с сухим остатком споласкивают вначале 5 мл дистиллированной воды, затем 5 мл эфира и поочередно сливают в сосуд емкостью 50 мл. К раствору добавляют 10 мл эфира, встряхивают в течение 5 мин и оставляют стоять, после чего нижний слой удаляют и всю процедуру повторяют дважды с 5 мл эфира. Экстракт, полученный описанным способом, фильтруют через предварительно обезвоженный сульфатом натрия фильтр и помещают для высушивания в термостат при 37°С.

Для получения более чистого экстракта липоидов сухой остаток растворяют в 5 мл хлороформа, энергично встряхивают в делительной воронке и снова удаляют нижний слой. Добавляют повторно 5 мл хлороформа, фильтруют и снова высушивают в термостате. Сухой остаток взвешивают и проводят расчет количества липоидов на 1 мл влагалищного содержимого.

При раздельном определении вне- и внутриклеточно расположенных липоидов содержимое влагалища, смешанное с 50% раствором хлористоводородной кислоты, центрифугируют в течение 10—15 мин при 1000—1500 об/мин, удаляют нижний слой клеток и затем описанным выше способом определяют содержание внеклеточных липоидов во влагалищном содержимом.

В первую фазу нормального менструального цикла среднее количество экстрагированных с помощью микрометода липоидов колеблется от 2 до 10 мг/мл. В лютеиновую фазу менструального цикла содержание липоидов увеличивается почти в 2 раза. Момент повышения уровня кривой содержания липоидов является признаком прошедшей овуляции.

Метод количественного определения содержания липоидов во влагалищном секрете позволяет с достаточной достоверностью установить наличие фазы менструального цикла.

Определение содержания глюкозы в содержимом влагалища и шеечного канала является также одним из непрямых тестов для определения дня овуляции.

С этой целью специальный аппликатор из пластмассы с хлопчатобумажным, импрегнированным энзимом глюкозо-оксидазой конусом помещают в шеечный канал матки на глубину 2 см или в задний свод влагалища на 5 мин, после чего извлекают и сразу же оценивают. Так как при сопоставлении с воздухом и светом цвет аппликатора меняется, сравнение получаемого окрашивания с колориметром (цветная колонка 7 стандартов) следует проводить в пределах первых минут после извлечения.

Результаты исследований (Sequy, Sergent, 1959; Siegler, 1960; Birnberg, Wexler, Gross, 1963) показали, что циклические колебания в содержании глюкозы в шейке матки и влагалище происходят параллельно колебаниям эстрогенного уровня. У некоторых больных совпадения были доказаны при осмотре яичников во время чревосечения.

Вместе с тем Birnberg с соавторами пришли к заключению о том, что процентное содержание глюкозы выше в содержимом влагалища, чем в содержимом шейки матки. Было также установлено, что первые признаки выделения глюкозы железами эндометрия обнаруживаются в конце 2-й недели менструального цикла, перед овуляцией. В связи с этим разбираемый тест дает лучшую корреляцию с прозрачностью и текучестью шеечной слизи (так как отражает колебания уровня эстрогенных влияний), чем с кривой базаль-

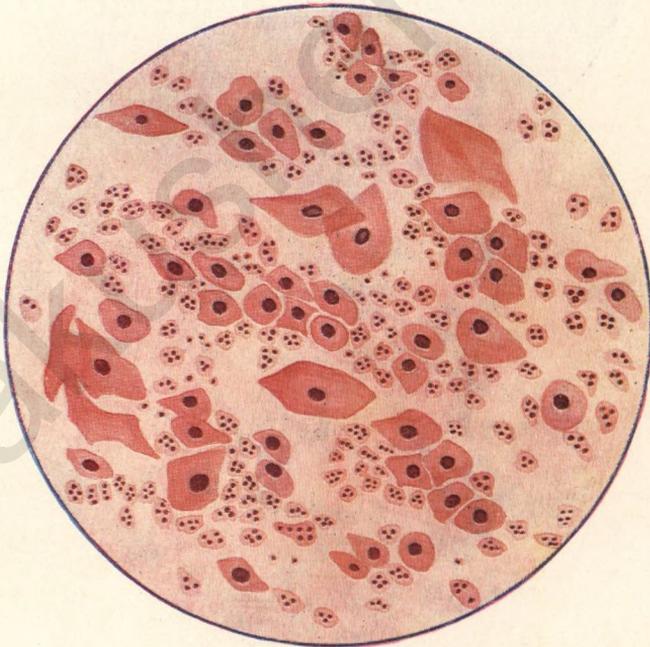
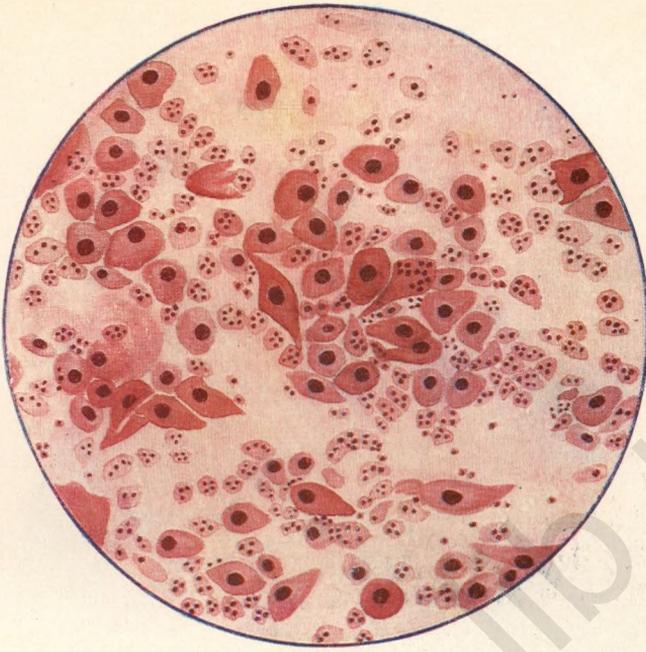


Рис. 29. Классификация влагалищных мазков
(по Geist и Salmon).
а — первая реакция; б — вторая реакция.

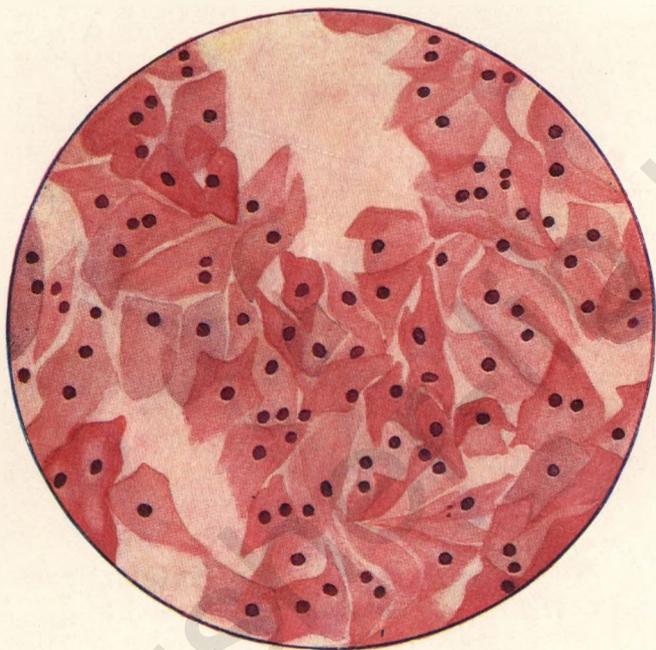


Рис. 29 в (продолжение).
в — третья реакция.

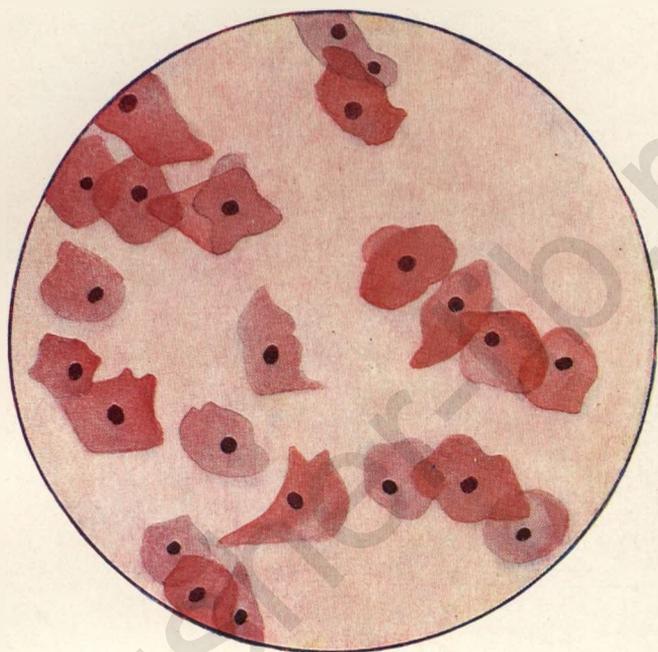


Рис. 29 г (продолжение).
г — четвертая реакция.



Рис. 56. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (по Е. Н. Петровой, 1964).

ной температуры, которая более тесно связана с продукцией прогестерона и соотношениями между эстрогенами и прогестероном.

Было доказано, что внутришечный тест основан на контакте смоченного энзимом тампона со слизистой оболочкой шеечного канала, а не с шейной слизью, и установлено, что шейный и влагалищный тесты выявляют различные закономерности. Так, ко времени овуляции содержание глюкозы в слизистой оболочке шеечного канала при определении с помощью упомянутых специальных индикаторов соответствует 0,5%, а в содержимом влагаллица превышает 2%. Подтверждением этого служит обнаружение положительных тестов на глюкозу в содержимом влагаллица и у женщин, подвергавшихся гистерэктомии с интактными яичниками.

В противоположность полученным данным обследования шейки матки, в содержимом влагаллица обнаруживается глюкоза в течение всего менструального цикла и типичная картина характеризуется повышением ее содержания ко времени овуляции и вторым повышением — на 24—25-й день менструального цикла, т. е. ко времени второго пика образования эстрогенных гормонов.

Внутрикожные пробы

Внутрикожная проба применяется как тест определения чувствительности кожи к эстрогенным гормонам. В настоящее время внутрикожные пробы проводят с введением в кожу препаратов эстрогенных гормонов, прогестерона и андрогенов.

Методика. 0,1—0,2 мл масляного раствора эстрадиола или фолликулина (1 мл — 10 000 единиц) или прогестерона (0,5% раствор) вводят через тонкую иглу шприцем для инсулина в кожу внутренней поверхности плеча, предплечья или голени. На 3 см выше другим шприцем для контроля вводят аналогичное количество масла-растворителя. Внутрикожную пробу рекомендуют проводить в первую половину дня, а препараты вводить в слегка подогретом виде. Через 1—2 мин в месте введения образуется и в контроле белая папула, которая довольно быстро исчезает.

При положительной внутрикожной пробе местная реакция проявляется возникновением красной папулы диаметром 0,5—2 см, сопровождающейся кожным зудом. Папула держится 1—3 дня после введения гормона. Наибольший диаметр ее, по Н. В. Свечниковой и О. Ю. Крупко-Большовой (1958), измеряют циркулем или линейкой. Площадь круга вычисляют по формуле:

$$S = \pi r^2 = 3,142 \times r^2;$$

площадь эллипса:

$$S = \pi ab,$$

где r — радиус круга; a и b — половины осей эллипса.

При отрицательной внутрикожной пробе и проба, и контроль имеют одинаковый вид. Исследования нужно проводить на 7—8-й, 14—15-й, 21—22-й, 27—28-й день менструального цикла.

У здоровых женщин с правильным менструальным циклом положительная внутрикожная проба с эстрогенными гормонами

появляется или только в день овуляции, или на 10—14-й день менструального цикла. Этот тест дает точное представление об овуляции у женщин.

Возникновение местной реакции в ответ на введение внутрискожно гормонов обычно связывают с физиологической аллергической реакцией, обнаруживаемой при введении половых гормонов извне в определенные дни менструального цикла, характеризующиеся максимальной эстрогенной насыщенностью женского организма. Наряду с этим некоторые авторы рассматривают данный феномен не как проявление аллергической реакции, а как результат прямого воздействия гормонов на кожу.

Сопоставление результатов внутрискожных проб с эстрогенными гормонами с цитологической картиной влагалищного мазка, кривой базальной температуры, уровнем выделения половых стероидных гормонов с мочой выявило довольно точное совпадение внутрискожной пробы с другими функциональными тестами.

Внутрискожная проба с женскими половыми стероидными гормонами используется для установления феномена овуляции. Ею пользуются и при дифференциальном диагнозе нарушений менструального цикла в отношении гипер- и гипозэстрогении с целью выявления повышенной чувствительности к эстрогенным гормонам при дисфункциональных кровотечениях, синдроме альгодисменореи (Е. М. Говорухина, 1973) и др.

Гиперемийная реакция на яичниках крыс

Гиперемийная реакция на яичниках крыс предложена в качестве теста функции яичников Farris (1948) и основана на способности яичников неполовозрелых крыс давать гиперемию при введении утренней мочи женщины, полученной в определенные дни менструального цикла.

Методика. В первоначальном варианте 2 мл утренней мочи вводят подкожно 22-дневным крысам массой 40—60 г линии Вистар. Через 2 ч крыс отравляют светильным газом и производят оценку степени гиперемии яичников путем сравнения с колориметрической таблицей.

В связи с тем что воспроизведение описанной методики было связано с некоторыми трудностями, была дана ее модификация.

Обследуемая женщина прекращает принимать жидкость накануне дня обследования с 18 ч. 3 мл утренней мочи вводят неполовозрелым самкам крыс внутривбрюшинно. Через 4 ч крыс отравляют хлороформом. Опенку степени гиперемии яичников производят путем сравнения с контрольным животным, а не с колориметрической таблицей.

Реакция яичников оценивается как положительная, сомнительная и отрицательная. Положительной считают реакцию с появлением гиперемии в одном или в двух яичниках.

Моча женщин с правильным двухфазным менструальным циклом дает положительную гиперемийную реакцию на яичниках крыс в течение 6 последних дней созревания фолликула. Овуляция.

по-видимому, происходит в последний день положительной гиперемийной реакции. Время овуляции может быть определено с точностью до 6—12 ч.

Возникновение положительной гиперемийной реакции в середине менструального цикла большинство исследователей связывают непосредственно не с самим феноменом овуляции, а с предовуляторным циклом кривой выделения с мочой ЛГ.

При сравнительных исследованиях с другими тестами функциональной диагностики была обнаружена корреляция в 75—95 % случаев (Dresner, Cohen, 1960).

Гиперемийная реакция на яичниках неполовозрелых крыс, с помощью которой выявляется предовуляторный пик выделения с мочой ЛГ дает возможность косвенно судить о происшедшей овуляции.

Определение содержания аскорбиновой кислоты в моче

Основанием для использования метода определения содержания аскорбиновой кислоты в моче для диагностики функции яичников послужили наблюдения ряда авторов (А. И. Осякина-Рождественская, 1945; Е. М. Вихляева, 1966; Е. П. Самборская, Т. Д. Фердман, 1966; Pillay, 1940; Paeschke, 1969; Wagner *с. а.*, 1970, и др.) о наличии тесной связи между обменом аскорбиновой кислоты, функцией яичников и стероидогенезом в яичниках и коре надпочечников. Так, установлено, что содержание аскорбиновой кислоты в яичниках зависит от возраста, физиологических особенностей женского организма и фаз менструального цикла. По данным Wagner с соавторами (1970), у женщин детородного возраста содержание аскорбиновой кислоты составляет в среднем 443 мкг/г ткани яичника. Экспериментальные ауторадиографические исследования с аскорбиновой кислотой, меченной C^{14} , показали, что накопление ее в ткани яичника происходит преимущественно в гранулезном эпителии зреющего фолликула. Аскорбиновая кислота участвует в стероидогенезе, преимущественно при реакциях окисления. При овуляции происходит ее выделение вместе с яйцеклеткой; установлено участие аскорбиновой кислоты в процессах оплодотворения и выдании плодного яйца (Paeschke, 1969).

Согласно наблюдениям Р. М. Лутошкиной (1970), Nicoga и Glarola (1970), у здоровых женщин детородного возраста наибольшее количество аскорбиновой кислоты в плазме крови содержится в фазе роста и созревания фолликула. Так, в фазе роста и созревания фолликула содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови составляет $1,09 \pm 0,04$ мг %, в фазе желтого тела $—0,92 \pm 0,03$ мг % ($P < 0,001$), а уровень экскреции ее с мочой $0,99 \pm 0,03$ и $0,77 \pm 0,11$ мг/ч соответственно ($P < 0,01$). Вместе с тем показатели клиренса аскорбиновой кислоты в эти фазы менструального

цикла различаются не столь существенно: $1,44 \pm 0,06$ в фазу роста и созревания фолликула и $1,2 \pm 0,05$ в фазу желтого тела (Р. М. Лутошкина, 1970).

В середине менструального цикла уровень выделения аскорбиновой кислоты с мочой снижается, что взаимосвязано с другими признаками овуляции. Однако падение уровня выделения аскорбиновой кислоты с мочой наблюдается за 2 дня до появления обычных признаков овуляции. По данным Р. М. Лутошкиной, в сроки, близкие к овуляции (± 48 ч), содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови составляет $0,84 \pm 0,02$ мг%, уровень выделения ее с мочой $0,52 \pm 0,02$ мг/ч, и клиренс снижается почти в 2 раза по сравнению с первой фазой менструального цикла — до $0,76 \pm 0,04$. При ановуляторном цикле показатели экскреции аскорбиновой кислоты с мочой в различные сроки менструального цикла существенно не различаются.

Тест для определения овуляции и функции желтого тела по уровню выделения аскорбиновой кислоты с мочой был впервые предложен в 1940 г. Pillay, который обнаружил, что в момент овуляции выделение последней заметно снижается и не зависит от пищевого рациона и различных внешних воздействий.

Другие исследователи проводят определение уровня выделения аскорбиновой кислоты с мочой в условиях насыщения организма витамином С с одновременным контролем базальной температуры, циклических изменений в шейке матки и кольцитологических исследований. При ежедневной даче 500 мг витамина С выделение его с мочой обычно находится на уровне 1200—1500 мм/мл, а ко времени овуляции снижается, по данным Paeschke, на 50%.

Методика. Обследуемые получают внутрь один раз в день 0,5 г аскорбиновой кислоты. Определение уровня выделения ее с мочой производят через 3—6 ч после приема.

Определение аскорбиновой кислоты основано на исследовании порции мочи, выделенной за определенный промежуток времени, путем титрования ее 0,001 N раствором 2,6-дихлориндофенола. Устанавливают время сбора мочи, для чего утром отмечают время первого мочеиспускания. Затем берут исследуемую порцию мочи, отмечают ее объем. В колбу наливают с помощью пипетки 0,5 мл ледяной уксусной кислоты, 40 мл мочи и 10,6 мл дистиллированной воды и титруют 0,001 N раствором 2,6-дихлориндофенола до слабо-розового окрашивания, не исчезающего в течение 30 с. Проводят два параллельных исследования. Производят титрование в контрольной пробе (0,4 мл ледяной уксусной кислоты + 14,5 мл воды).

Расчет:

$$X = \frac{(a - b) \times K \times 0,088 \times B}{4 \vartheta}$$

где a — количество миллилитров краски, пошедшее на титрование исследуемой мочи (берут среднее из двух исследований); b — количество миллилитров краски, пошедшее на титрование контрольного раствора; K — поправка на титр краски; B — объем собранной мочи в миллилитрах; ϑ — время между двумя мочеиспусканиями в часах; 0,088 — количество аскорбиновой кислоты в миллилитрах, соответствующее 1 мл 0,001 N раствора краски.

При титровании этим реактивом удается определить только восстановленную или неокисленную аскорбиновую кислоту. Для одновременного определения аскорбиновой кислоты и ее метаболитов — дегидроаскорбиновой и дикетогулоновой кислот — пользуются колориметрическим методом Роз и Кютера (1943).

Двухфазные колебания уровня выделения с мочой аскорбиновой кислоты со снижением во вторую фазу нормального менструального цикла связывают с повышением уровня выделения ЛГ передней доли гипофиза.

Изменения состава крови

Для определения функции яичников довольно широко пользуются изучением состава форменных элементов, белков и др. Эти показатели подвергаются закономерным сдвигам в соответствии с фазами менструального цикла.

Установлено, что к середине менструального цикла повышается содержание лейкоцитов. Повышается содержание тромбоцитов, эритроцитов (осмотическая резистентность их снижается), гемоглобина, а также содержание общего белка и его фракций. К началу менструации наступают обратные сдвиги — снижается содержание эритроцитов (осмотическая резистентность их повышается), тромбоцитов, лейкоцитов, понижается процент гемоглобина, общее количество белка и белковых фракций и др. Описанные сдвиги наиболее отчетливы в момент овуляции и менструации и используются для суждения о прошедшей овуляции (Орро, Albertazzi, 1960; Ferris, Galver, Budd, 1962).

Наибольшее распространение получил тест с определением числа тромбоцитов и эозинофилов в периферической крови.

Методика определения тромбоцитов. Кровь для исследования берут натщак из мочки уха и общепринятым способом определяют число тромбоцитов.

В первую фазу менструального цикла содержание тромбоцитов нарастает до 11—14-го дня, а к концу этого цикла, наоборот, снижается (А. Н. Примак, 1964; Pepper, Lindsay, 1960; Möbius, Johannes, 1963).

При систематическом обследовании женщин с правильным двухфазным менструальным циклом выявлены статистически достоверные сдвиги содержания тромбоцитов. Средние показатели по дням менструального цикла оказались следующими: 1-й день 161 000, 2-й — 172 000, 4-й — 193 000, 6-й — 196 000, 8-й — 214 000, 10-й — 209 000, 12-й — 203 000, 14-й — 205 000, 16-й — 199 000, 18-й — 194 000, 20-й — 194 000, 22-й — 189 000, 24-й — 181 000, 26-й — 172 000, 28-й — 161 000, 30-й — 146 000. Кривая содержания тромбоцитов имеет два цикла — на 8-й и 14-й день. Статистически достоверными оказались различия между 1-м и 2-м; 8-м и 14-м днем и между 8—14-м и 26—30-м днем (рис. 35). При сопоставлении с кривой базальной температуры установлено, что второй пик кривой содержания тромбоцитов совпадает с повышением кривой базальной температуры.

В настоящее время циклические колебания содержания тромбоцитов связывают с проявлениями циклических нервно-вегета-

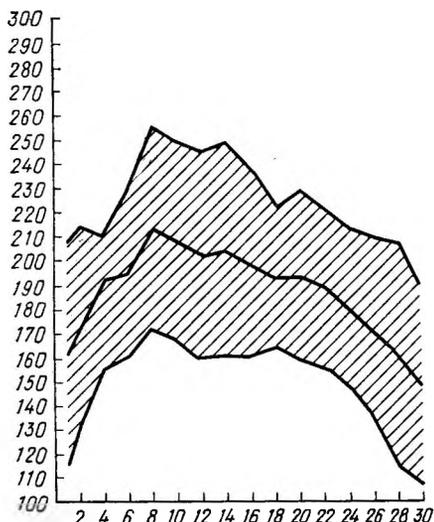


Рис. 35. Колебания содержания тромбоцитов при 4-недельном менструальном цикле (по Мббiус и Johannes).

По вертикальной оси — содержание тромбоцитов (в тысячах в 1 мм³ крови); по горизонтальной — день менструального цикла. Дни менструаций 1—4, 28—30. Заштрихованы пределы доверительных границ среднего арифметического, линия в середине заштрихованной полосы — средний уровень тромбоцитов в течение менструального цикла.

тивных влияний в организме женщины в соответствии с фазами менструального цикла.

Эозинофильный тест используется для оценки функции яичников в связи с тем, что содержание эозинофилов в периферической крови претерпевает циклические колебания в соответствии с фазами менструального цикла.

Методика определения эозинофилов. Содержание эозинофилов в 1 мм³ крови определяют в 11—12 ч дня. Для подсчета количества эозинофилов кровь набирают в меланжер для лейкоцитов и разводят в 10 раз раствором эозина в следующей пропорции: 1% эозина 2,5 мл, ацетона 2,5 мл, дистиллированной воды 50 мл. После тщательного размешивания и фильтрования раствор пригоден к употреблению в течение 15 дней. Осторожное смешивание крови с раствором эозина в меланжере производят в течение 3 мин, после чего дважды с заполнением камеры производят счет эозинофилов в камере Фукса—Розенталя. Эозинофилы обнаруживают по отчетливым красноватым опалесцирующим включениям.

Р а с ч е т:

$$\text{Количество эозинофилов в 1 мм}^3 \text{ крови} = \frac{\text{Количество сосчитанных эозинофилов} \times 10}{3,2}$$

В первую фазу менструального цикла отмечается большее количество эозинофилов; начиная со дня овуляции число эозинофилов в периферической крови постепенно снижается. На 11—15-й день менструального цикла содержание эозинофилов равно соответственно 6%, 10%, 11% и 12%, на 16—19-й день (при двухфазной кривой базальной температуры) — 9%, 7%, 5% и 4%.

Для выяснения причин снижения содержания эозинофилов проведены исследования с введением половых стероидных гормонов. Установлено, что введение масляного раствора эстрогенов (1 мг) вызывает повышение числа эозинофилов, а введение прогестерона (20 мг) — его снижение.

Сдвиги в содержании эозинофилов в периферической крови на протяжении менструального цикла объясняются главным образом влиянием АКГГ. Это показывают наблюдения с введением

АКТГ и последующим определением микрометодом в плазме крови 17-оксикортикостероидов, содержание которых в крови достигает максимума к моменту овуляции (Pepper, Lindsay, 1960).

* * *

Многообразие тестов функциональной диагностики яичников дает практическому врачу большие возможности для изучения особенностей менструальной функции у женщин. Как уже указывалось, диагностические возможности описанных тестов различны. Одни тесты — исследование соскоба эндометрия и измерение базальной температуры, дают ответ о наличии двух фаз менструального цикла непосредственно, другие позволяют судить об изменениях степени эстрогенной насыщенности организма (кольпоцитограмма), уроцитограмма, симптомы кристаллизации шеечной слизи, третьи — о выделении ЛГ (гиперемийная реакция на яичниках крыс, определение уровня выделения с мочой аскорбиновой кислоты и др.).

Хотя достоверность выявления фаз менструального цикла с помощью разных методов различна, необходимо отметить, что точность диагностики значительно возрастает при динамическом обследовании женщины в течение менструального цикла. Обследование с помощью функциональных тестов желательно проводить каждые 3 дня в течение первых и последних 10 дней менструального цикла и ежедневно в пределах 11—20 дней его, а при отсутствии такой возможности — на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й день менструального цикла.

Наиболее простыми и доступными методами обследования в амбулаторных условиях являются кольпоцитограмма, симптом кристаллизации шеечной слизи, симптом «зрочка», базальная температура, с помощью которых можно составить полное представление о менструальном цикле.

Методы функциональной диагностики яичника обеспечивают широкие возможности для своевременного выявления различных нарушений менструального цикла, а следовательно, для рационального лечения больных с этой патологией.

Литература

- Арсеньева М. Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. Л., «Медицина», 1973, с. 255.
- Арсеньева М. Г., Савченко О. Н. Сопоставление данных кольпоцитологического исследования и экскреции прегнандиола при сравнительной оценке функции желтого тела. — «Акуш. и гин.», 1971, № 9, с. 31.
- Бунин А. Т. Применение уроцитограммы для целей функциональной диагностики в гинекологии. — «Акуш. и гин.», 1965, № 3, с. 53.
- Вихляева Е. М. О клинико-физиологических взаимоотношениях между функцией надпочечников и половой системы женщин. — В кн.: Надпочечник в физиологии и патологии женской половой системы. Под ред. Е. М. Вихляевой и В. В. Меньшикова. М., 1966, с. 3.

- Говорухина Е. М.* Новое в патогенезе и терапии альгодисменореи. — В кн.: Тезисы докл. 7-го Междунар. конгр. акушеров-гинекологов. М., 1973, с. 354.
- Грязнова И. М.* Рентгенопельвеография, флебография, эндоскопия в гинекологии. М., «Медицина», 1965, с. 144.
- Заяц Л. Д.* Клиническая антропометрия и ее применение в детской гинекологии. — В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. Под ред. Л. С. Персианинова и М. Н. Кузнецовой. М., 1973, с. 39.
- Лукомский Г. И., Березов Ю. Е.* Эндоскопическая техника в хирургии. М., «Медицина», 1967, с. 399.
- Лутюшкина Р. М.* Обмен аскорбиновой кислоты до и после абдоминальной гистерэктомии у больных миомой матки. — В кн.: Миома матки. Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения. Под ред. Е. М. Вихляевой. М., 1970, с. 73.
- Мануилова И. А., Крутьковская Н. П.* К диагностике предрака эндометрия. — «Акуш. и гин.», 1970, № 10, с. 6.
- Петрова Е. Н.* Гистологическая диагностика заболеваний матки. М., «Медицина», 1964, с. 170.
- Примак А. Н.* Некоторые показатели свертывающей системы крови женщин при нормальном и нарушенном менструальном цикле. — «Акуш. и гин.», 1964, № 1, с. 105.
- Савченко О. Н.* Гормоны яичника и гонадотропные гормоны. Л., «Медицина», 1967, с. 270.
- Самборская Е. П., Фердман Т. Д.* К вопросу о механизме прерывания беременности аскорбиновой кислотой. — «Бюлл. эксп. биол.», 1966, № 8, с. 96.
- Топчиева О. И.* Гистологическая диагностика по соскобам эндометрия. Л., «Медицина», 1967, с. 136.
- Die kristallographische Grundlagen des Arborisationsphänomenes des Cervixschleimes.* — «Arch. Gynäk.», 1971, Bd 210, S. 76. Aut.: K. Beck, U. Buddle, A. Neuhaus, K. Seifert.
- Dokumov S., Spasov S.* A comparison of oral and vaginal smears in women with normal menstrual cycles. — «Acta Cytol.», 1970, v. 14, p. 31.
- Influenza dell'equilibrio ormonale sulle secrezioni cervicali.* — «Monit. ostet. ginec.», 1971, v. 42, p. 105. Aut.: A. Bompiani, N. Gareea, S. Jacobelli, C. Angeloni.
- Nicora G., Glarola A.* Signification et valeur clinique de certains «tests indirects» de l'ovulation. — «Gynec. prat.», 1970, v. 21, p. 27.
- Paeschke K.* Die Beteidigung der Ascorbinsäure am Ovulations Vorgang. — «Arch. Gynäk.», 1969, Bd 207, S. 54.
- Rötzer J.* Erweiterte Basaltemperaturmessung und Empfängnisregelung. — «Arch. Gynäk.», 1968, Bd 206, S. 195.
- Über den Ascorbinsäuregehalt im menschlichen Ovar.* — «Zbl. Gynäk.», 1970, Bd 92, S. 1060. Aut.: F. Wagner, K. Hofmann, W. Preibsch, G. Koob.

III. Общие принципы обследования женщин с нарушениями менструального цикла

Рассмотренные в главе II методы исследования функционального состояния половой системы женщины касались главным образом тестов функциональной диагностики яичников. С помощью этих методов удается без особых затруднений определить основные особенности менструального цикла — наличие и характер овуляции и степень выраженности фазы развития желтого тела и тем самым выявить больных с различными нарушениями процесса овуляции, лежащими в основе патологии менструальной функции.

Вместе с тем для успешного лечения, кроме уточнения характера нарушений менструального цикла, необходима объективная информация об особенностях патогенеза и длительности существования этих нарушений. В связи с тем что функция половой системы регулируется сложными и многообразными нейрогуморальными механизмами, при обследовании больных возникает потребность в функциональной оценке различных звеньев цепи нейроэндокринной системы, связанной с репродуктивной функцией женского организма — высших отделов центральной нервной системы (кора больших полушарий, гипоталамо-гипофизарные структуры), яичников, гормонально зависимых отделов половой системы (матка, маточные трубы и влагалище), а также надпочечников и щитовидной железы, деятельность которых тесно связана с состоянием и функцией половой системы.

Многие из перечисленных моментов можно уточнить уже в процессе изучения анамнеза при первом знакомстве с больной и одновременно наметить план и последовательность проведения специальных исследований. Так, кроме обычного изучения гинекологического анамнеза, особое значение приобретает уточнение возраста родителей к моменту рождения больной, состояние их здоровья, течение беременности у матери, особенностей развития в

раннем детском возрасте и периоде полового созревания, уточнение перенесенных заболеваний и имевших место контактов, в частности с больными туберкулезом, различных нервно-психических заболеваний, острых аффектов и психических травм.

Нередко уже на этом первом этапе обследования представляется возможным уточнить время появления первых клинических признаков заболевания, не так уж редко встречающихся в период полового созревания (например, некоторых форм вирильного синдрома), а также высказать предположение об их этиологии, в частности при выяснении перенесенного в детстве или в период полового созревания туберкулеза, ревматизма, хронических заболеваний дыхательных путей и носоглотки и др.

Особенно детально изучается специальный гинекологический анамнез, процесс становления менструальной функции, время менархе, изменения ее в юношеском возрасте, появление и темп развития вторичных половых признаков. Подробно расспрашивают больную о появлении и развитии клинических признаков нарушений менструальной функции, о проводившемся общем и специальном лечении. Важное значение для прогноза и выбора метода лечения имеет уточнение применявшихся ранее методов исследования, назначавшихся гормональных препаратов, доз и длительности лечения.

В связи с тем что способность к оплодотворению и зачатию и вынашиванию беременности является одним из основных критериев полноценности функции половой системы женщины, особенно подробно изучают особенности детородной функции — время наступления первой и интервалы между последующими беременностями, их течение, в частности появление угрозы ее прерывания, и исходы. Кроме того, уточняют по возможности данные о течении родов и послеродового и послеебортных периодов, величину кровопотери, сопутствовавшей этим состояниям, длительность коллаптоидных состояний при массивных кровопотерях, возникновение лихорадочных состояний вследствие септических осложнений. Изучение этих моментов имеет важное значение для выявления причин так называемых вторичных нарушений менструальной функции. При бесплодии уточняют его продолжительность и особенности проводившегося лечения.

При объективном обследовании обращают внимание на внешний вид больной, выраженность вторичных половых признаков, показатели физического развития. Оценке телосложения может способствовать характеристика типа лица, в частности «лунообразная» форма его характерна для синдрома Кушинга, при общем и генитальном инфантилизме нередко у больных встречается маленькое, детское «личико». При осмотре серьезное внимание следует уделять характеристике состояния кожных покровов. Наличие очаговых пигментаций, полос растяжения характерно для дисфункции надпочечников. У женщин в климактерическом периоде наблюдается потеря эластичности кожи и

последняя по Е. Тетеру (1968) может приобретать вид «стега-ного» одеяла.

Осмотр кожного волосяного покрова дает возможность выявить признаки половой дифференцировки соответственно генетическому полу. Так, у здоровых женщин граница оволосения лба имеет дугообразную форму, а шеи — характеризуется наличием трех зубцов: двумя боковыми и одним средним. У генетически обусловленных мужчин на лбу линия оволосения имеет изогнутую форму с двумя боковыми углублениями на висках, а на шее граница оволосения характеризуется наличием не трех, а двух боковых зубцов (рис. 36). Одновременно обращают внима-

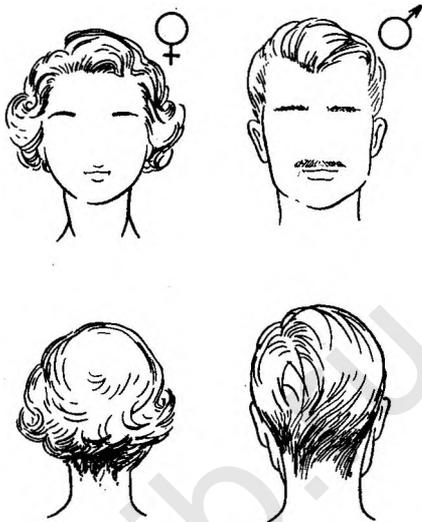


Рис. 36. Особенности волосяного покрова на голове.

ние на характер оволосения в области лобка и больших половых губ, в подмышечных впадинах, на лице, конечностях и передней брюшной стенке. При оценке развития волосяного покрова кожи с точки зрения выраженности вторичных половых признаков, кроме описания характера границ волосяного покрова на голове, пользуются оценкой по трехбалльной системе, где:

- Ax_1 и P_1 — характеризует наличие единичных прямых волос на лобке и в подмышечной впадине,
- Ax_2 и P_2 — скудное половое и подмышечное оволосение, волосы прямые,
- Ax_3 и P_3 — обозначают полноценное развитие разбираемых вторичных половых признаков, подмышечная впадина, лобок и большие половые губы покрыты вьющимися волосами.

Наряду с этим оценивают состояние и степень развития молочных желез также по балльной системе:

- Ma_1 — припухание околососкового кружка и увеличение его размера;
- Ma_2 — коническая грудь, околососковое поле бледное, сосок плоский;
- Ma_3 — юншеская грудь, форма груди округлая, околососковый кружок пигментирован, сосок над ним возвышается.

При оценке степени развития молочных желез у больных с нарушениями менструальной функции следует руководствоваться данными наблюдений, проведенных Е. А. Богдановой и Р. Г. Саркисян (1972) у 2232 здоровых девочек и девушек в возрасте 7—19 лет. Развитие их, так же как и специфического оволосения по женскому типу, продолжается в среднем 4—5 лет и, как правило, заканчивается к 16—17 годам. Иначе говоря, оценка этих показателей физического развития может способствовать

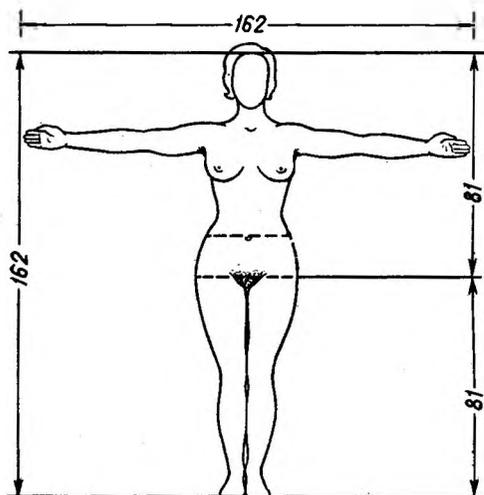


Рис. 37. Основные размеры взрослой женщины.

больной, является оценка типа телосложения с помощью антропометрических исследований. Наряду с осмотром применяют и объективное измерение больной с помощью ростомера, обычной сантиметровой ленты, тазомера, а иногда специальных приборов. Так, для правильно сложенной женщины характерны следующие признаки (рис. 37): одинаковая длина верхней и нижней частей тела (граница — межтрохантерная дистанция), одинаковые рост и расстояние между концами пальцев разведенных рук. У евнухидов верхняя часть тела значительно меньше нижней, и расстояние между концами пальцев разведенных рук больше длины тела; у гипофизарных карликов отмечаются обратные соотношения.

Более точные и показательные данные при обследовании больных с вирильным синдромом дает определение антропометрических кривых (морфограмм) по Descourt и Doumic (1950). Авторы предложили определять пять размеров, используя сантиметровую ленту, ростомер, тазомер:

- A* — окружность грудной клетки (во время выдоха), под молочными железами, на уровне articulatio sternoxiphoides;
- B* — высоту большого вертела бедра от пола;
- C* — рост;
- D* — расстояние между большими вертелами бедер;
- E* — расстояние между плечевыми костями (плечами) на уровне больших бугорков.

У взрослых здоровых женщин расстояние между плечами меньше расстояния между большими вертелами бедер, а у мужчин —

уточнению степени инфантилизма при некоторых эндокринопатиях.

При исследовании молочных желез пользуются данными пальпации для выявления мастопатии и методом бесконтрастной маммографии. Детальное исследование состояния молочных желез необходимо производить у каждой больной с нарушениями менструальной функции вследствие нередкого сочетания патологических изменений в молочных железах с дисфункцией яичников.

Следующей задачей, возникающей при объективном исследовании

Рис. 38. Морфограмма
(по Descourt и Doumic).

Горизонтальная сплошная линия — «идеальные» размеры мужчины ростом 171 см; кривая прерывистая линия — средние размеры здоровой женщины ростом 161 см.

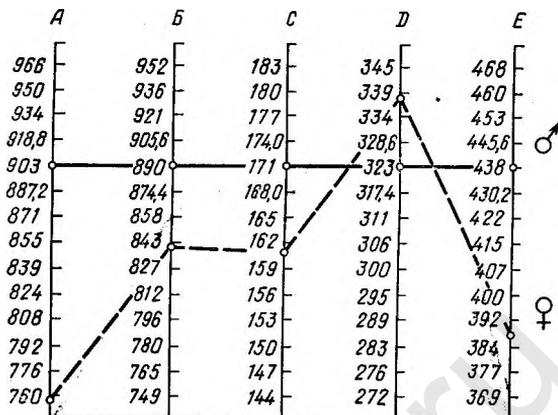
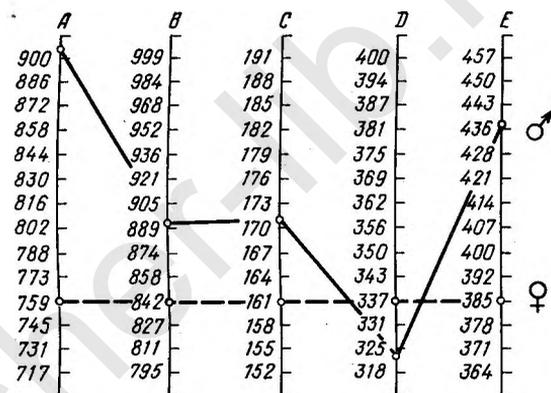


Рис. 39. Морфограмма
(по Descourt и Doumic).

Горизонтальная прерывистая линия — «идеальные» размеры женщины ростом 161 см; кривая сплошная линия — средние размеры здорового мужчины ростом 171 см.



наоборот. У взрослых женщин округлость груди меньше окружности груди у мужчин. Descourt и Doumic произвели указанные выше пять измерений у 100 здоровых мужчин в возрасте от 21 года до 30 лет и у 150 здоровых женщин в возрасте от 18 до 30 лет. Они составили две характерные морфограммы — на одной из них по горизонтали даны «идеальные» размеры мужчины и в виде кривой средние размеры здоровой женщины (рис. 38), на второй, наоборот, по горизонтали даны «идеальные» размеры женщины и в виде кривой изображены средние размеры здорового мужчины (рис. 39).

Горизонтальная линия «идеального типа» (мужчины, женщины) была получена следующим образом. За основу были взяты цифры роста, изображенные на ординате С (для мужчины 171 см, для женщины 161 см). Путем вариационной статистики выведены пропорциональные отклонения для каждого размера на расстоянии 3 см (по ординате роста — для мужчин от 144 до 183 см, для женщин от 152 до 191 см) и соответственно нанесены каждый по

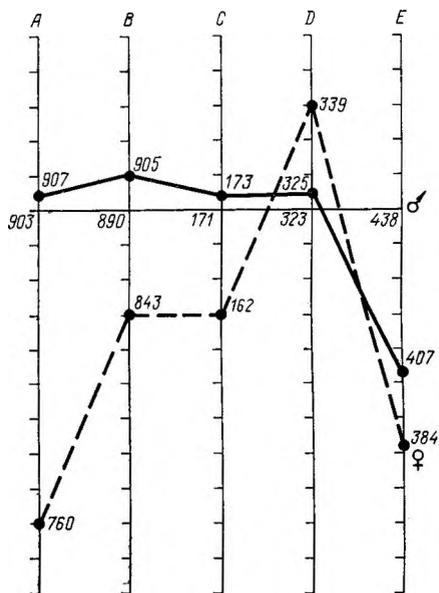


Рис. 40. Морфограмма больной 27 лет с функциональным бесплодием на почве ановуляции.

Генитальный инфантилизм (тепагасхе в 18 лет). Стертая форма вирильного синдрома — гиперфункция коры надпочечников (собственное наблюдение).

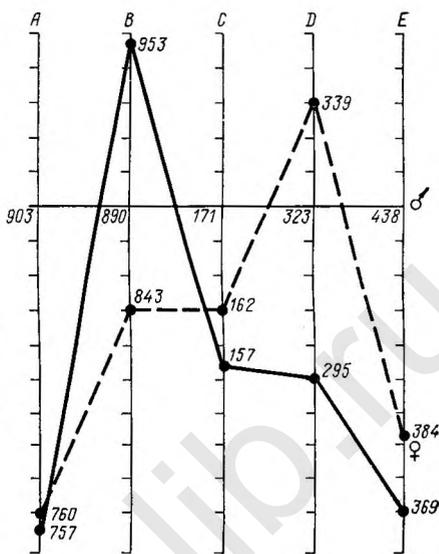


Рис. 41. Морфограмма больной 20 лет.

Вторичная аменорея гипоталамо-гипофизарного генеза. Генитальный инфантилизм (собственное наблюдение).

своей ординате. Показатели роста даны в сантиметрах, остальные измерения — в миллиметрах.

Сравнение кривых, изображенных на рис. 38 и 39, дает яркую характеристику половых особенностей телосложения женщины и мужчины: относительно малые величины окружности груди и расстояния между плечами и большое расстояние между большими вертелами бедер у женщин и диаметрально противоположные отношения у мужчин. Определение морфограммы с успехом может быть использовано при обследовании больных с нарушениями менструальной функции.

Оценка типа телосложения с помощью морфограмм дает прежде всего возможность ретроспективной оценки особенностей соотношений уровней гормональных влияний (эстрогенных и андрогенных) в период полового созревания, определяющих размеры отдельных частей тела в период формирования костного скелета. При этом необходимо учитывать, что увеличение показателей физического развития резко замедляется с 15 лет и, как указывалось выше, прекращается в 17 лет. Исключение составляют, по Е. А. Богдановой и Р. Г. Саркисян (1972), лишь поперечные раз-

меры таза, увеличение которого заканчивается в 19 лет. Таким образом, все размеры, используемые для построения морфограммы, кроме окружности грудной клетки, дают возможность выявить связь дисфункции яичников с периодом полового созревания или исключить подобную зависимость. Размер окружности грудной клетки (А) подвижный и увеличивается, в частности, при некоторых формах гипоталамо-гипофизарных нарушений в зрелом возрасте (например, при синдроме Кушинга).

В качестве примера приведем морфограммы 2 больных (рис. 40 и 41) с ановуляторными нарушениями менструального цикла, возникшими на фоне различных гормональных сдвигов в период полового созревания. При сопоставлении особенностей соотношений размеров отдельных частей тела у этих 2 больных удается выявить преобладание андрогенных влияний в период полового созревания у одной из них (см. рис. 40) вследствие гиперфункции коры надпочечников и относительное преобладание андрогенных влияний вследствие эстрогенного дефицита, что проявилось в абсолютном и относительном увеличении длины нижних конечностей в результате замедления процесса окостенения эпифизов длинных трубчатых костей у другой больной (см. рис. 41).

Вторичные изменения на морфограмме после окончания периода полового созревания, характеризующиеся увеличением окружности грудной клетки, приведены на рис. 42.

Кроме определения соотношений отдельных размеров тела, весьма характерны половые отличия в расположении обоих предплечий в состоянии супинации (рис. 43).

При объективном обследовании больных с нарушениями менструальной функции необходимо оценить соотношение показателей роста и веса, а также топографию распределения подкожного жирового слоя. Показатели массы целесообразно выражать в процентах к «должной» массе. Последний определяется с помощью специальных номограмм (А. А. Покровский, 1964) с уче-

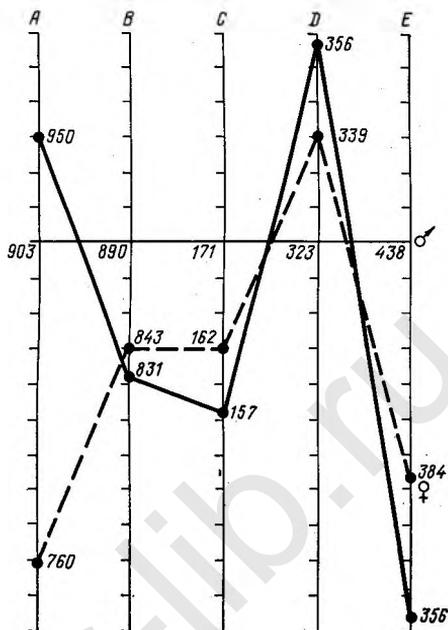


Рис. 42. Морфограмма больной 22 лет. Вторичная аменорея. Адипозо-генитальная дистрофия (синдром Бабинского — Фрелиха). Вес 84,5 кг (+ в массе +25 кг за последние 4 года).

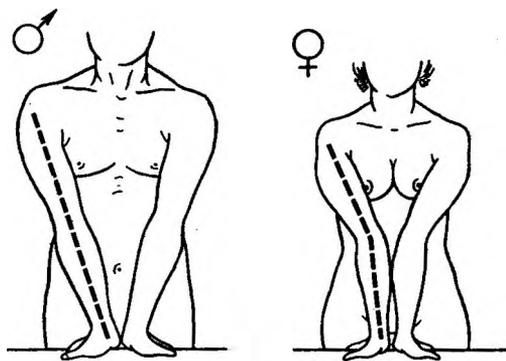


Рис. 43. Расположение предплечий в состоянии супинации у мужчин (слева) и женщин (справа).

том возраста, роста и типа телосложения обследуемых. При этом нужно учитывать, что физиологические колебания находятся в пределах 91—110% «должной» массы.

При специальном гинекологическом исследовании в дополнение к обычно применяющимся методам оценки состояния половых органов особенно подробно изучают особенности строения наружных ге-

ниталий. При этом можно выявить гипертрофию клитора, пигментацию половых губ, характерные для некоторых форм вирильного синдрома, или, наоборот, признаки недоразвития.

При внутреннем гинекологическом исследовании и при осмотре с помощью зеркал (девочек при помощи уретро- или вагиноскопа) следует обратить внимание на особенности развития мочеполовой системы (наличие *sinus urogenitalis*, *uterus foetalis*, *infantilis*), а также на состояние придатков матки (наличие опухоли, кисты яичника, поликистозных яичников). В дополнение к гинекологическому исследованию, особенно при нарушениях менструальной функции, применяют (динамически) такие методы функциональной диагностики, как цитологическое исследование влагалищных мазков, определение пикнотического индекса, феномена «зрачка», базальной температуры тела, гистологическое исследование соскоба слизистой оболочки матки. В сомнительных или в трудных для распознавания случаях производят кульдо- или лапароскопию.

Кульдоскопия — диагностический метод осмотра органов малого таза через маточно-прямокишечное пространство. Для этого применяется осветительный прибор (кульдоскоп), который вводят путем прокола заднего свода влагалища. Показанием к кульдоскопии является подозрение на склерокистозные яичники, гормонопродуцирующие опухоли яичников. Противопоказания: заболевания сердца с нарушением компенсации, острые и подострые воспалительные процессы половых органов, тазовой брюшины, спайки в маточно-прямокишечном углублении, фиксированная ретрофлексия матки, расположение опухоли в маточно-прямокишечном углублении.

Лапароскопия, или пневмоперитонеоскопия, является одним из методов эндоскопического исследования в гинекологии и состоит в осмотре органов малого таза оптическим инструментом, введенным в брюшную полость через переднюю брюшную стенку пос-

ле предварительного разреза (длина 1,5—2 см) ее до апоневроза. До этого в брюшную полость для создания пневмоперитонеума вводят кислород или лучше углекислый газ (от 800 до 1500 см³). Лапароскопию целесообразно применять у женщин с обширными спайками в малом тазу или фиксированной ретрофлексией матки, когда кульдоскопия противопоказана. Противопоказаниями к пневмоперитонеуму являются: пороки сердца с явлениями нарушения кровообращения, острый и подострый воспалительный процесс, резкий метеоризм. Исследования последних лет наглядно показали диагностическую ценность метода для дифференциальной диагностики опухолей малого таза, склерокистозных яичников, воспалительных образований придатков матки, а также для выявления генетически обусловленных дефектов развития половой системы женщины (например, дисгенезии гонад и др.).

При обследовании больных применяют также газовую рентгенопельвеографию малого таза на фоне искусственно созданного газового контраста — пневмоперитонеума. Этот метод исследования (называемый также геникографией) состоит из двух этапов: из создания пневмоперитонеума и рентгенографии органов малого таза, которую производят сразу же после создания пневмоперитонеума. В некоторых случаях при получении нечетких данных применяют би-контрастную геникографию, т. е. газовую рентгенографию в сочетании с метросальпингографией; с этой целью в матку вводят 3—5 мл йодолипола.

Показания к применению геникографии: необходимость распознавания склерокистозных яичников, дифференциация между опухолью половой системы и экстрагенитальной опухолью, опухолью матки и яичника, диагностика пороков развития.

Рентгенологическое исследование производится также для дифференцированной оценки развития и функционального состояния различных отделов матки и маточных труб. При этом удается выявить пороки развития матки, состояние перешейка матки (несостоятельность его), иногда уточнить этиологию поражения маточных труб.

Детальное описание этих специальных методов исследования состояния женской половой системы приводится в соответствующих руководствах, упомянутых в главе II настоящего издания.

С помощью комплекса перечисленных и рассмотренных методов исследования — изучения анамнеза, данных осмотра и наружного исследования, специального гинекологического исследования и применения тестов функциональной диагностики яичников, а иногда и изучения содержания половых стероидных гормонов в плазме крови и моче врач может составить представление о сущности патологического процесса в половой системе женщины.

При установлении диагноза, кроме использования функциональных тестов и определения уровня выделения половых гормо-

нов с мочой, пользуются также и функциональными пробами с гормонами. Среди них достаточно широкое распространение получили пробы с прогестероном и хорионическим гонадотропином.

Пробу с прогестероном чаще применяют для уточнения уровня эстрогенных влияний у больных с аменореей. Проба считается положительной, если в течение 10—13 дней от начала введения прогестерона в течение 4—8 дней внутримышечно (общая доза 40—80 мг) или спустя 5—8 дней от последнего введения у обследуемой появляется менструальноподобная реакция или если при дисфункциональном кровотечении непосредственно после введения прогестерона отмечается остановка его (П. Чамов, С. Станев, 1965; С. Н. Хейфец, 1969). Снижение или отсутствие реакции эндометрия на прогестерон свидетельствует о наличии слабой эстрогенной стимуляции или о повреждении и ареактивности эндометрия. Вместе с тем положительная проба с прогестероном дает возможность исключить маточную форму аменореи и указывает на достаточную эстрогенную активность яичников. В то же время С. Н. Хейфец отмечает, что проба может быть положительной вне зависимости от преимущественно яичникового или гипоталамо-гипофизарного происхождения аменореи.

Проведение пробы с хорионическим гонадотропином способствует уточнению генеза ановуляции, т. е. выявлению первично-яичниковых нарушений или недостаточности лютеинизирующей функции гипоталамо-гипофизарной системы. Хорионический гонадотропин назначают в течение 5 дней внутримышечно по 2000 единиц или хориогонин по 1500 единиц при ненарушенном ритме менструаций с 12—14-го дня, при гипоменструальном синдроме — независимо от времени менструального цикла. Результаты оценивают по повышению уровня экскреции pregnandiola с мочой, повышению уровня базальной температуры или с помощью кольпоцитогаммы и изучения особенностей секреции шеечной слизи. Показателем положительной пробы служит также появление менструальноподобного кровотечения спустя 8—14 дней после отмены препарата. Проба с хорионическим гонадотропином может осуществляться, так же как и проба с прогестероном, лишь при наличии достаточно высокого уровня эстрогенных влияний и адекватной чувствительности яичников к ЛГ.

Вместе с тем на следующем этапе объективного исследования с целью уточнения патогенеза заболевания, особенно при тяжелых формах нарушений менструальной функции, проводят изучение функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы и оценивают психический статус больных. Кроме обычного неврологического исследования, уточнению степени вовлечения в патологический процесс гипоталамо-гипофизарных структур способствуют проведение электроэнцефалографических исследований, проведение проб на толерантность к углеводам, рентгенологическое исследование области турецкого седла и других костей черепа.

При проведении проб на толерантность к углеводам обследуемой дают натощак 50 г глюкозы в 200 мл теплой воды с исследованием гликемического профиля в постели через 15; 30; 60; 90; 120 и 150 мин после сахарной нагрузки.

Оценку показателей интенсивности алиментарной гликемии проводят по: (1) времени и достижению максимального уровня сахара в крови, (2) продолжительности гипергликемической фазы и (3) интенсивности алиментарной гипергликемии, т. е. по отношению в процентах среднего повышенного после нагрузки углеводами уровня сахара в крови к его исходной величине. При выявлении отклонений от нормы применяют дополнительно пробы с инсулином и адреналином.

При изучении функционального состояния гипоталамо-гипофизарного отдела центральной нервной системы вспомогательное значение имеют данные рентгенографии области турецкого седла, которые дают возможность косвенно получить представление о величине гипофиза и, следовательно, о его функции (М. Юлес, И. Холло, 1963; И. А. Мануилова, Е. Н. Моисеева, 1969, и др.). Не всегда существует строгий параллелизм между величиной турецкого седла и функцией гипофиза, однако обнаружение изменений его контуров и деформаций, по мнению ряда авторов, может свидетельствовать о «рентгенологических последствиях» патологических изменений функции нейро-эндокринной системы. И. А. Мануилова (1972) провела наблюдения у женщин после выключения функции яичников и выявила зависимость между изменениями со стороны четырехугольной пластинки, задних клиновидных отростков, состояния спинки турецкого седла и др. и тяжестью гипоталамических нарушений.

Для получения объективных данных о форме и размерах гипофиза рентгенологическое исследование нужно проводить в строго определенном положении. Для оценки турецкого седла характеризуют его форму и величину, ширину входа, костную структуру стенок, контуры. При правильном измерении сагиттального и вертикального размера турецкого седла у взрослых людей разница между размером гипофиза и турецкого седла в среднем не превышает ± 1 мм. Установлен также параллелизм между вертикальным и сагиттальными размерами. Рентгенографию турецкого седла производят на расстоянии 1 м от фокуса трубки до пленки, так как при таком расстоянии достигается наименьшее искажение его истинного размера. При принятом рядом авторов расстоянии в 60 см размер турецкого седла искажается в большей степени.

Для снимка голову больного укладывают строго параллельно пленке и пучок луча центрируют на середину линии, соединяющей наружный угол глаза и слуховой проход. Для правильной оценки рентгенологической картины турецкого седла определяют его размер — наибольший, передне-задний или сагиттальный, соединяющий наиболее отдаленные точки между передней и задней стенкой, вертикальный и глубину турецкого седла. Послед-

ния соответствует высоте перпендикуляра, восстановленного к касательной, проведенной к середине дна до межклиновидной линии, соединяющей средние и задние клиновидные отростки.

Размер турецкого седла следует оценивать только в сопоставлении с размером черепа. Принято считать физиологической длину черепа 18—19 см, однако имеются данные о более широком ее колебании—от 17,5 до 20,5 см. При нормальном размере черепа турецкое седло считается неизменным, если передне-задний размер соответствует 12—15 мм и глубина составляет 9—12 мм (на снимках, произведенных в стандартных условиях). При производстве рентгеновских снимков на расстоянии 1 м за нормальный размер турецкого седла можно условно принять передне-задний — от 9 до 12 мм, а глубину — от 8 до 9 мм. Турецкое седло больше или меньше этого размера следует считать уменьшенным или увеличенным. При изучении рентгеновских снимков обращают внимание на непрерывность и четкость контуров, состояние костной структуры (остеопороз спинки), проводят сравнительное изучение толщины затылочной, теменной и лобной костей. Согласно исследованиям И. А. Мануиловой и Е. Н. Моисеевой (1969), толщина затылочной кости, измеренная у здоровых женщин на 2 см выше затылочного бугра, составляет $8,2 \pm 1,22$ мм, а после кастрации наблюдается углощение ее почти в 2 раза — до $12,8 \pm 3,57$ мм.

Наряду с изучением данных электроэнцефалографии, суждением о величине и функции аденогипофиза на основании исследования рентгенограмм черепа и области турецкого седла, проведением специальных нагрузочных проб на толерантность к углеводам очень важным критерием функции гипоталамо-гипофизарных структур является изучение показателей циклической и базальной секреции гонадотропных гормонов, как ФСГ, так и ЛГ. Естественно, что подобные исследования должны проводиться в динамике с ежедневным определением уровня экскреции гонадотропных гормонов с мочой. Средний уровень базальной экскреции ЛГ у здоровых женщин детородного возраста составляет $50,2 \pm 4,4$ МЕ/л, а циклической — $239,5$ МЕ/л. При оценке кривых гормональной экскреции обращают также внимание и на время появления пиков выделения гонадотропинов, сопоставляя их с показателями функциональных тестов деятельности яичников.

Необходимой частью общего исследования нейро-эндокринной системы у больных с нарушениями менструальной функции является изучение функции щитовидной железы и надпочечников, особенно при выявлении функциональных изменений в состоянии гипоталамо-гипофизарной системы. Изучение функции щитовидной железы проводится общепринятыми методами клинического исследования и радиоиндикации, по поглощению щитовидной железой I^{131} , содержанию в плазме крови белковосвязанного йода и др.

Для уточнения первичного или вторичного характера гипотиреоза в дополнение к упомянутым методам исследования применя-

ют пробу с ТТГ. В течение 2 дней вводят внутримышечно по 4 единицы ТТГ (всего 8 единиц) и оценивают результаты исследования по увеличению поглощения щитовидной железой I^{131} . Пробу считают положительной, если эти показатели увеличивались не менее чем вдвое по сравнению с исходными данными. С. Н. Хейфец (1968) указывает, что пробу с ТТГ и повторное исследование с I^{131} можно проводить не ранее чем через 2 мес после первого исследования при условии, что обследуемая не будет принимать в этот период препаратов, содержащих йод или бром.

Увеличение после нагрузки ТТГ поглощения щитовидной железой I^{131} указывает на вторичный диэнцефально-гипофизарный генез гипотиреоза.

Важную роль при обследовании больных с нарушениями менструальной функции играет изучение функции надпочечников, особенно при обнаружении проявлений так называемого вирильного синдрома. Различные варианты рентгенологического исследования могут способствовать установлению диагноза опухоли или массивной гиперплазии надпочечников.

В связи с тем что непосредственная пальпация надпочечников ввиду их небольшого размера (ширина 2—3 см, длина 4—6 см, толщина 3—6 см) и забрюшинной локализации, как правило, невозможна и они пальпируются лишь в редких случаях развития большой опухоли, применяют супраренорентгенографию и в дополнение к ней ряд функциональных проб.

Методика супраренорентгенографии, или, точнее, оксигеносупраренорентгенографии, состоит в следующем. Предварительно вводят 70—100 мл 0,25% раствора новокаина в околопочечную клетчатку, а затем 300—500 см³ кислорода. Через час после этого производят многоосевую предварительную рентгеноскопию при ventro-дорсальном направлении лучей. Снимок делают при напряжении 70—80 кВ/50 мА при экспозиции 2—4 с. Этот метод позво-



Рис. 44. Супраренорентгенограмма при опухоли левого надпочечника.

ляет в подавляющем большинстве случаев поставить диагноз опухоли надпочечника (рис. 44) или исключить его.

Большую ценность имеет рентгенологическое исследование в условиях рентгенопневмоперитонеума. Преимущество этого метода по сравнению с супраренорентгенографией состоит в возможности получить снимок обеих почек.

Методика. Производят пункцию между заднепроходным отверстием и копчиковой костью, и в рыхлую ретроперитонеальную клетчатку вводят 1000—1200 см³ кислорода. Снимки производят через 2—3 ч после введения кислорода для того, чтобы за это время газ проник в околопочечную клетчатку. Нормальные надпочечники представляются в виде небольших треугольной формы теней над верхними полюсами почек.

Montgomery и Welbourn (1963) считают, что несомненные преимущества имеет сочетание внутривенной пиелографии с томографией на фоне пресакрального введения углекислоты. По мнению этих авторов, введение воздуха или кислорода для целей контрастирования надпочечников может давать лучшую рентгенологическую картину; преимуществом же применения углекислоты является снижение риска эмболии. 1500 мл углекислоты вводят через полиэтиленовую трубку в пресакральное пространство.

Для оценки функции надпочечников существуют и непрямые методы — определение содержания электролитов в сыворотке крови, водная нагрузка, проба Торна.

При альдостеронизме и синдроме Кушинга, обнаруживаемых у некоторых больных с нарушениями менструальной функции, отмечается повышение содержания натрия и снижение калия в сыворотке крови, при недостаточности функции надпочечников обнаруживаются обратные взаимоотношения.

Проведение водной пробы основано на диуретическом действии гидрокортизона. Водную нагрузку рассчитывают исходя из 20 мл воды на 1 кг веса тела. Обследуемые выпивают это количество воды после 8-часового воздержания от приема воды и пищи, в течение последующих 4 ч собирают мочу и измеряют ее количество. У здоровых людей за 4 ч выделяется 90% и больше от выпитого количества воды, тогда как при первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности выделяется меньше 55%. Следует отметить, что диурез может быть также нарушенным при заболеваниях печени и почек, недостаточности щитовидной железы, обезвоживании. Для дифференциации между подобными нарушениями за 2 ч до проведения водной нагрузки обследуемым назначают внутрь 10—20 мг преднизолона, что способствует повышению диуреза при надпочечниковой недостаточности в отличие от других форм нарушений водного обмена.

Определение эозинофильного числа (проба Торна) основано на способности глюкокортикоидных гормонов вызывать уменьшение числа эозинофилов в крови, и диагностическая ценность ее несколько ниже, чем данных непосредственного определения уровня выделения с мочой надпочечниковых стероидов. Однако в клинической практике проведение ее может играть вспомогательную роль, в частности при дифференциации между нормальной или повышенной глюкокортикоидной функцией и недостаточностью последней.

Обследуемая с 18 ч накануне исследования не должна принимать пищу и какие-либо лекарства. В 8 ч утра берут кровь для определения числа эозинофилов и вводят внутримышечно 25 мг АКТГ. Через 4 ч снова производят определение содержания в крови числа эозинофилов и общего количества лейкоцитов. При нормальной функции коры надпочечников количество эозинофилов в периферической крови снижается к этому времени на 50—60% по сравнению с исходными данными (проба Торна положительная). При не-

достаточности глюкокортикоидной функции надпочечников снижение эозинофильного числа под влиянием АКТГ выражено в меньшей степени, и проба оценивается как отрицательная.

При отрицательных результатах 4-часовой пробы применяют также пробу с кортикотропином замедленного действия (особенно приготовленного с цинком).

Методика. В 8 ч утра производят подсчет эозинофилов, затем внутримышечно вводят 2 мл (40 ЕД) кортикотропина замедленного действия (АКТГ—цинк-фосфата). В 16 и 19 ч, а также на следующий день в 8 и 14 ч снова подсчитывают число эозинофилов. Во время исследования больная должна принимать легкоусвояемую пищу. При гипофизарных нарушениях со вторичной недостаточностью надпочечников результаты 4-часовой пробы отрицательные, а проба с АКТГ пролонгированного действия может быть положительной. Уменьшение числа эозинофилов наступает, как правило, через 9—12 ч, а изредка через 24—30 ч.

Однако необходимо учитывать возможность ошибочной оценки данных пробы Торна. Так, отрицательная проба Торна бывает также при недостаточности передней доли гипофиза и при гипертиреозах. Вместе с тем при острых аллергических заболеваниях число эозинофилов резко увеличивается, и это может маскировать эффект стимуляции АКТГ коры надпочечников. Вместо введения АКТГ можно использовать и пробу с адреналином.

При проведении пробы с адреналином больная не должна принимать никакой пищи в течение суток — с 12 ч накануне исследования до 12 ч следующего дня. В 7 ч утра (натощак) определяют число эозинофилов в крови. Затем медленно (в течение часа, не менее) в вену вводят адреналин (1,5 мг адреналина), растворенный в 200 мл стерильного физиологического раствора. В 12 ч число эозинофилов снова подсчитывают. Кровь для исследования берут путем венецентки с целью устранения влияния на результаты исследования сокращения сосудов, вызванного адреналином. Оценка результатов такая же, как и при пробе с АКТГ.

В диагностике функции надпочечников важную роль играют результаты прямого определения гормонов коры надпочечников и их метаболитов — 17-кетостероидов (суммарно и фракционно) и 17-оксикортикостероидов. При оценке базального уровня выделения этих гормонов для получения убедительных данных целесообразно проводить повторные исследования (без нагрузок) в течение 2—3 сут, а также руководствоваться (рис. 45) возрастными колебаниями этих показателей (Е. Тетер, 1968; Montgomery, Welbourn, 1963). Как известно, у женщин уровень выделения 17-кетостероидов с мочой отражает продукцию андрогенных стероидов преимущественно корой надпочечников. Высокий уровень 17-кетостероидов характерен для вирильного синдрома, некоторых вариантов синдрома Кушинга и вирилизирующих опухолей яичников и надпочечников.

Снижение базальной экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов наблюдается иногда при недостаточности функции надпочечников. В связи с этим для более точного диагноза пользуются стимуляцией функции надпочечников АКТГ. При

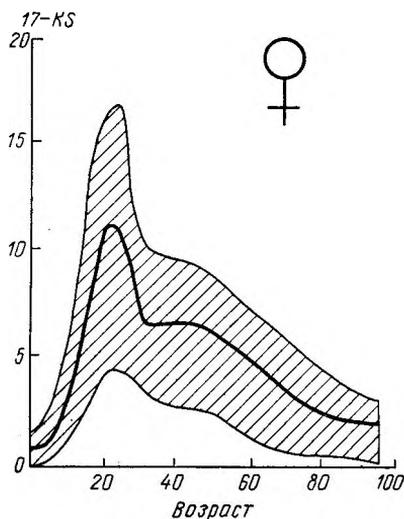


Рис. 45. Диаграмма возрастной динамики экскреции с мочой 17-кетостероидов у женщин (по Е. Тетеру).

проведении пробы с АКГГ суточную мочу собирают в течение 6 дней, из которых в течение 2 первых дней исследование проводят без нагрузки, а с 3-го по 6-й день обследуемым вводят 20 единиц АКГГ внутримышечно 2 раза в день. Более быстро проводят пробу с внутривенным введением АКГГ (25 единиц АКГГ вводят медленно, в течение 8 ч, в 500 мл физиологического раствора). Суточную экскрецию гормонов исследуют в течение 24 ч до и в течение 24 ч с момента начала введения АКГГ.

Тесты со стимуляцией функции надпочечников дают возможность выявить различия между первичной недостаточностью, обусловленной заболеванием самих надпочечников, при котором ответ на введение

АКГГ слабый или совсем отсутствует, и нарушением функции надпочечников, развившемся на фоне первичного поражения аденогипофиза. В последнем случае введение АКГГ вызывает нормальную или лишь слегка сниженную реакцию. При болезни Кушинга (базофильной аденоме гипофиза) реакция на АКГГ резко повышена, при опухоли надпочечника существенных отклонений от обычных реакций не обнаруживают.

Для дифференциального диагноза при выраженном избытке андрогенных влияний в организме женщины проводят пробы, направленные на торможение подкукции АКГГ гипофизом — пробу с кортизоном и дексаметазоном.

Проба с кортизоном состоит во введении 50—100 мг гидрокортизона или 10—20 мг преднизолона ежедневно в течение 5 дней. 17-кетостероиды и 17-оксикортикостероиды в моче определяют до введения кортикостероидов и на 5—7-й день после введения кортизона. Выбор дозы гидрокортизона следует сообразовать с исходным уровнем экскреции 17-кетостероидов: при умеренном повышении его брать меньшие дозы, при значительном — соответственно бóльшие. Дексаметазон вводят по 1 мг 3 раза в день в течение 5 дней с определением гормонов в моче или по 2 мг в день дробными дозами через каждые 6 ч. В последнем случае мочу исследуют в течение 4 дней: 2 дня до и 2 дня после введения.

Как уже указывалось, пробы с кортизоном и дексаметазоном основаны на угнетении секреции АКГГ. В связи с уменьшением

поступления АКТГ в коре надпочечников вырабатывается меньшее количество гормонов и содержание 17-кетостероидов в моче соответственно уменьшается. У больных с опухолью надпочечника выделение 17-кетостероидов после введения кортизона не снижается, а у больных с гиперплазией коры надпочечников значительно снижается. Если источник образования андрогенных гормонов находится в яичнике, то количество 17-кетостероидов в моче (после пробы с кортизоном) почти не снижается; это связано с тем, что АКТГ не оказывает влияния на секрецию андрогенов яичника.

Довольно распространенной является также и проба с метапироном, проводимая для определения гипофизарных резервов. Метапирон — это ингибитор фермента 11 β -гидроксилазы (2-метил-11,2-бис-3-пиридил-1-пропанол). Известно, что в норме фермент 11 β -гидроксилаза способствует превращению 11-дезоксикортизола в гидрокортизон. Метапирон принимают внутрь по 250 мг в течение 2 дней (всего 24 таблетки — по 12 таблеток в день), запивая молоком. Мочу собирают в течение 2 сут приема препарата и 2 сут после прекращения его приема.

У здоровых людей блокирование 11 β -гидроксилазы обуславливает торможение синтеза кортизола. При этом начинается усиленная выработка гипофизом АКТГ, в результате чего в организме накапливается значительное количество 11-дезоксикортизола и 17-ОН-прогестерона. Последнее приводит к повышению содержания его метаболитов и прежде всего прегнанетриола, а также андрогенных соединений, что сопровождается повышением экскреции 17-кетостероидов. Наиболее характерной реакцией на введение метапирона, по Е. Тетеру, является повышение экскреции прегнанетриола на 300 %, гидрокортизона на 200 % и 17-кетостероидов на 50 % по отношению к исходным величинам. Если недостаточность функции гипофиза касается лишь выработки АКТГ, то после приема метапирона повышения выделения гидрокортизона и прегнанетриола не происходит и гипофизарный резерв считают сниженным до нуля. Умеренное нарастание содержания упомянутых метаболитов в моче (на 50—100 %) свидетельствует об ограничении гипофизарных резервов.

К исследованию функции надпочечников приходится прибегать нередко наряду с необходимостью уточнения особенностей функции этой эндокринной железы. Значительно большие затруднения вызывает необходимость проведения дифференциального диагноза при сочетании дисфункции яичников с проявлениями вирильного синдрома. Задачей подобных исследований является уточнение источника избыточных андрогенных влияний, т. е. дифференциация между яичниковой и надпочечниковой гиперандрогенией.

Для этой цели в клинической практике применяют более сложные динамические пробы с последовательным применением препаратов, стимулирующих и угнетающих продукцию гормонов в яичниках и коре надпочечников. Проведение динамических проб,

естественно, требует большей продолжительности, чем каждый из разобранных выше функциональных тестов, но дает возможность в целом в течение более короткого времени решить сложные вопросы нейро-эндокринной диагностики.

В литературе можно встретить описание большого числа вариантов комбинированных динамических проб, используемых при уточнении источника гирсутизма. Различия касаются в основном дозировок и последовательности применения препаратов при функциональной нагрузке. Приведем некоторые из них. Так, Cruikshank и соавторы (1971) рекомендуют назначать больным дексаметазон каждые 8 ч по 2 мг в течение 3 дней, затем снизить дозу его до 0,25 мг каждые 8 ч в течение всего последующего времени обследования. Уровень выделения 17-кетостероидов с мочой определяют до начала пробы и повторно спустя 14 дней после начала приема дексаметазона. На втором этапе обследования больные получают эновид (местранол 0,1 мг + норэтинодрел 2,5 мг) в течение 20 дней при одновременном введении дексаметазона по 0,25 мг 3 раза в сутки. Третье определение содержания 17-кетостероидов в суточной моче производят на 15-й день комбинированного приема препаратов.

С помощью этого теста удается выявить больных с гиперандрогенией надпочечникового происхождения (исходный уровень 17-кетостероидов больше 10 мг/сут, после приема дексаметазона меньше 3 мг/сут), гиперандрогенией яичникового происхождения (исходный уровень меньше 10 мг/сут, после приема дексаметазона снижается в меньшей степени, оставаясь более 3 мг/сут, и снижается ниже этого уровня после приема эновиды) и с комбинированными нарушениями — исходный уровень 17-кетостероидов повышен, после приема дексаметазона последние остаются в пределах более 3 мг и снижаются ниже этого уровня только после приема эновиды.

Дополнительные диагностические возможности дает комбинированное применение дексаметазона для подавления функции надпочечников с последующей стимуляцией яичников хориогиноном (Е. Тетер, 1968; Szukalski, 1970, и др.). Дексаметазон назначают в дозе 6—8 мг в день, затем в дозе 2 мг в течение 5 дней. Хориогонин вводят в дозе 3000—4500 единиц в день в течение 3 дней, начиная с 5-го дня от приема дексаметазона. Определение 17-кетостероидов производится до начала приема препаратов, после 2 дней приема дексаметазона и на 3-й день от начала введения хорионического гонадотропина. Szukalski рекомендует начинать эту пробу через 3 или 4 дня после повышения базальной температуры выше 37° и повторное определение 17-кетостероидов производить через 5 дней после комбинированного применения дексаметазона и хориогонина и высоко оценивает эту пробу, сравнивая ее по диагностической ценности с пробой Торна. Повышение выделения 17-кетостероидов после применения хориогонина указывает на яичниковый источник андрогенов.

Несмотря на довольно широкое распространение этой пробы, применение больших доз хориогонина может повлечь за собой гиперстимуляцию яичников, образование кист желтого тела с опасностью разрыва и кровотечения в брюшную полость, а также гиперлютеинизацию яичников с резким увеличением их размера. В связи с этим Ю. А. Крупко-Большова и С. В. Покровский (1968) при использовании препаратов хорионического гонадотропина в качестве функциональной нагрузки, особенно в юношеском возрасте у девушек, рекомендуют дифференциальный подбор доз; для девушек в возрасте 14—16 лет эти дозы не должны превышать 1000 единиц, старше 16 лет — 1500 единиц в день. Хориогонин в указанных дозах вводят ежедневно внутримышечно в течение 5 дней. Пробу считают положительной при повышении уровня экскреции 17-кетостероидов на 30—50%, слабоположительной — при повышении этого уровня на 10—30% и отрицательной — при повышении его меньше 10% от исходного уровня.

Применяется также комбинированная проба с преднизолоном и инфекундином (Е. А. Богданова и др., 1971), основанная на подавлении гормональной функции яичников инфекундином и гормональной функции надпочечников преднизолоном. В течение 10 дней больной назначает инфекундин по 2 таблетки в день, затем в последующие 5 дней дополнительно к инфекундину назначают преднизолон в дозе 15—20 мг в день; до обследования и на 10-й и 15-й день приема препаратов определяют выделение 17-кетостероидов. Снижение их после приема инфекундина свидетельствует о яичниковом происхождении гиперандрогении, снижение выделения 17-кетостероидов после применения преднизолона — о надпочечниковом источнике андрогенов.

По мнению Е. А. Богдановой с соавторами, дифференциальный диагноз вирильного синдрома с помощью комбинированных проб с использованием инфекундина и преднизолона желательно проводить при подозрении на гипоталамическую природу заболевания. При вирильном синдроме надпочечникового генеза диагноз удается поставить в результате применения только преднизолона, а при яичниковой форме заболевания — инфекундина.

Кроме перечисленных проб, при смешанных нейро-эндокринных нарушениях с вовлечением в патологический процесс яичников и коры надпочечников пользуются еще более сложными тестами с дополнительной стимуляцией надпочечников АКТГ (Е. Тертер, 1968; Беск е. а., 1971). В течение первых 2 сут проводится определение исходного гормонального профиля мочи, после чего в течение 3-го и 4-го дня обследования в течение 6—8 ч капельно вводят внутривенно по 40 ЕД АКТГ в 500 мл физиологического раствора. На 5-й и 6-й день обследуемые получают дексаметазон по 0,5 мг 4 раза в день, с 7-го по 10-й день — по 2 мг 4 раза в день и, кроме того, на 9-й и 10-й день исследования вводят хориогонин внутримышечно по 5000 МЕ. В суточной порции мочи определяют содержание эстрогенов, прегнандиола, прегнанетриола, 17-кето-

стероидов и 17-оксикортикостероидов. Е. Тетер проводит эту пробу в несколько иной последовательности. М. Н. Кузнецова, Е. А. Богданова и Л. Г. Тумилович (1973) подробно описали гормональные пробы, применяемые для диагностики нарушений функции яичников у детей и подростков.

Таким образом, применение комбинированных динамических проб значительно повышает точность клинического диагноза при нейро-эндокринных гинекологических заболеваниях.

Уточнению причин так называемого функционального или эндокринного бесплодия в значительной степени может способствовать сочетанное использование функциональных динамических тестов со стимуляцией или подавлением функции яичников и эндоскопического метода исследования с одновременной биопсией ткани яичников на фоне применения этих проб (Zographos e. a., 1973).

Для морфологического исследования с помощью специальных щипцов для электрокоагуляции и биопсии эндоскопическим путем берут ткань яичника площадью не менее 5 мм². При микроскопическом исследовании обращают внимание на: а) состояние коры яичника, ее толщину, степень выраженности гиалиновой дегенерации, б) количество овоцитов, выраженность процесса созревания, причем необходимо учитывать возрастную динамику и неравномерный темп вызревания фолликулов в течение менструального цикла в детородном возрасте, в) выраженность элементов стромы, фиброза ее, наличие сосудистых изменений.

Биохимические исследования при проведении подобного комплексного обследования включают в себя определение количества выделенных с мочой гонадотропных гормонов при проведении теста с применением дексаметазона во время фазы роста и созревания фолликулов или фазы желтого тела или кломифена.

Стимуляция яичников человеческим хориальным гонадотропином проводится путем трехразового внутримышечного введения препарата по 5000 МЕ в день в течение 3 дней, начиная от 3-го дня предменструального повышения базальной температуры. Стимуляция яичников сочетается с одновременным подавлением надпочечников дексаметазоном по 2,5 мг в день в течение 6 дней в те же сроки. Мочу для анализа собирают на 6-й день после начала введения гонадотропных гормонов. В моче определяют эстрогены, прегнандиол, прегнанетриол, андростерон + этиохоланолон, 17-оксикортикостероиды. При нормальной реакции на этот тест содержание изученных ингредиентов колеблется в следующих пределах: эстриола от 30 до 60 мкг, эстрона + эстрадиола от 20 до 40 мкг, прегнандиола от 5 до 9 мг, прегнанетриола от 1 до 2 мг. Нарушение реакции на стимуляцию хориогонином дает возможность установить недостаточность функции желтого тела.

Важное практическое значение имеют выделенные автором типы анатомио-биохимических корреляций:

1) Положительная реакция на стимуляцию яичников (макроскопически яичники в пределах нормы, микроскопически определяются фиброзные и склерозированные участки, не охватывающие всей паренхимы). Число герминальных клеток в пределах нормы.

2) Частичная реакция на стимуляцию яичников (нарушены одна или обе фазы цикла, гистологически определяется недостаточность герминальных клеток). Прогноз в отношении детородной функции сомнителен.

3) Общая недостаточность яичников—ановуляция или отсутствие менструальных циклов, фиброз и гипоплазия яичника. Иногда обнаруживаются поликистозные яичники, иногда при гипоталамической аменорее строение яичников не изменено.

4) Отрицательная реакция на стимуляцию яичников (микроскопически фиброз, гипоплазия, дисгенезия или агенезия).

5) Неадекватная реакция на стимуляцию яичников, чаще наблюдаемая при вирильном синдроме.

При обследовании больных с наиболее тяжелыми формами нарушений менструальной функции, особенно первичной аменореей, выраженными аномалиями полового и соматического развития, некоторых формах бесплодия и др. используются различные элементы цитогенетического исследования. Основанием для проведения подобных исследований служат общепринятые представления о том, что процессы развития возбуждаются и регулируются наследственной предрасположенностью. Хромосомы являются, как известно, носителями наследственного кода и состоят из дезоксирибонуклеопротеидов. У человека обычно имеется 46 хромосом: 22 пары аутосом и 1 пара половых хромосом — XX у женщин и XY у мужчин, что и обуславливает половую дифференциацию гонад. Нормальное развитие яичников происходит только при наличии двух нормальных X хромосом. Имеются также данные, что Y хромосома тормозит развитие мюллеровых нитей (Jones, 1965). Остальные 44 хромосомы (аутосомы) одинаковы у мужчин и женщин.

При удвоении или дефиците хромосом могут возникать нарушения генетического (генного) баланса, обуславливающие отклонения процессов развития от нормы, а иногда и несовместимые с жизнью. Хромосомные нарушения, особенно нарушения в половых хромосомах, занимают видное место среди причин первичной аменореи и других аномалий полового развития у женщин. Нарушения в половых хромосомах обнаруживаются также у 10% страдающих бесплодием мужчин, обращающихся за специализированной врачебной помощью, а у других 10% из этого контингента имеются нарушения в аутосомных хромосомных наборах. Хромосомные аномалии плода (трисомия, отсутствие второй половой хромосомы, нарушение плоидности хромосом и др.) служат причиной 20—22% от общего числа клинически распознанных аборт (Carr, 1967) и чаще обнаруживаются при более пожилом возрасте матери. Сред-



Рис. 46. Клетки белой крови человека в метафазе митоза.

Стадия клеточного деления, особенно удобная для хромосомного анализа (по Blank).

няя продолжительность беременности при хромосомных аномалиях составляет 88,5 дня, т. е. беременность чаще прерывается в конце 4-го — начале 5-го ее месяца.

Половой хроматин в интерфазе ядра клетки женщины представляет собой одну из X хромосом, которая в отличие от других находится в неактивном состоянии и окрашивается многими ядерными красками и может обнаруживаться под микроскопом. При этом в неактивном состоянии может находиться попеременно то одна, то другая X хромосома. Именно неактивная хромосома отсутствует у мужчин и женщин с XO набором. Половой хроматин не обнаруживается у эмбрионов до 16-го дня внутриутробной жизни, не выявляется также в гонocyтах, оогониях, оocyтах. Полового хроматина в клетках мужчин вследствие короткости Y хромосомы обнаруживается реже, чем в клетках женщин.

Отклонения числа и величины X хромосом отражаются на содержании полового хроматина в клетках. Так, половой хроматин при наличии одной X хромосомы не обнаруживается, двух X хромосом обнаруживается одно тельце полового хроматина на ядерной мембране, при наличии трех X хромосом можно выявить нередко два тельца полового хроматина.

У здоровых женщин от 20 до 40% клеток находятся в состоянии интерфазы или соответствующим образом ориентированы в пространстве. По данным многочисленных исследователей, поло-

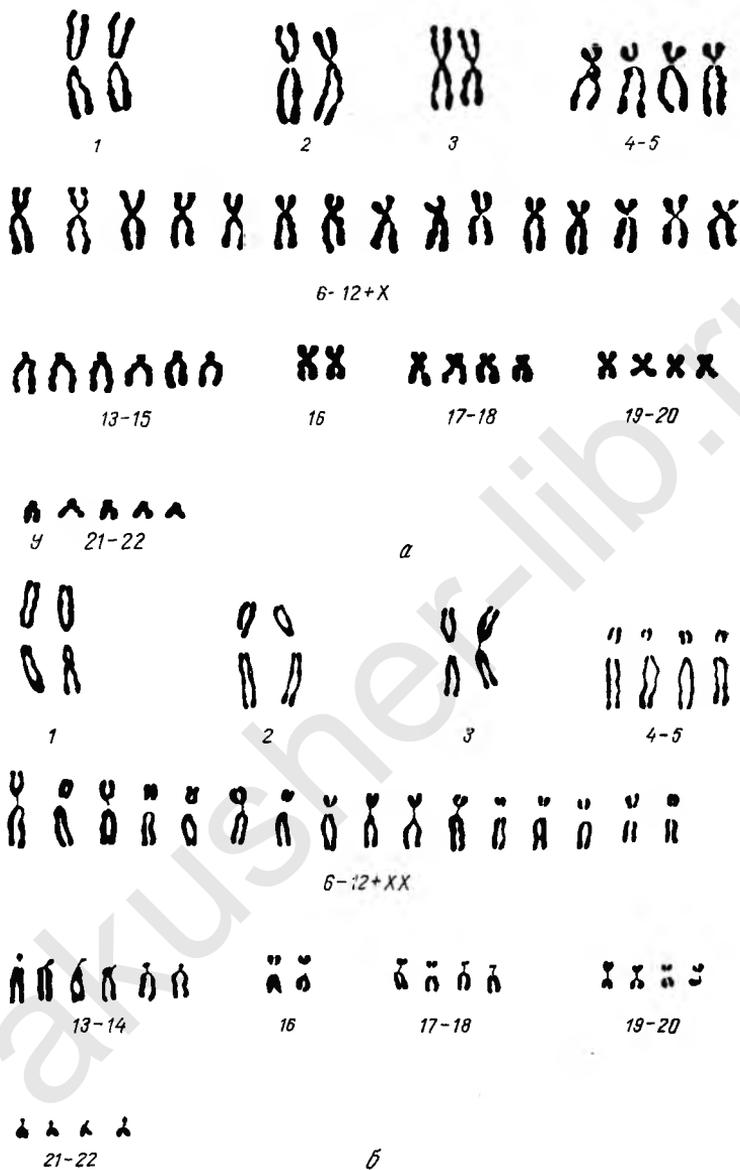


Рис. 47. Хромосомы, расположенные группами соответственно длине и положению центромера: (а) мужской кариотип и (б) женский кариотип. Стрелкой помечен центромер (по Blank).



Рис. 48. Половой хроматин в слизистой оболочке полости рта. Под ядерной мембраной интенсивно окрашенное тельце около 1 мкм в диаметре.

вой хроматин обнаруживается у женщин в 30—72 % ядер клеток кожи, слизистых оболочек, нейтрофилах. Снижение содержания полового хроматина до 10—20 % нередко сочетается с отсутствием второй X хромосомы в половине клеток.

Хромосомный анализ может быть проведен в лейкоцитах крови, фибробластах кожи и других соединительнотканых элементах, в клетках костного мозга и реже в клетках, претерпевающих мейоз в гонадах. Хромосомный анализ проводится обычно в течение 4 дней, необходимых для получения объекта для исследования в культуре крови.

Исследования могут проводиться путем определения хромосомного набора. На рис. 46 видно, что, несмотря на различия между хромосомами человека по длине и ширине, довольно трудно отчетливо идентифицировать 23 отдельные пары хромосом. В практической деятельности возникает необходимость разграничения между 10—12 парами хромосом (рис. 47). Хромосомные аномалии могут характеризоваться отклонениями от нормы в числе хромосом или морфологическими отличиями определенных хромосом. При подозрении на аномалии со стороны половых хромосом особенно важно, по Blank (1971), изучать 6—12-е пары и X хромосому с 21—22-й

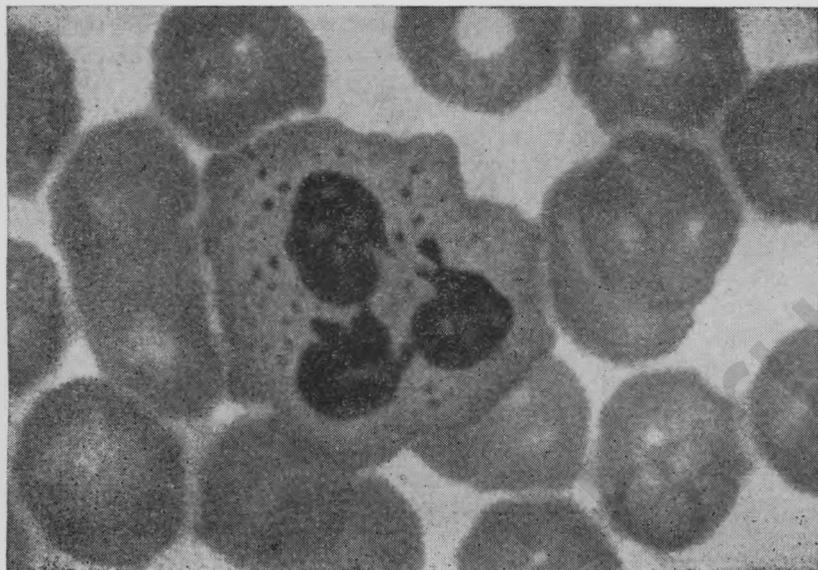


Рис. 49. Половой хроматин в нейтрофильном лейкоците периферической крови. Около ядра видна барабанная палочка.

парами аутосом. Выявление удвоения одной из X хромосом в женском генотипе производят с помощью ауторадиографического метода. При этом идентифицируется добавочный, или аномальный, хромосомный материал.

Определение содержания полового хроматина наиболее удобно производить в клетках слизистой оболочки полости рта (рис. 48) после одномоментной окраски мазка ацетоорсеином; соскоб берут обычно шпателем со слизистой оболочки щеки. Число обнаруживаемых одиночных телец полового хроматина зависит от техники окраски и метода сосчитывания. Обычно подсчитывают 100 клеток, учитывая только клетки срединного слоя с расположением полового хроматина у ядерной оболочки. Мазки не должны иметь признаков бактериального инфицирования.

Индивидуумы с одиночным тельцем полового хроматина в указанной пропорции в клетках буккального мазка имеют две X хромосомы, с 2, 3 или 4 тельцами — соответственно 3, 4 или 5 X хромосом. При отсутствии полового хроматина имеется лишь одна X хромосома, а наличие большого или, наоборот, маленького тельца полового хроматина может свидетельствовать о нарушениях в X хромосоме. Низкое содержание полового хроматина иногда указывает на мозаицизм по половым хромосомам.

Половой хроматин может также обнаруживаться в полиморфно-ядерных лейкоцитах в виде так называемых барабанных палочек (рис. 49). У женщин на каждые 500 полиморфноядерных лейко-

цитов обнаруживается избыток в виде шести барабанных палочек. У мужчин вообще обнаруживаются только отдельные барабанные палочки. Как и тельца полового хроматина (тельца Барра), барабанные палочки представляют собой гетерополикотическую X хромосому и обнаруживаются они не так легко, как при исследовании буккального мазка, однако технически мазок крови приготовить легче. Препараты крови готовят обычным способом, окрашивают по Фельгену фуксинсернистой кислотой, по Паппенгейму (метилловый зеленый — пиронин) или гематоксилином по Грюнвальду—Гимзе. Число барабанных палочек подсчитывают в 500 клетках; достоверным считается, когда половой хроматин обнаруживается в 6 и больше из 500 лейкоцитов.

Докитов и Spasov (1968) описали колебания в содержании полового хроматина в течение менструального цикла. У большинства женщин при нормальном менструальном цикле эти колебания соответствуют изменениям эозинофильного индекса кольпоцитогаммы. Наибольшее падение полового хроматина совпадает с периодом овуляции, заметное уменьшение отмечается в фазе роста и созревания фолликула, а также при лечении гормональными препаратами.

Согласно наблюдениям Ф. Р. Даутовой и Л. Г. Сотниковой (1969), содержание полового хроматина у здоровых женщин меняется с возрастом. Так, в возрасте до 45 лет процент хроматин-положительных клеток находится в пределах 32—68, а в возрасте 46—62 лет снижается до 28—42%.

Исследования, проведенные в нашей клинике В. В. Филипповой, Т. В. Чибиковой, А. П. Чилингарида (1973), выявили наличие циклических колебаний уровня содержания полового хроматина в элементах буккального и влагалищного эпителия у здоровых женщин с нарастанием его в фазе желтого тела, а также более высокое содержание во влагалищном по сравнению с буккальным.

По мнению ряда исследователей, содержание полового хроматина с интенсивностью гормональных влияний непосредственно не связано. Вместе с тем Л. И. Тычинский (1969), обнаруживший снижение содержания полового хроматина у больных с синдромом склерокистозных яичников, наблюдал нарастание его спустя 4 мес и больше после операции в противоположность снижению уровня экскреции 17-кетостероидов. Половой хроматин снижен у больных с первичным бесплодием, при дисфункции яичников, развившейся после родов и абортов (Ф. Р. Даутова и Л. Г. Сотникова, 1969).

Приведенные данные показывают, что путем исследования полового хроматина можно достаточно четко отграничить больных с хромосомными аномалиями развития половой системы от больных с первичными эндокринопатиями.

По мнению Dewhurst (1971), Barr (1972) и др., показаниями к исследованию полового хроматина в гинекологии являются пер-

вичная аменорея, нарушение дифференцировки наружных половых органов, вторичная аменорея в сочетании с клиническими симптомами дисгенезии гонад. Показанием к исследованию кариотипа является отсутствие полового хроматина или низкий процент и малый размер телец Барра.

Zizka с соавторами (1968) рекомендуют параллельно с проведением цитогенетических исследований при клиническом обследовании обращать внимание на вес и рост обследуемой и возраст родителей при рождении, развитие и состояние здоровья братьев и сестер, проводить изучение родословной.

Генные дефекты могут также способствовать возникновению отклонений от правильных гармоничных соотношений между отдельными частями тела, вследствие чего телосложение иногда приобретает диспластические черты.

При уточнении некоторых форм нарушений полового развития вспомогательное значение может иметь выявление так называемого метакарпального симптома, характеризующегося укорочением IV пястной кости. В норме касательная к головкам IV и V пястных костей обычно проходит дистальнее III пястной кости; при укорочении IV пястной кости эта линия касается головки III пястной кости или пересекает ее, что и предложено называть соответственно пограничным, или положительным, метакарпальным симптомом. В. А. Тихонов (1972) отметил, что положительный метакарпальный симптом весьма часто встречается при дисгенезии гонад (у 40 из 79 обследованных им больных), причем частота его обнаружения прогрессивно увеличивается с возрастом — от $25 \pm 13\%$ у детей в возрасте 4—13 лет до $55,8 \pm 7,7\%$ у детей в возрасте 14—19 лет. Увеличение частоты метакарпального синдрома может происходить в том возрасте, когда продолжается еще рост пястных костей в длину.

При затруднениях в клиническом диагнозе хромосомных заболеваний производят также исследование изменений папиллярных линий на пальцах рук, ладонях и стопах, т. е. так называемый дерматоглифический анализ (О. А. Толмачевская, 1968; Н. П. Бочков и др., 1972; Achs, Harper, 1968). Дерматоглифический анализ способствует уточнению диагноза синдрома Шерешевского—Тернера, болезни Дауна и др.

На дистальных фалангах пальцев рук различают три типа рисунков: дуга (простая и шатровая), пегля (радиальная и ульнарная) и завиток. Для здоровых людей типично разнообразие папиллярных рисунков, при болезни Дауна встречаются преимущественно лишь ульнарные линии. Определяют также и так называемые трирадиусы, которые представляют собой точку соприкосновения трех потоков папиллярных линий, идущих под углом 120° друг к другу. Нормальные папиллярные линии ладони характеризуются наличием четырех подпальцевых трирадиусов, пятый (проксимальный) расположен около складок запястья. Диагностическое значение имеет также и угол, образованный в результа-

те соединения прямыми линиями проксимального трирадиуса и двух подпальцевых (под II и V пальцами); обычно он равен или меньше 45° , при болезни Дауна больше 45° за счет перемещения проксимального трирадиуса в центр ладони.

На подошве подпальцевая область I пальца имеет различные рисунки: дуги (проксимальной, фибулярной, тибиальной, шатровой), петли (тибиальной и фибулярной) и завитка. При болезни Дауна встречаются проксимальные дуги или так называемые открытые поля и радиальные петли.

Имеет значение также и характер кожных складок на сгибах ладони и пальцев. Обычно ладонь имеет три сгибательные складки, иногда две дистальные складки сливаются в одну, что является весьма характерным признаком болезни Дауна.

Довольно характерные изменения папиллярного рисунка и расположения кожных складок сопутствуют и трисомии, синдрому дисгенезии гонад, синдрому Клайнфельтера и другим хромосомным заболеваниям.

Н. П. Бочков с соавторами (1972) при проведении дерматоглифического анализа пользуются принципом суммарной оценки признаков с количественным выражением тех или иных симптомов. Кроме оценки каждого признака по трехбалльной системе, предложено дополнительно оценивать по сочетанию некоторых признаков.

Определенных дерматоглифических признаков для большинства синдромов, связанных с изменением числа половых хромосом, не обнаружено. Вместе с тем при синдроме Клайнфельтера отмечено на пальцах рук преобладание дуг и узких петель, а при одном из вариантов этого синдрома (при комплексе XXYY — характерный рисунок в области *hypothenar* — локтевой трирадиус с запястной петлей, лучевая петля, лучевая дуга). При синдроме Шерешевского—Тернера более дистально расположен осевой трирадиус, часто отмечаются завитки на пальцах с большим количеством составляющих их борозд.

При дерматоглифическом анализе целесообразно также устанавливать корреляцию признаков на правой и левой руке и сопоставлять данные дерматоглифики у родителей и детей. Современный этап характеризуется развитием путей количественной оценки дерматоглифических признаков.

В данной главе не представлялось возможным разобрать все методы, которые могут быть применены при обследовании больных с нарушениями менструальной функции. Вместе с тем была сделана попытка детально осветить основные пути исследования, необходимые для уточнения этиологии и патогенеза заболевания.

Литература

Богданова Е. А., Саркисян Р. Г. О соотношении процессов роста и полового развития у девочек. — «Вопр. охр. мат.», 1972, № 6, с. 42.

Бочков Н. П., Буланов А. Г., Бураковский Г. Г. Количественный дерма-

- тоглифический метод диагностики болезни Дауна. — «Вопр. охр. мат.», 1972, № 6, с. 8.
- Даутова Ф. Р., Сотникова Л. Г. Определение полового хроматина у больных с нарушениями функции яичников. — «Акуш. и гин.», 1969, № 3, с. 10.
- Крупко-Большакова Ю. А., Покровская С. Ф. Хориогониновая проба в диагностике поликистозной дегенерации яичников у женщин. — «Акуш. и гин.», 1968, № 8, с. 68.
- Кузнецова М. Н., Богданова Е. А., Тумилович Л. Г. Гормональные пробы, применяемые для диагностики нарушений функции яичников. — В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. Под ред. Л. С. Персанинова и М. Н. Кузнецовой. М., 1973, с. 64.
- Мануилова И. А. Нейро-эндокринные изменения при выключении функции яичников. М., 1972, с. 64.
- Мануилова И. А., Моисеева Е. Н. О развитии гиперостоза затылочной кости у женщин после хирургической кастрации. — «Акуш. и гин.», 1969, № 12, с. 24.
- Меньшиков В. В., Усватова И. Я. Проблема оценки глюкокортикоидной функции надпочечников. — «Сов. мед.», 1967, № 10, с. 36.
- Покровский А. А. Беседы о питании. М., «Экономика», 1966.
- Синтетические прогестины в диагностике вирильного синдрома. — «Сов. мед.», 1971, № 1, с. 34. Авт.: Л. Г. Тумилович, М. Н. Кузнецова, В. Г. Орлова, Р. Г. Саркисян, Е. А. Богданова.
- Тихонов В. А. Метакарпальный симптом при некоторых нарушениях, обуславливающих аменорею. — «Акуш. и гин.», 1972, № 2, с. 69.
- Толмачевская О. А. Значение дерматоглифики в диагностике хромосомных заболеваний человека. — «Акуш. и гин.», 1968, № 1, с. 65.
- Тычинский Л. И. Клиническое значение динамического определения полового хроматина при синдроме склерокистозных яичников. — «Акуш. и гин.», 1969, № 3, с. 7.
- Филлипова В. В., Чубикова Т. В., Чилингариди А. П. О сравнительном содержании полового хроматина в клетках буккального и вагинального эпителия у больных миомой матки. — В кн.: Вопросы акушерства и гинекологии. Под ред. Г. А. Паллади и Е. М. Вихляевой. Кишинев, 1973, с. 129.
- Хейфец С. Н. О клиническом значении прогестероновой пробы. — «Акуш. и гин.», 1968, № 12, с. 21.
- Хейфец С. Н. Функциональные пробы с гормонами в практике акушер-гинеколога. — «Акуш. и гин.», 1968, № 10, с. 59.
- Achs R., Harper R. Dermatoglyphics. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1968, v. 101, p. 1006.
- Barr M. Some notes on the discovery of the sex chromatin and its clinical application. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1972, v. 112, p. 293.
- Beck W., McEvoy J., Wallach E. Combined dexamethasone and human chorionic gonadotropin in diagnosis of polycystic ovarian disease. — «Obstet. and Gynec.», 1974, v. 37, p. 241.
- Blank C. Chromosome abnormality and cytogenetic analysis in obstetric and gynaecological practice. — In: Scientific foundation of obstetrics and gynaecology. Ed. E. Philipp, J. Barnes, M. Newton. London, 1971, p. 30.
- Carr D. Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1967, v. 97, p. 283.
- Чамов П., Станов С. Клинические наблюдения при проведении прогестеронового теста. — «Акуш. и гин.», 1965, № 5, с. 51.
- Cruikshank D., Chapler F., Jannone M. Differential adrenal and ovarian suppression. Diagnosis and treatment of andro and ovarian suppression. Diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. — «Obstet. and Gynec.», 1971, v. 38, p. 724.
- Decourt J., Doumic J. L'évolution du morphogramme au cours de l'adolescence. — «Sem. Hop. Paris», 1950, v. 26, p. 2466.
- Dewhurst C. Sex chromosome abnormalities and the gynaecologist. — «J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.», 1971, v. 78, p. 1058.

- Dokumov S., Spasov S.* Sex chromatin pattern and menstrual cycle. — «Acta cytol.», 1968, v. 12, p. 131.
- Jones H.* Clinical significant anomalies of the sex chromosomes. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1965, v. 93, p. 335.
- Montgomery D., Welbourn R.* Clinical endocrinology for surgeons. Baltimore, 1963.
- Szukalski B.* Dynamiczna proba Jaylea badania czynnosci jajnikow. — «Ginek. pol.», 1970, t. 41, p. 325.
- Тетер Е.* Гормональные нарушения у мужчин и женщин. Польское гос. мед. изд. Варшава, 1968, 700 с.
- Юлес М., Холло И.* Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний. Будапешт, «Изд. АН Венгрия», 1967, 882 с.
- Zizka J., Havel V., Cihula J.* Das Gonadendysgenesie Syndrom. — «Gynaecologia (Basel)», 1968, v. 165, p. 239.
- Zographos G., Zakarian S., Varette Y.* Interpretation of ovarian biopsies in menstrual disorders and ovarain sterility. — In: VII World congress of obstetrics and gynecology. Excerpta medica. N 279, 1973, p. 296.

IV. Этиология и патогенез нарушений менструального цикла

Классификация нарушений менструального цикла. Основные клинические формы этих нарушений

Несомненно, что всей живой природе, а также и человеку свойствен определенный ритм обмена веществ и физиологических процессов как в течение суток, так и в различные времена года. Наиболее четко суточная периодичность проявляется в колебаниях возбудимости высших отделов центральной нервной системы, легочной вентиляции и газообмена, системы пищеварения. Имеются сообщения о четкой суточной периодике и в деятельности желез внутренней секреции (щитовидные железы, надпочечники, почки). Так, установлено ночное снижение сахара в крови, максимальная секреция 17-гидрокортикостероидов с мочой в утренние часы (с 8 до 12 ч) и, наоборот, резкое возрастание выведения альдостерона в вечерние и ночные часы, снижение в ночные часы клубочковой фильтрации почек на 20% и еще большее уменьшение в это же время минутного диуреза (Ю. Е. Вельтищев, 1967).

Возникновение суточного ритма у растений и животных обусловлено их приспособлением к изменяющимся условиям внешней среды. Периодичность физиологических функций человека и высших млекопитающих следует рассматривать как условнорефлекторный динамический стереотип, сложившийся под влиянием факторов внешней среды. Еще И. М. Сеченов писал, что «...организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен...»

Суточный ритм физиологических функций у человека весьма устойчив и изменяется значительно труднее, чем у животных. Это объясняется наличием у человека второй сигнальной системы и социальной среды. У человека наблюдаются лишь незначительные отклонения суточной периодики при изменении условий внеш-

ней среды (при работе в ночной смене, у спортсменов непосредственно перед соревнованием).

Женскому организму свойственны, кроме суточного ритма жизненных процессов, своеобразные 3—4-недельные циклические изменения частоты пульса, артериального давления, температуры тела, мышечной силы, жизненной емкости легких (см. главу I) и менструальный цикл. Эти закономерные колебания Д. О. Отт назвал «волнообразной периодичностью физиологических отклонений женского организма». В настоящее время убедительно доказана нейро-гуморальная регуляция менструального цикла.

Функция гонад регулируется посредством трех механизмов:

1) гипоталамус → релизинг-факторы → гипофиз → гонадотропины → яичник → стероиды → гипоталамус;

2) яичник → стероиды → гипофиз → гонадотропины → яичник;

3) гипоталамус → релизинг-факторы → гипофиз → гонадотропины → гипоталамус.

Взаимодействие между яичником, гипоталамусом и гипофизом называют «большим кругом» в механизме регулирования менструального цикла; он зависит от изменения уровня половых стероидов во время менструального цикла. Различают и «малый механизм» обратной связи, состоящей в прямом действии гормонов гипофиза на соответствующие ядра гипоталамуса (М. Г. Арсеньева, 1973). Эта регуляция осуществляется на следующих уровнях рефлекторной дуги: кора головного мозга, гипоталамус, гипофиз, яичники, матка.

Нарушения менструального цикла возникают при появлении неблагоприятных факторов, вызывающих повреждение (функциональные нарушения) в том или другом звене (или в нескольких звеньях) рефлекторной дуги. При изучении вопроса о повреждении (или так называемых функциональных нарушениях) какого-либо звена в регуляции менструального цикла необходимо различать патофизиологические понятия этиологии нарушения и патогенеза (механизм) последующих изменений. Термином «этиология патологического процесса», как известно, определяют причину и весь комплекс условий, при наличии которых причина проявляет свое действие на организм, вызывая патологический процесс (Д. Е. Альперн, 1954; И. Р. Петров, 1957).

При выявлении этиологии этих нарушений необходимо учитывать ряд моментов: 1) причины, вызывающие подобные нарушения, весьма часто действуют значительно раньше, чем выявилась болезнь; 2) причинные факторы крайне разнообразны (социальные, психические, биологические, инфекционные, физические, механические, химические); 3) причинные факторы действуют на организм человека не изолированно, а в условиях среды, имеющей различное значение для возникновения болезни у некоторых индивидуумов; 4) из суммы факторов необходимо выделить главный, вызвавший данное патологическое состояние.

Однако одного причинного фактора большей частью недостаточно для возникновения заболевания. Существенное значение в развитии болезненного состояния имеют особенности конституции организма, определяемые в основном исторически сложившимися особенностями нервной деятельности человека, а также исходное его состояние—«преморбидный фон».

От особенностей индивидуума зависят возникновение болезненного процесса, особенности развития и дальнейшее его течение.

Большое значение преморбидного фона в развитии ряда нейрогуморальных нарушений у женщин ярко демонстрируется на примере таких состояний, как предменструальный синдром, ряд нейро-эндокринных синдромов, возникающих после патологически протекавшей беременности (поздние токсикозы, инфекция, кровотечения), патологических родов.

Таким образом, одностороннее понимание причинности, ее абсолютизации является ошибочным и несомненно механистичным. При изучении этиологии заболевания, в том числе и эндокринного, необходимо учитывать принцип обратной связи между причиной (этиологией) заболевания и особенностями реакции организма на воздействие причинного фактора (Г. О. Царегородцев, 1972).

Понятие «патогенез» отвечает на вопрос, как возникает и как развивается болезнь, т. е. в основном отражает динамику (механизм развития) заболевания. В известной мере условно можно сказать, что учение об этиологии рассматривает прежде всего роль внешних факторов в возникновении болезни; учение о патогенезе учитывает в первую очередь факторы внутренней среды организма.

Вопросы этиологии и патогенеза нарушений менструального цикла очень сложны и еще недостаточно изучены. Без выявления этиологии и патогенеза нарушений менструального цикла невозможны ни рациональная их классификация, ни диагностика, ни обоснованная (а не эмпиричная) терапия.

Предложены многочисленные классификации нарушений менструального цикла, однако значительное большинство их основаны не на этиологическом принципе, а преимущественно локалистичны и учитывают лишь клинические симптомы нарушений цикла (аменорея, кровотечения). Так, в последнем издании известного руководства по гинекологии R. Schroder (1959) нарушения менструального цикла рассматриваются в основном как яичниковые, с сохраненным или нарушенным двухфазным менструальным циклом, отдельно описывается гипер- и полименорея, яичниковая недостаточность. Вопросы этиологии и патогенеза самостоятельно не рассматриваются.

Такая же симптоматическая классификация приводится Tietze в многотомном руководстве «Biologie, Pathologie des Weibes» в руководствах Stoeckel, Martius, Staemler.

В новейшем руководстве Teter (1968) даются наименования различных клинических симптомов нарушений менструального цикла (полиолигоменорея, гипоменорея, геморрагическая метроррагия) и указывается лишь, что непосредственной причиной таких расстройств являются нарушения функции гипофизарно-овариальной системы. Далее кратко упоминается, что ряд нарушений менструального цикла можно объяснить расстройствами нейро-вегетативного и психоневрологического характера, а также различными хроническими истощающими заболеваниями (туберкулез, сахарный диабет, заболевания крови, алиментарная дистрофия, авитаминоз). Таким образом и в этом руководстве нет четкого разделения этиологии и патогенеза нарушений менструального цикла; эти понятия не дифференцируются. Prese, Horsky, Vortsker (1968) приводят лишь классификацию гипоталамо-гипофизарных нарушений, не останавливаясь на периферических формах и не акцентируя вопросы этиологии. В классификации Zander и Holzmann (1969) также не отражена этиология нарушений менструального цикла. В основу очень сложной классификации аномалии менструального цикла M. Maneshi (1974) положил принцип деления этих нарушений на гипоталамические, гипофизарные и яичниковые. Однако автор четко не разделяет вопросы этиологии и патогенеза и указывает в основном на этиологическое значение совокупности факторов и прежде всего на функциональные и органические поражения центральной нервной системы и психические факторы. Авторы классификации нарушений менструального цикла, основанных лишь на клинических признаках (аменорея и переходные формы, циклические и ациклические кровотечения), допускают важную принципиального значения ошибку. Они рассматривают аменорею и кровотечения как различные болезненные формы, хотя это лишь стадии развития единого патологического процесса. У подавляющего большинства больных они могут иметь единую этиологию. Так, например, при туберкулезе, гонорее, заболеваниях сердечно-сосудистой системы у одних женщин наблюдаются маточные кровотечения, у других — гипоменструальный синдром или аменорея (В. Ф. Шахновская, 1960; Л. В. Ванина, 1971).

В то же время одинаковые по клинической характеристике нарушения менструальной функции (аменорея или, наоборот, менометроррагия) могут иметь совершенно различный генез. Причины подобных нарушений во многих случаях заключаются не в первичном заболевании половой системы, а в неблагоприятных условиях внешней среды, экстрагенитальных заболеваниях.

Основываясь на данных изучения совместно с сотрудниками в течение ряда лет проблемы нейро-эндокринных нарушений у женщин, а также вопросов физиологии и патологии менструального цикла, мы предлагаем (К. Н. Жмакин) следующую классификацию этиологических факторов нарушений менструального цикла:

- 1) чрезмерные психические потрясения, психические и нервные заболевания органические и так называемые функциональные;
- 2) нарушения питания (количественные и качественные), авитаминозы;
- 3) профессиональные вредности (воздействие некоторых химических веществ, радиоактивного излучения);
- 4) инфекционные и септические заболевания, гонорея, туберкулез, паразитарные заболевания;
- 5) заболевания сердечно-сосудистой системы, кроветворной системы, печени и др.;
- 6) инволюционная перестройка гипоталамических центров в климактерическом периоде жизни женщины;
- 7) нарушения возрастной эволюции гипоталамо-гипофизарной области в период полового созревания.

Приведем некоторые литературные данные, убедительно подтверждающие этиологическое значение указанных нами факторов в возникновении нарушений менструального цикла. Е. Д. Свет-Молдавская (1957), обследовав 2066 психически больных женщин шизофренией, некоторыми формами эпилепсии, травматическим, инволюционным, алкогольным и другими психозами, обнаружила нарушения менструального цикла у 730 (35,4%) из них, причем гипо- и аменорею у 686 (33,2%) больных. Эти изменения были выявлены у женщин без гинекологических заболеваний.

По данным Р. П. Угрюмовой (1966), нарушения менструального цикла были обнаружены у 237 (93,3%) из 253 женщин, страдающих опухолями головного мозга, воздействующими на гипоталамо-гипофизарную область.

Наиболее часто наблюдалась вторичная аменорея, которой предшествовали нерегулярные менструальные циклы в раннем периоде роста опухоли.

Опубликованы многочисленные исследования по вопросу о так называемой аменорее военного времени, обусловленной комбинированным воздействием на высшие нервные центры чрезмерных нервно-психических потрясений и резким нарушением питания (вплоть до алиментарной дистрофии).

Исследования Р. Л. Шуба с соавторами (1957) показали значительную роль недостатка витаминов В₁, С, Р в возникновении дисфункциональных маточных кровотечений и аменореи. Применение этих витаминов оказывает у таких больных благоприятный терапевтический эффект. М. А. Петров-Маслаков (1967) приводит литературные данные об этиологической роли бензолного отравления в возникновении обильных менструаций и ациклических кровотечений. Опубликован ряд сообщений Т. М. Стронгина (1960), В. О. Саутина (1965) о нарушениях менструального цикла (гипер- и полименорея) как об одном из кардинальных клинических симптомов тромбопенической пурпуры (болезнь Верльгофа). Заболевания печени (гепатиты, циррозы) также могут быть этиологическим фактором в патологии менструального цикла.

При гепатитах часто наблюдается гипер- и полименорея, а при циррозах — гипоменструальный синдром и аменорея.

Подобные же нарушения менструального цикла описаны у больных лейкозом (Ю. Ф. Борисова, 1962; А. П. Кирющенков, В. Л. Узьянова, 1968; В. Н. Лебедев, М. Д. Моисеенко, С. Г. Беликова, 1970).

Естественно, что перечисленные этиологические факторы могут оказывать влияние на женский организм изолированно или сочетанно и не всегда удается дифференцировать основной из имеющихся факторов. Вместе с тем лишь при выявлении этиологии заболевания создаются предпосылки для рациональной этиотропной терапии.

В зависимости от того, на каком уровне в основном нарушена нейро-гуморальная регуляция менструального цикла, мы различаем следующие группы этих нарушений: 1) корково-гипоталамическую; 2) гипоталамо-гипофизарную; 3) гипофизарную; 4) яичниковую; 5) маточную; 6) нарушения менструального цикла при заболеваниях (так называемых функциональных и органических) щитовидной железы; 7) надпочечников.

Вместе с тем необходимо учитывать тесную связь и взаимозависимость в деятельности высших нервных центров коры головного мозга, гипоталамуса и гипофиза. Исходя из этого, мы рассматриваем все нарушения менструального цикла подобного генеза (пп. 1, 2, 3) в одной группе, объединив их термином «нарушения менструального цикла центрального генеза». Все остальные нарушения менструального цикла по своему механизму мы относим к периферическим.

В соответствии с рекомендациями Всесоюзной конференции, посвященной физиологии и патологии гипоталамуса (Д. Г. Шефер, 1971), мы в дальнейшем изложении избегаем в соответствующих местах менее точного термина «диэнцефальный синдром» и пользуемся более правильным «гипоталамический синдром».

Изучение вопроса об уровне повреждения нейро-гуморальной регуляции менструального цикла позволяет выяснить, как возникает и развивается патологический процесс, т. е. его патогенез. Предложенная нами (К. Н. Жмакил, 1965, 1966) патогенетическая классификация нарушений менструального цикла приведена в табл. 3.

В этой классификации патогенеза нарушений менструального цикла дана лишь количественная характеристика большинства нарушений — гормональная гипер- или гипофункция как конечный результат этих нарушений. Однако весьма важно также определить: 1) характер этих нарушений, в частности, являются ли они или так называемыми функциональными, или органическими, 2) частичными (при многообразной функции органа) или тотальными (что наблюдается крайне редко), 3) сопровождаются ли они лишь количественным (гипер-, гипофункция) или качественным (дисфункциональным) нарушением функции. Весьма важными для

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ (ПО К. Н. ЖМАКИНУ)

Уровень нарушения нейро-гуморальной регуляции	Патогенез нарушений менструального цикла	Болезненная форма, функционально-морфологические изменения	Нарушения менструальной функции
Корково-гипоталамические формы	Так называемые функциональные или органические нарушения в области корково-подкорковых образований	Аменорея военного времени. Психогенная аменорея. Нервная анорексия. Адипозо-генитальная дистрофия. Ложная беременность. Синдром Киари — Фроммеля Болезнь Иценко — Кушинга	Аменорея
Гипоталамо-гипофизарная форма Гипофизарные формы	Так называемые функциональные или органические нарушения Гипопитуитаризм Частичный гипопитуитаризм (гипогонадотропизм), одновременно гиперпродукция гормона роста Гипогонадотропизм	Синдром Симмондса — Шихена Акромегалия Гигантизм	Гипо-, олиго-, опсо-аменорея Гипо-, олиго-, опсо-аменорея Те же нарушения
Яичниковые формы	Гипоэстрогенизм Гиполютеинизм Гиперлютеинизм	Гипофизарный инфантилизм Гипоэстрогенизм Нарушение фолликулярной фазы Недостаточность желтого тела, преждевременное созревание желтого тела с кратковременным существованием его Персистирующее желтое тело	Те же нарушения Гипо-, олиго-, опсо-аменорея Полименорея, пройоменорея Гипер-, полименорея (после кратковременной задержки)
	<i>Б. Нарушения при однофазном менструальном цикле</i>		
	Гипоэстрогенизм	Преждевременная атрезия фолликулов	Гипо-, олиго-, аменорея с последующей метроррагией
	Гиперэстрогенизм	Персистирующий фолликул, мелкокистозная дегенерация яичников	Метроррагия после задержки менструаций
	Гиперандрогения	Поликистозные яичники	Гипо-, олиго-, опсо-, аменорея, метроррагия

Уровень нарушения нейро-гуморальной регуляции	Патогенез нарушений менструального цикла	Болезненная форма, функционально-морфологические изменения	Нарушения менструальной функции
<i>В. Гормонопродуцирующие опухоли</i>			
Яичковые формы	Гиперэстрогенизм	Гранулезоклеточная опухоль, текома	Гипер-, полименорея, метроррагия
	Гиперандрогения	Арренобластома, опухоль из лейдиговских клеток, липоидоклеточные опухоли	Олиго-, аменорея
<i>Г. Первичный дефект развития яичниковой ткани</i>			
	Гипоэстрогенизм	Первичный дефект развития яичниковой ткани — дисгенезия гонад, стертая форма дисгенезии, яичниковая недостаточность, возникшая в пре- и постпубертатном периоде	Аменорея
<i>Д. Преждевременная яичниковая недостаточность</i>			
Маточные формы	Гипоэстрогенизм	Ранний климакс Туберкулез эндометрия Атрезия цервикального канала Нейрогенная дистрофия — нарушение интерорецепции матки (после вторых операций выскабливания)	Менопауза в 30—35 лет Метроррагия, аменорея Аменорея Аменорея, альгоменорея
	Гипотиреоз	Микседема, кретинизм	Гипо-, олиго-, аменорея, метроррагии
Тиреоидные формы	Гипертиреоз	Тиреотоксикоз	Гипер-, полименорея, реже аменорея
Надпочечниковые формы	Гипокортицизм	Болезнь Аддисона	Гипо-, олиго-, аменорея
	Гиперкортицизм	Гиперплазия коры надпочечников, опухоли коры надпочечников	Гипо-, олиго-, аменорея

понимания причин эндокринных заболеваний являются также данные исследований последних лет о различной чувствительности тканей к гормонам у некоторых больных.

Так, например, установлено, что у большинства детей с замедленным ростом содержание гормона роста в крови находится в пределах нормы. Подобное парадоксальное явление связано, очевидно, с дефектом рецепторов тканей, воспринимающих этот гормон. Установлено также, что продолжительность действия гормонов определяется скоростью их метаболизма в организме, нарушения же метаболизма на том или ином этапе могут быть связаны с дефектами энзимных систем (например, при поликистозных яичниках).

Гормоны циркулируют в кровяном русле не в свободном состоянии, а в виде комплексов с белками, как правило, неактивными. Очевидно, как повышение, так и особенно уменьшение связывающей способности этих белков может играть роль в патогенезе ряда эндокринных заболеваний. Наконец, при анализе причин эндокринных заболеваний и, в частности, нарушений менструального цикла необходимо учитывать возможность увеличения или уменьшения антигормональных факторов (антигонадотропинов, антиэстрогенов).

Дальнейшие исследования в области эндокринологии и ферментологии несомненно позволят более углубленно определять качественные особенности гормональных и ферментативных нарушений, откроют новые возможности как для диагностики, так и для терапии эндокринных заболеваний и, в частности, нарушений менструального цикла (Б. В. Алешин, 1973; А. М. Утевский, 1973).

Вместе с тем предложенная нами классификация этиологических и патогенетических факторов этих нарушений позволяет уже в настоящее время, используя комплекс современных методов исследования (см. главу II и III), значительно усовершенствовать диагностику и рекомендовать рациональную, часто комплексную, патогенетическую терапию.

Номенклатура различных клинических форм нарушений менструального цикла далека от единообразия. Так, одни авторы (Е. Тетер, 1968) определяют термином «дисменорея» болезненные менструации, сопровождающиеся общими нейро-вегетативными расстройствами, и «альгоменорея» — болезненные менструации, не сопровождающиеся общими расстройствами.

М. С. Малиновский (1957) под термином «дисменорея» объединяет все расстройства и осложнения менструального цикла, а альгодисменореей называет болезненные менструации.

Нет единого толкования и термина «геморрагическая метроррагия».

Мы пользуемся следующими терминами для определения различных клинических форм нарушений менструального цикла: «гиперменорея» (hypermenorrhoea) или «меноррагия» (menorrhagia) —

обильные менструации, наступающие в срок; «гипоменорея» (hypomenorrhoea) — скудные менструации, наступающие в срок (изредка для определения скудных менструаций употребляют термин «spaniomenorrhoea»); «полименорея» (polymenorrhoea) — длительные менструации более 6—7 дней; «олигоменорея» (oligomenorrhoea) — короткие (1—2 дня) циклически возникающие менструации; «пройоменорея» (proiomenorrhoea) — укорочение длительности менструального цикла (меньше 21 дня); «опсоменорея» (opsomenorrhoea) — редкие менструации (с промежутками свыше 35 дней, до 3 мес); «аменорея» (amenorrhoea) — отсутствие менструаций (в течение 3 мес и более). Аменорею называют первичной, если у больной в возрасте 18 лет и старше никогда не было менструаций; если же менструации прекратились после того, как были хотя бы один раз, то подобную аменорею называют вторичной.

Кроме того, используют термины: «истинная» и «ложная аменорея». Определение термина «истинная аменорея» приведено выше. Термином «ложная аменорея» определяют отсутствие циклически повторяющегося кровоотделения из половых путей (при атрезии канала шейки матки, влагалища, девственной плевы), несмотря на наличие нормальных циклических изменений в яичниках и матке.

Термином «гипоменструальный синдром» определяются нарушения, выражающиеся в одновременном сочетании редких скудных менструаций с их укорочением. Термином «альгоменорея» (algomenorrhoea) — болезненные менструации, «метроррагия» (metrorrhagia) — ациклические кровотечения.

При изложении мы будем стремиться осветить прежде всего вопросы этиологии, патогенеза и уровень нарушения гуморальной регуляции менструального цикла в соответствии с приведенной выше классификацией.

Нарушения менструального цикла центрального генеза

Этиология подобных нарушений весьма разнообразна. Как указывалось выше, это могут быть чрезмерные психические потрясения, неблагоприятные материально-бытовые условия, профессиональные интоксикации, заболевания нервной системы, психические заболевания, инфекционные и септические заболевания, туберкулез, соматические заболевания (печени, сердечно-сосудистой системы и др.).

П а т о г е н е з. При этих патологических состояниях и заболеваниях могут возникать чрезмерные раздражения высших нервных центров (и прежде всего коры головного мозга), нарушения функции гипоталамуса и гипофиза. Гипоталамус же является областью, в которой суммируются импульсы, исходящие из различных отделов центральной нервной системы — коры головного

мозга, подкорковых ядер (*nuclei amygdalarii*), ретикулярной формации. В гипоталамусе происходит трансформация нервных импульсов в гуморальные. Обилие нервных связей гипоталамуса с различными отделами центральной нервной системы, богатая васкуляризация, близость ядер гипоталамуса к ликворопроводящим путям — все это обеспечивает тесную связь гипоталамуса с другими отделами нейро-гуморальной регуляторной системы организма. Вместе с тем от этих же особенностей строения гипоталамуса зависит и высокая его чувствительность к различным вредным агентам: патологическим импульсам из других отделов центральной нервной системы, инфекции, интоксикации, расстройствам циркуляции и ликворообращения (Н. М. Гращенков, 1964).

Нарушения менструального цикла центрального генеза обычно бывают весьма тяжелыми и проявляются в форме аменореи, гипоменструального синдрома, реже — кровотечений или дисменореи. Так, по данным Г. А. Севостьянова и Л. А. Ерофеева (1961), из 25 больных с поражением диэнцефальной области у 17 была аменорея или дисменорея.

Вместе с тем при дифференциальной диагностике необходимо учитывать, что аменорея может быть не только патологической, но и физиологической — у девочек в возрасте до 11—12 лет (до *menarche*), при беременности, лактации, в климактерическом периоде (непериодически, кратковременно), в старческом возрасте.

Физиологическая аменорея у детей объясняется отсутствием циклических процессов в яичниках и матке вследствие отсутствия стимулирующего влияния гипоталамо-гипофизарной системы.

Аменорея во время беременности связана с прекращением циклических процессов в яичниках и матке. Высокое содержание прогестерона, эстрогенов, вырабатываемых желтым телом, плацентой, препятствует десквамации слизистой оболочки и тормозит гонадотропную функцию гипофиза. Очень редко у беременных женщин (5 случаев на 10 000) менструальная функция может сохраняться. При кормлении грудью менструальная функция отсутствует у 23—75% женщин (Е. И. Кватер, 1967). В среднем лактационная аменорея продолжается 8—9 мес (от 4—6 мес до 2 лет) и зависит в основном от нервно-рефлекторного механизма. Раздражение нервных элементов молочной железы, происходящее при кормлении грудью, служит источником импульсов, поступающих в центральную нервную систему. Отсюда раздражения передаются через гипоталамус на гипофиз, где наступает усиленное образование ЛТГ, стимулирующего секреторную функцию молочных желез. Усиление продукции ЛТГ тормозит гонадотропную функцию гипофиза, в связи с чем при достаточно выраженном тормозящем эффекте циклические процессы в яичниках и матке отсутствуют и наступает лактационная аменорея.

Первые кровотечения типа менструаций после родов обычно бывают ановуляторными, иногда очень обильными. Наличие ановуляторных циклов объясняется, по-видимому, тем, что фоллику-

лы, не достигая полного развития, подвергаются атрезии без овуляции. Менструальноподобные выделения наступают в ответ на спад уровня эстрогенных гормонов при атрезии фолликулов. Ановуляторные циклы подтверждаются и изменением базальной температуры, которая у 25% кормящих матерей при измерении оказывается монофазной.

Некоторые авторы полагают, что нормальная яичниковая функция наступает только после прекращения кормления грудью. Если женщина не кормит ребенка после родов, менструальная функция наступает обычно через 6 нед, а по мнению некоторых авторов, аменорея может продолжаться от 4 до 18 нед.

Аменорея в менопаузе связана с инволюционной перестройкой гипоталамической системы, угасанием функции яичников и прекращением их реакции на гонадотропины.

Патологическая аменорея центрального генеза возникает при заболеваниях как целостного организма, так и отдельных составных частей центральной нервной системы.

Различные формы этих заболеваний и патологических изменений можно разделить на две большие группы: так называемые функциональные и органические заболевания. Подобное деление, конечно, условно, так как достижения современной науки — электронной микроскопии, молекулярной биологии, биохимии, позволяют выявить органические изменения при многих заболеваниях, которые раньше трактовались как функциональные (Д. С. Саркисов, А. И. Струков, 1970). Как рекомендует А. И. Струков, от употребления термина «функциональные нарушения» вообще нужно отказаться и считать его устаревшим, не соответствующим современным научным достижениям.

Вместе с тем большинство клиницистов, учитывая условность этого термина, все же пользуются им. К условно функциональным нарушениям менструального цикла центрального генеза относятся: гипоменструальный синдром и аменорея военного времени, психогенная аменорея (например, ложная беременность), аменорея у больных мочеполовыми свищами, аменорея при психических заболеваниях, нервная анорексия.

Аменорея военного времени имеет сложный генез — это и чрезмерные психические потрясения, и тревога за жизнь и здоровье близких и родных, и за судьбу Родины; одной из сопутствующих причин подобной аменореи может быть и резкое нарушение питания, вплоть до алиментарной дистрофии. Подобная аменорея чаще наблюдается у лиц с неблагоприятным «преморбидным фоном» — при недостаточном физическом развитии, с поздним наступлением первой менструации и поздним установлением менструального цикла (Е. И. Кватер, 1967). Если в генезе аменореи основное значение имеет алиментарный фактор, то больные часто жалуются на головные боли, чувство «жара», приливы. При гинекологическом исследовании обнаруживают уменьшение (иногда очень значительное) матки.

Вопрос об аменорее военного времени всесторонне освещен в многочисленных работах отечественных авторов (М. С. Малиновский, В. П. Михайлов, А. Ю. Лурье, 1944; И. И. Богоров, З. Ф. Вейхер, Е. Е. Гуревич, К. Н. Цуцуйковская, М. А. Петров-Маслаков, М. З. Коган, А. И. Булавинцева, 1945) в период Великой Отечественной войны. Диагноз аменореи военного времени и алиментарной аменореи не представляет затруднений.

При аменорее военного времени менструальный цикл обычно восстанавливается после прекращения войны, при устранении чрезмерных психических потрясений. Если период полового созревания девочки совпал с годами войны, то могут возникать более стойкие нарушения (позднее menarche, задержка полового развития, различные расстройства менструального цикла, вплоть до аменореи).

При алиментарной аменорее менструальный цикл обычно восстанавливается после некоторого периода полноценного питания.

Психогенная аменорея может наблюдаться и в условиях мирного времени в результате чрезмерных психических потрясений, изредка вследствие чувства страха в связи с возможностью наступления беременности. Наиболее ярким проявлением психогенной аменореи является состояние ложной (или мнимой) беременности.

Состояние ложной беременности наблюдается у женщин, страдающих бесплодием в браке и страстно мечтающих о материнстве. У них возникает аменорея, которой сопутствуют не только сомнительные признаки беременности (нарушение аппетита, тошнота, рвота, ощущение движений плода на 5-м месяце аменореи), но и объективные изменения: увеличение объема живота, пигментация околососковых кружков и срединной линии живота, нагрубание молочных желез. В сроки, приближающиеся к естественному завершению беременности, возникают схваткообразные боли в животе, которые ошибочно (не только женщиной, но иногда и врачом) принимаются за родовые схватки. О подобном состоянии ложной беременности И. П. Павлов (1935) писал: «...известен такой случай самовнушения, как симптом мнимой беременности. При нем происходит вступление в деятельное состояние молочных желез и отложение жира в брюшных стенках, что симулирует беременность. И это исходит из головы, из ваших мыслей, из ваших слов, из больших полушарий, для того чтобы влиять на такой тихий истинно вегетативный процесс, как увеличение жировой ткани»¹.

При обследовании такой женщины устанавливают отсутствие достоверных признаков беременности — сердцебиения плода, его движений, крупных частей плода, матка не увеличена. В моче обнаруживается повышенное количество гонадотропинов.

Экспериментально доказано, что раздражение серого бугра гипоталамуса вызывает овуляцию, повышает лютеинизирующую

¹ Павлов И. П. Полное собрание сочинений. Т. 3, кн. 2. М., 1951, с. 410.

функцию гипофиза и вызывает состояние ложной беременности. Диагноз ложной беременности основывается на данных анамнеза (бесплодие в браке, страстное желание стать матерью), нормальных размерах матки, несмотря на аменорею в зрелом возрасте. Вместе с тем необходима дифференциальная диагностика с опухолью яичников, асцитом в сочетании с аменореей. Когда женщина узнает от врача, что беременность оказалась ложной, указанные выше признаки беременности исчезают, менструальный цикл через 1—2 мес восстанавливается.

Учитывая тяжелую психическую травму, которая наносится больной при крушении надежд на материнство, не следует лишать ее надежды на возможность наступления беременности после соответствующего детального обследования супругов и лечения.

Аменорея и состояние ложной беременности нередко наблюдаются и у психически больных. Аменорея у больных, страдающих мочеполовыми или кишечнополовыми свищами, связана с тяжелыми психическими переживаниями, обусловленными глубоким нарушением таких жизненных функций, как мочеотделение и дефекация.

По данным Л. К. Савицкой (1972), аменорея наблюдалась у 7% подобных больных, по данным других авторов (А. М. Мажбиц, Г. В. Пеньков), этот процент достигает 33—45,6. Диагноз такой аменореи основывается на данных анамнеза, обнаружении свища и нарушении функций мочеиспускания и дефекации, определении нормальных или уменьшенных размеров матки. После успешного оперативного лечения по поводу свища и исчезновения крайне тягостных симптомов психическое состояние больной резко улучшается и менструальный цикл, как правило, восстанавливается.

Психогенная аменорея наблюдается также при весьма редком заболевании — так называемой **нервной анорексии**. Это заболевание как одна из форм анорексии наблюдается у девочек в период полового созревания. Основную роль в ее возникновении играет нервно-психические факторы. В связи с этим подобную форму анорексии следует рассматривать как особый невроз. В генезе нервной анорексии имеют значение не только психические травмы, сильные переживания, но и умственное и физическое перенапряжение, конфликтные ситуации. Важную роль играет соответствующий преморбидный фон — неврастенический, истерический, психопатический. Симптомы нервной анорексии: резкое снижение аппетита, вплоть до отвращения к пище, чувство слабости, легкая утомляемость, похудание, вплоть до истощения, аменорея. У таких больных возникают иногда и трофические нарушения со стороны кожи, альвеолярная пиорея, наблюдаются симптомы витаминной недостаточности; язык обложен, нередко отмечается неприятный запах изо рта. Живот мягкий, втянутый. При прямокишечном исследовании устанавливают гипотрофию матки. Вместе с тем, несмотря на резкое нарушение физического состояния, психика

больных не страдает. Диагноз нервной анорексии с аменореей основывается на данных анамнеза и объективного исследования (нарушение общего состояния, вплоть до истощения).

Т е р а п и я. Большое лечебное значение имеет длительная, настойчиво проводимая психотерапия. Показано также применение различных методов терапии, укрепляющих нервную систему: пребывание на воздухе, лечебная физкультура, водолечение, назначение нейротропных средств. Если общеукрепляющих факторов при лечении указанных выше различных форм психогенной аменореи недостаточно, то назначают стимуляцию гипоталамуса витамином Е, шейно-лицевой гальванофорез с бромом, эндоназальный гальванофорез с 2% раствором витамина В₁, 0,25% раствором новокаина. Гальванический ток и лекарственное вещество раздражают рецепторы центростремительных нервов, что вызывает рефлекторные реакции со стороны центральных и периферических отделов. Кроме того, лекарственное вещество проникает через слизистую оболочку носа и по перинеуральным щелям обонятельного и тройничного нервов поступает в спинномозговую жидкость и нервные центры, как бы обходя гемато-энцефалический барьер (Г. Н. Кассиль, 1958).

По данным В. И. Бодяжиной, М. Л. Крымской, В. М. Стругацкого (1972), у 24 из 32 больных со вторичной аменореей центрального генеза был получен при подобном лечении положительный эффект: у 6 женщин появились спонтанные менструации при наличии стойкого двухфазного менструального цикла, у 18—периодические спонтанные двухфазные менструальные циклы; почти у всех отмечалось также значительное улучшение общего состояния. Авторы получили положительные результаты при вторичной аменорее и выраженных признаках нарушения гипоталамо-гипофизарной системы при лечении импульсным током низкой частоты, с битемпоральным расположением электродов («непрямая дизэнцефальная стимуляция»). Механизм подобного лечения заключается в воздействии на гипофиз посредством импульсации с ядер тройничного нерва через верхнечелюстную и нижнечелюстную ветви тройничного нерва (г. maxillaris и mandibularis n. trigemini), которые иннервируют кожу виска. При этом у 19 из 35 женщин была достигнута активация функции яичников, в том числе у 9 восстановился нормальный менструальный цикл, у 3 наступила беременность; у остальных наблюдалось улучшение общего состояния.

При отсутствии эффекта от указанных лечебных мероприятий показано применение небольших стимулирующих доз эстрогенов и прогестерона. При умеренном угнетении гипоталамо-гипофизарной системы назначают 3—4 прерывистых курса гормонотерапии (эстрогены в течение 15 дней, а затем прогестерон в течение 8 дней) с последующим интервалом на 2—3 мес или синтетические прогестины (инфекундин с 5-го дня условного менструального цикла по 1 таблетке в течение 21 дня, затем перерыв на 7 дней).

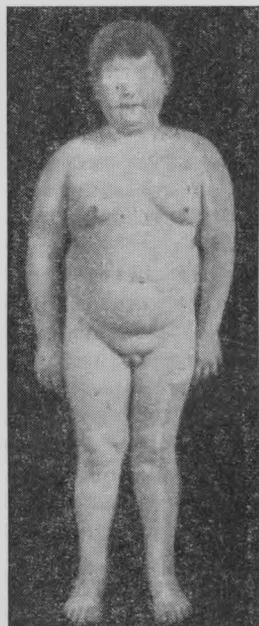


Рис. 50. Адипозо-генитальная дистрофия.

При длительной аменорее центрального генеза синтетические прогестины неэффективны, лучше назначать препараты, обладающие способностью непосредственно стимулировать овуляцию (ФСГ + ЛГ).

Аменорея, или гипоменструальный синдром, возникает также при ряде заболеваний, сопровождающихся выраженными органическими изменениями со стороны гипоталамо-гипофизарной области. К ним относятся: 1) адипозо-генитальная дистрофия, 2) синдром Лауренса—Муна—Бидля, 3) синдром Киари—Фроммеля, 4) синдром Хенда—Шюллера—Крисчена, 5) синдром Шихана, 6) промежуточная форма болезни Иценко—Кушинга (послеродовое и послеабортное ожирение с нарушением менструального цикла), 7) гигантизм и 8) акромегалия.

Адипозо-генитальная дистрофия (синдром Бабинского—Фрелиха). Этим термином определяют заболевание, выражающееся в ожирении, дефектах развития скелета и гипоплазии половых органов (рис. 50).

Э т и о л о г и я. У большинства больных этиологию заболевания установить не удается; иногда можно предположить связь с внутриутробной инфекцией, токсоплазмозом (М. Юлес, И. Холло, 1967) или инфекцией, перенесенной в раннем детстве или пубертатном периоде. Возможными этиологическими факторами считают также воспалительные заболевания, опухоль, травму гипоталамуса.

Однако по В. Г. Баранову и А. М. Раскину (1966) термином «адипозо-генитальная дистрофия» следует определять лишь те формы заболевания, при которых ожирение и недоразвитие половой системы проявились в детском возрасте и не удается точно определить природу процесса. Если же установлен болезненный процесс, повреждающий гипоталамус (воспаление, опухоль, травма), то ожирение и гипоплазию половых органов следует трактовать как симптомы основного заболевания.

Мы рассматриваем синдром адипозо-генитальной дистрофии в разделе органических поражений гипоталамуса, так как у ряда больных подобное поражение все же удается диагностировать; понятие же о функциональных нарушениях весьма условно и с развитием науки все больше и больше ограничивается.

П а т о г е н е з. Ожирение подобных больных связано с нарушением центральной регуляции приема пищи — повреждением или раздражением паравентрикулярных и вентро-медиальных ядер гипоталамуса. Гипоплазия половых органов обуславливается

понижением продукции гонадотропинов, а также прямым нервным влиянием через симпатическую нервную систему на гонады.

К л и н и к а. Заболевание чаще наблюдается в детском возрасте, причем у мальчиков в 3 раза чаще, чем у девочек. Адипозогенитальная дистрофия у взрослых обычно связана с недостаточным лечением или же с несвоевременной диагностикой и отсутствием лечения в препубертатном и пубертатном периодах жизни ребенка. Умственные способности обычно соответствуют возрасту. Отклонения со стороны внутренних органов обычно не выявляются. Нередко отмечается гипотония.

Ожирение развивается по женскому типу: жир откладывается в области молочных желез, лобка, нижней части живота и бедер. Со стороны костного скелета часто наблюдаются genu valgum, cubitus valgus, плоскостопие, чрезмерная подвижность в суставах кистей рук. Рост костей в длину обычно не нарушен. Мышечная система развита правильно. Рост волос на лобке и в подмышечных впадинах отсутствует или слабо выражен; волосы тонкие, редкие, шелковистые.

Со стороны половых органов отмечается значительная гипоплазия. Менструация обычно отсутствует или наблюдается гипоменструальный синдром. Выделение ФСГ и эстрогенов значительно снижено. Основной обмен часто повышен, реже в норме; толерантность к углеводам повышена.

При наличии опухоли гипоталамуса или гипофиза могут наблюдаться симптомы сдавления окружающих тканей, прежде всего зрительных нервов с их атрофией и развитием слепоты, со сдавлением III желудочка головного мозга, с повышением внутричерепного давления, головными болями, развитием застойного соска зрительного нерва.

Диагноз основывается на характерных признаках ожирения и гипоплазии половых органов. В период до и во время полового созревания необходимо исключить алиментарную природу ожирения.

Лечение заключается прежде всего в организации правильного пищевого режима с ограничением жиров, углеводов, калорийной пищи, назначением лечебной физкультуры, прогулок, гимнастики и спорта.

Гормональное лечение, сочетаемое с диетой и физкультурой, направлено на ликвидацию ожирения и гипогенитализма. С целью снижения веса, кроме диеты и физкультуры, назначают тиреоидин по 0,05—0,2 г/сут в течение 5 дней с перерывами в 2—3 дня. Для устранения половой недостаточности применяют лечение гонадотропинами, эстрогенами, прогестероном, причем лечение индивидуально и зависит от возраста ребенка. Детям в возрасте 12—13 лет назначают значительно меньшие дозы гормонов, чем взрослым. В основном применяют циклическую терапию (см. «Нарушения менструального цикла яичникового генеза»). Продолжительность лечения 1—2 года.

При диагнозе опухоли гипоталамуса, гипофиза вопрос о лечении (рентгенотерапия, хирургическое вмешательство) решается при участии невропатолога, нейрохирурга, офтальмолога. Если заболевание вызвано опухолью, то после ее удаления показано комплексное лечение гонадотропинами, эстрогенами, андрогенами и кортикостероидами (как при гипопитуитаризме, см. стр. 165).

При воспалительной этиологии заболевания целесообразно назначать, кроме антибиотиков, рентгенотерапию и трансназальный гальванофорез с 2% раствором витамина В₁, 2% раствором хлорида кальция, 0,25% раствором димедрола, раствором эрготамина, фенамина. Электроды подводят к слизистой оболочке носа при минимальной силе тока — 0,3—0,7 А по 10—20 мин на сеанс. Всего 30 сеансов на курс лечения (ежедневно).

Прогноз заболевания (при отсутствии опухоли) благоприятный, однако у большинства больных не удается устранить гипогениализм и восстановить нормальный менструальный цикл.

Аменорея центрального генеза наблюдается и при **синдроме Лауренса—Муна—Бидля**.

Этиология и патогенез. Заболевание часто является наследственным, семейным и объясняется множественными дефектами гена. Патогенетически заболевание объясняется дегенеративными изменениями гипоталамических ядер, уменьшением количества ганглиозных клеток и разрастанием на их месте клеток глии. Клиническая картина заболевания сходна с адипозо-генитальной дистрофией; вместе с тем у больных отмечается резкая умственная отсталость вплоть до идиотизма и многочисленных пороков развития (гетеролопия, амблиопия и слепота, полидактилия, синдактилия, уменьшение размера языка, атрезия заднего прохода).

Лечение то же, что и при адипозо-генитальной дистрофии.

Прогноз малоблагоприятный, так как умственная отсталость не ликвидируется, несколько уменьшается ожирение, улучшается половое развитие, но менструальный цикл не восстанавливается.

Аменорея центрального генеза является одним из основных признаков **синдрома Киари—Фроммеля**. Этим термином определяют заболевание, выражающееся в триаде признаков: аменорея, галакторея и гипотрофия (атрофия) половых органов. Этот синдром встречается редко — по Frommel, обследовавшему 3000 женщин после родов, в 1% случаев. Однако установлено (С. Н. Давыдов, Г. К. Непсонова, 1966; Del Castillo, 1953; Farbes, 1954), что аменорея с галактореей и гипотрофией половых органов наблюдается не только у рожавших женщин, но и у молодых девушек и женщин, не рожавших и не беременевших; у этих женщин было снижено выделение ФСГ.

Необходимо учитывать, что возможно и изолированное возникновение галактореи без типичной триады синдрома Киари—Фроммеля (галакторея, аменорея, гипотрофия или атрофия половых органов). Так, G. Tolis с соавторами (1974), обследовав 65 женщин,

страдавших галактореей, диагностировали синдром Киари—Фроммеля лишь у 5 из них, опухоль гипофиза— у 15, синдром Аргонци, дель Кастилло — у 8, у 6 галакторея развилась после приема психотропных и гипотензивных препаратов, у 5— гипопитуитаризм, у 9 — галакторея возникла после применения гормональных контрацептивных таблеток; у 18 больных причина галактореи не была установлена.

Этиология и патогенез синдрома Киари—Фроммеля изучены недостаточно. Экспериментальные и клинические наблюдения позволяют считать, что этот синдром возникает вследствие повреждения центров гипоталамуса (со вторичными эндокринными нарушениями) гормонально неактивной опухолью или другим патологическим процессом (А. М. Раскин, 1966; С. М. Лейтес, 1966; Е. И. Тараканов, 1968). Хотя у ряда больных ни клинически, ни офтальмологически, ни рентгенологически не удается выявить опухоль диэнцефально-гипофизарной области, это не опровергает приведенной выше теории, так как галакторея и аменорея могут возникать за много лет до появления симптомов опухоли. Так, по данным Canfield и Bates (1965), у 5 из 6 наблюдавшихся ими больных галакторея возникла за 2—10 лет до установления диагноза хромофобной аденомы гипофиза, по Suchenwirth и Vues (1961) — за 16 лет до выявления опухоли. Удаление опухоли гипофиза через 26 лет после начала заболевания привело к прекращению лактации.

Заслуживает внимания тот факт, что у большинства больных с синдромом Киари—Фроммеля предшествующая беременность протекала патологически (нефропатия, септическое заболевание).

К л и н и к а. Эндокринные нарушения. Синдром Киари—Фроммеля может сочетаться с ожирением, психическими расстройствами и другими симптомами поражения гипоталамуса. Угнетение межучного мозга приводит к гиперсекреции пролактина с уменьшением или полной задержкой секреции ФСГ. Щитовидная железа и надпочечники обычно не изменены. Экскреция ФСГ резко снижена, 17-кетостероиды в пределах нормы или слегка повышены; эстрогены снижены. При биопсии эндометрия обычно выявляются атрофические изменения.

Диагноз не представляет затруднений, так как симптомы этого синдрома весьма характерны. Необходимо учитывать, что далеко не всегда наблюдается значительная гипергалактия и гипертрофия молочных желез. Половые органы, как наружные, так и внутренние, обычно резко гипопластичны.

Л е ч е н и е. При наличии опухоли показано хирургическое лечение или рентгенотерапия. При неясном генезе синдрома стремятся искусственно гормональным путем подавить лактацию и опосредованно воздействовать на гипоталамо-гипофизарную область.

Удовлетворительные результаты дает следующая комплексная терапия: 1) введение 1 мл 0,1% эстрадиолпропионата в течение 40

дней, 2) эривит (витамин Е) по 50 мкг — через день в течение 40 дней (20 процедур), 3) эндоназальный электрофорез (по Г. Н. Кассилу) витамина В₁ (5% раствор, сила тока 0,3—0,7 мА, экспозиции от 3 до 20 мин в течение 30—40 дней). Вместо эндоназального электрофореза можно применять гальванический «воротник» или трансцеребральную ионизацию. Курс лечения повторяют 2—3 раза в год (В. Н. Серов, 1970). В результате лечения прекращается секреция молока, улучшается самочувствие, восстанавливается менструальный цикл.

Прогноз синдрома Киари—Фроммеля благоприятный (если не выявлено опухолевого процесса). При длительном заболевании (4—5 лет и более) лечение малоэффективно.

При воспалительных заболеваниях головного мозга с поражением гипоталамуса и гипофиза может возникнуть болезнь Хенда—Шюллера — Крисчена. Признаки ее: экзофтальм, несахарный диабет, ксантома, увеличение лимфатических узлов, тяжелые изменения со стороны костного скелета, разрыхление костей черепа в виде географической карты, «продырявливание» костей, которые на рентгенограмме напоминают пробитые штопорами поражения, кистозные изменения длинных трубчатых костей и костей таза. Со стороны общего статуса отмечается нанизм с половым инфантилизмом или ожирением с гипогонадизмом. Менструации отсутствуют или же имеется гипоменструальный синдром.

Лечение такое же, как и при других поражениях гипоталамуса воспалительной природы.

Прогноз малоблагоприятный.

Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихена)

Некоторые формы акушерской патологии (акушерские кровотечения, септические заболевания) могут быть причиной поражения гипофиза с последующим нарушением общего состояния и менструального цикла (аменорея, гипоменструальный синдром).

Подобным заболеванием является послеродовой гипопитуитаризм, или синдром Шихена. Термином «послеродовой гипопитуитаризм» определяют заболевание, основными признаками которого (при выраженной форме) являются: агалактия, иногда гипогалактия или преждевременное прекращение лактации вскоре после родов, аменорея, гипотрофия наружных и внутренних половых органов, снижение общего тонуса, адинамия и гипотония, брадикардия, сухость кожи и слизистых оболочек, выпадение волос на лобке и в подмышечных впадинах.

Клинические симптомы гипофункции гипофиза впервые были описаны Simpson (1872). До 1913 г., когда Glinski сообщил о 2 случаях некроза гипофиза, было опубликовано 48 сообщений о послеродовом гипопитуитаризме.

Данные о частоте подобного заболевания весьма противоречивы. Так, по данным Sheehan (1961), при аутопсии 168 женщин, погибших от кровотечения в родах или вскоре после родов, некроз гипофиза был обнаружен в 33% случаев. Sheehan считает, что на каждые 10 000 населения может быть выявлено 2 больных с тяжелой формой гипопитуитаризма и 7 больных с легкой его формой. Gati, Naqy, Domani, Matz (1963), обследовав 376 женщин, перенесших кровотечение во время беременности и родов, обнаружили у 37% из них признаки гипопитуитаризма. С. П. Паша выявил синдром Шихена у 11 из 170 женщин, перенесших во время родов кровопотерю (от 800 до 2000 мл). И. М. Васина (1970), обследовав 169 женщин, перенесших кровопотерю и шок в родах, обнаружила синдром Шихена у 2 (1,3%) и «стертую» его форму у 19 (11,3%) больных.

В противоположность этим данным Hild (1965), обследовав 175 женщин, перенесших массивную кровопотерю во время родов (от 500 до 2800 мл), ни разу не выявил аменореи. А. С. Толстых (1967) обнаружила синдром Шихена у одной из 205 женщин, перенесших во время родов кровопотерю от 600 до 1800 мл.

Подобные противоречивые литературные данные объясняются, по-видимому, недостаточным использованием некоторыми авторами специальных методов исследования, различной трактовкой понятия «послеродовой гипопитуитаризм» и наличием «стертых» форм заболевания.

В. Н. Серов (1970) подробно изучил (через 1—7 лет после родов) состояние здоровья 253 женщин, перенесших патологическое кровотечение (от 600 до 2000 мл) во время родов; состояние коллапса во время родов наблюдалось у 16 из них. Синдром гипопитуитаризма был выявлен при этом лишь у 2 больных (у одной больной в тяжелой форме, у одной — в легкой форме). Однако некоторые симптомы гипопитуитаризма были установлены у значительного числа из 253 женщин: быстрая утомляемость и слабость (у 32), агалактия (у 2), зябкость (у 6), снижение полового чувства (у 12), гипотония (у 20), снижение веса тела (у 14). Конечно, наличие лишь некоторых симптомов или сочетания двух из них не является еще достаточным для постановки диагноза гипопитуитаризма. Однако для правильного заключения о частоте заболевания необходимо учитывать следующее. Во-первых, заболевание может не проявляться в течение ряда лет или протекать скрыто и проявиться при дополнительной нагрузке (повторные роды, хирургическое вмешательство, инфекция, травма или другая форма стресса), спустя несколько лет и даже в менопаузе (Sheehan, 1971). Во-вторых, известно, что при тяжелой форме гипопитуитаризма больные крайне инертны и безучастны к своему состоянию; при легкой или стертой форме заболевания они могут не обращать внимания на свое состояние. Так, при изучении состояния здоровья 98 женщин, перенесших (2—6 лет назад) септический аборт, симптомы гипопитуитаризма были обнаружены В. Н. Серовым лишь у 5 из них.

При обследовании же 103 женщин, перенесших во время беременности поздний токсикоз (85 — нефропатию, 16 — преэклампсию, 2 — эклампсию), ни у одной не было выявлено характерного синдрома гипопитуитаризма; у некоторых женщин были лишь отдельные симптомы этого синдрома: агалактия у 3, гипоагалактия у 14, аменорея у 4, олигоменорея у 8, снижение полового чувства у 3 женщин.

Таким образом, можно утверждать, что гипопитуитаризм, особенно в легкой или стертой ее форме, возникает сравнительно нередко после патологического кровотечения во время родов и после септического аборта.

Этиология и патогенез. Приведенные выше данные убедительно говорят о том, что основными этиологическими факторами, вызывающими изменения в гипофизе, являются акушерское кровотечение и септическая инфекция.

Что же касается патогенеза заболевания, то со времен работ Sheehan и Mardoch (1938) установлены некротические изменения значительной части гипофиза (передней его доли). По данным ряда авторов (Sheehan, Stanefeld, 1961; Kerkhoven, Hecliger, 1967), выраженная клиническая картина заболевания возникает лишь при некрозе свыше 90 % ткани передней доли гипофиза; при поражении 60 % доли клинические симптомы выражены нерезко. По J. Kusowicz (1972), болезненные симптомы появляются лишь при разрушении 75 % ткани передней доли гипофиза.

По вопросу о механизме возникновения некроза передней доли гипофиза высказываются различные точки зрения. Одни авторы (Netter, Netter-Lambert, Clauvel, 1966; Sheehan, Devis, 1968) считают, что некроз возникает вследствие спазма артерий гипофиза, другие (Roland, Matthews, 1952) — вследствие множественного тромбоза.

Весьма убедительны данные экспериментальных исследований И. М. Васиной (1970), тщательно изучившей морфологически и гистохимически аденогипофиз 37 собак после массивного кровопускания. Автором установлено, что острая массивная кровопотеря вызывает в аденогипофизе резкие функциональные сдвиги и обширные дистрофические, некробиотические и некротические изменения. Эти изменения более резко выражены при беременности больших сроков и в более поздние сроки после родов. Такие же закономерные изменения передней доли гипофиза были обнаружены И. М. Васиной при гистологическом и гистохимическом изучении у 10 трупов женщин, погибших в результате острой массивной кровопотери и от шока.

Некроз гипофиза возникает лишь у сравнительно небольшого числа женщин, перенесших массивную кровопотерю в родах. Это подтверждают данные изучения анамнеза и преморбидного фона. Анализ этих данных позволяет сделать заключение, что гипопитуитаризм чаще возникает у женщин, перенесших повторную патологическую беременность, и прежде всего осложненную послеродо-

довой инфекцией (С. П. Паша, 1966; Veerninck, McKay, 1962), с гипертрофией передней доли гипофиза во время беременности, после избыточного введения окситоических веществ (Molitor, 1965).

В. П. Скипетров (1968) считает, что изменения свертывающей системы крови во время беременности создают благоприятный фон для тромбообразования.

По данным В. Н. Серова (1970), обследовавшего 33 больных послеродовым гипопитуитаризмом, у 15 из них были хронические воспалительные процессы (туберкулез у 5, хронический тонзиллит у 7, ревматизм у 31). Становление менструального цикла у всех этих больных наступило с опозданием — в среднем в $15 \pm 0,34$ лет, тогда как, по литературным данным (Ю. Ф. Борисова, 1964; А. Э. Мандельштам, 1964), менструации у девушек средней полосы Европейской части СССР устанавливаются обычно в 12—14 лет. У 8 больных менархе наступила с запозданием на $1\frac{1}{2}$ года, менструальный цикл был нарушен. Предшествующие беременности (до последней, после которой развился гипопитуитаризм) у 6 женщин осложнились кровотечением, причем у 3 с коллаптоидным состоянием, у 2 было септическое послеродовое заболевание, у 4 — лихорадочный выкидыш. При рентгенологическом исследовании у 14 из 33 больных было обнаружено уменьшение размера турецкого седла, у 16 — так называемое «ювенильное седло». В норме малое турецкое седло встречается значительно реже — лишь в 10—12% случаев (М. Юллес, И. Холло, 1967). Уменьшение турецкого седла может быть связано с некоторым недоразвитием гипоталамо-гипофизарной системы.

Слабость родовой деятельности была констатирована у 8 рожениц, т. е. у каждой четвертой. Эту патологию также следует отнести к неблагоприятному преморбидному фону в связи с нарушением деятельности гипоталамо-гипофизарной системы и, в частности, системы окситоцин—окситоциназа.

Приведенные данные убедительно свидетельствуют о том, что развитию гипопитуитаризма у подавляющего большинства больных способствует неблагоприятный «преморбидный» фон (позднее половое созревание, нарушения менструального цикла, хронические воспалительные заболевания, недоразвитие гипоталамо-гипофизарной системы, повторные, патологически протекающие беременности).

К л и н и к а. Клиническая картина синдрома Шихена зависит от степени поражения гипофиза. В табл. 4 и 5 (по Sheehan) это подтверждается.

И. М. Васина (1970) также обнаружила прямую зависимость между объемом кровопотери в родах и тяжестью клинических симптомов гипопитуитаризма (табл. 6.).

Наиболее ранним симптомом заболевания является агалактия или гипогалактия. По данным Sheehan (1961), она возникает преимущественно у больных с наиболее тяжелой формой гипопиту-

Таблица 4

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ РОДОВ И ПОРАЖЕНИЕМ ГИПОФИЗА

Кровотечение и послеродовой шок	Некрроз гипофиза			
	не было	небольшой	средний	большой
	число случаев			
Не было	92	0	0	—
Незначительное	13	5	—	—
Умеренное	13	4	2	3
Тяжелое	7	2	3	9
Очень тяжелое	2	1	2	10

Таблица 5

РОДЫ И ГИПОФИЗАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Кровотечение и послеродовой шок	Последующие клинические симптомы гипофизарной недостаточности	Общее число больных	Агалактия
Очень тяжелое	Тяжелые	21	21
Менее тяжелое	Относительно легкие	20	9
Умеренное	—	102	26
Не было	—	64	—

Таблица 6

ОБЪЕМ КРОВОПОТЕРИ В РОДАХ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ГИПОПИТУИТАРИЗМА

Объем кровопотери, мл	Число женщин	Клинические симптомы			
		недостаточность лактации	нарушения менструального цикла	снижение полового чувства	нейро-вегетативные нарушения
800—900	102	25,5±4,3	34,3±4,7	20,6±4,0	42,1
1000—1490	55	43,6±6,69	36,4±6,49	32,7±6,32	70,9
1500—3000	12	100	66,6±13,2	66,6±13,62	75,0±12,5

таризма. Е. Тетер (1968) отмечал агалактию или преждевременное прекращение лактации у 91 % больных, по В. Н. Серову (1970), агалактия наблюдалась у 18 из 33 больных, гипогалактия — у 5 больных.

Конечно, агалактию или гипогалактию необходимо учитывать как один из важных начальных симптомов гипопитуитаризма лишь тогда, когда роды сопровождаются патологическим кровотечением.

Другим важным симптомом гипопитуитаризма является аменорея. Е. Тетер считает этот симптом (в сочетании с агалактией и

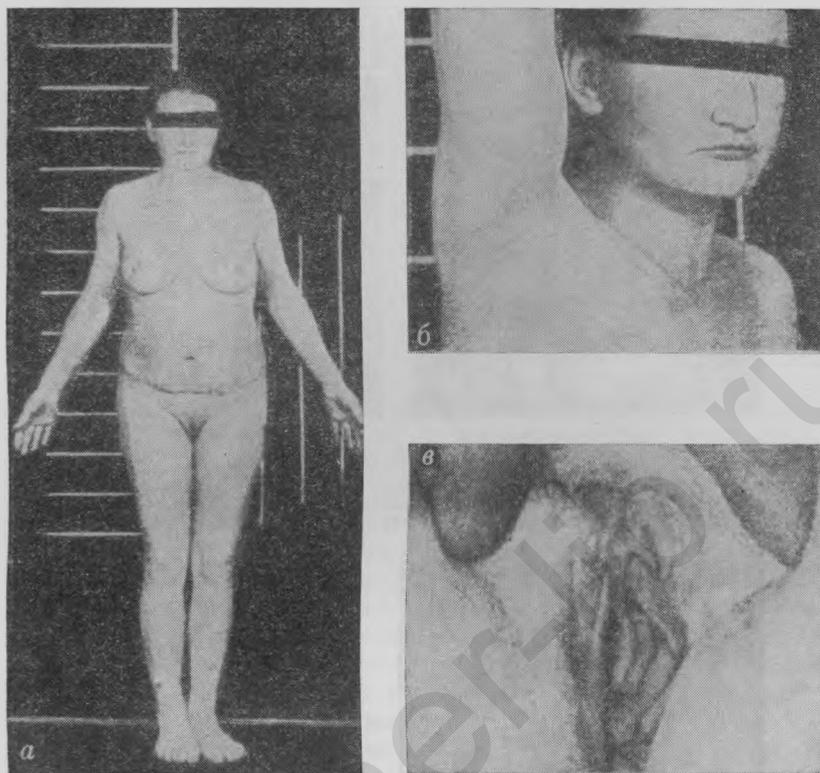


Рис. 51. Послеродовой гипопитуитаризм. Депигментация (а), выпадение волос (б), истончение половых губ (в) (по Е. Тетеру).

атрофией молочных желез и половых органов) наиболее характерным.

В. И. Серов (1970) отметил аменорею у 28 из 33 больных, гипоменструальный синдром — у 4 и длительные ациклические кровотечения — лишь у 1 больной.

При выраженной форме заболевания через год после начала заболевания возникают симптомы недостаточности периферических эндокринных желез — яичников, щитовидной железы, надпочечников.

Согласно данным Sheehan (1961, 1967), Шт. Милку (1962), И. Пенчева (1962), вначале нарушается гонадотропная функция, затем функция щитовидной железы и, наконец, функция коры надпочечников.

Нарушение гонадотропной функции гипофиза обуславливает гипофункцию яичников, уменьшение или исчезновение полового влечения, аменорею или гипоменструальный синдром,



Рис. 52. Послеродовой гипопитуитаризм.

а — частичное выпадение волос на голове и бровях; *б* — полное выпадение волос в подмышечных впадинах, депигментация околососковых кружков (по Е. Тетеру, 1968).

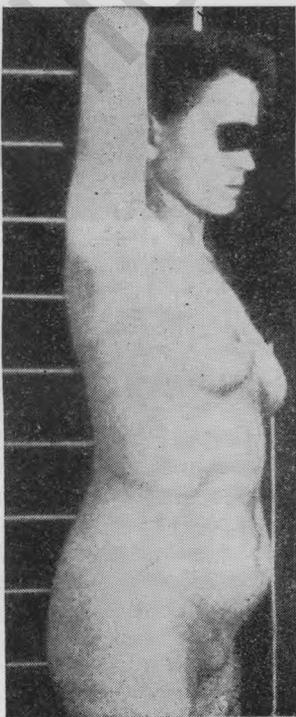
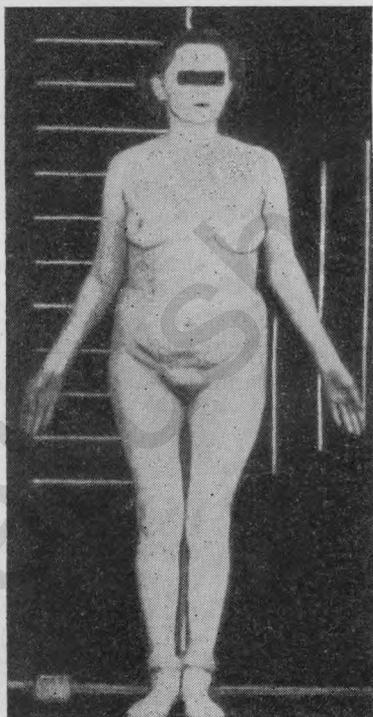


Рис. 53. Послеродовой гипопитуитаризм (тяжелая форма). Депрессия, адипамия. Полное выпадение волос в подмышечных впадинах (по Е. Тетеру).

исчезновение или уменьшение вторичных половых признаков, гипотрофию половых органов (рис. 51). Снижение секреции СТГ обуславливает сухость и бледность кожи и слизистых оболочек, потерю тургора тканями, дистрофические изменения ногтей и зубов (Е. Тетер, 1968; Sheehan, Devis, 1968).

Гипотиреозидизм проявляется снижением общего тонуса, безразличием к окружающей обстановке, ухудшением памяти, зябкостью, брадикардией. Гипофункция коры надпочечников проявляется гипотонией, общей слабостью, снижением полового чувства, уменьшением роста (или выпадением) волос на голове, на лобке и в подмышечных впадинах (рис. 52 и 53).

При тяжелой форме гипопитуитаризма иногда возникают нарушения психики, затяжное депрессивное состояние, апатия, потеря интереса к окружающему, резкое ослабление памяти, сонливость (В. Ф. Кузьменок, 1966; Б. А. Целибеев, 1966; J. Kosowicz, 1972).

Выше было указано, что тяжесть заболевания определяется в основном размером повреждения аденогипофиза. Вместе с тем в развитии клинической картины заболевания имеет, несомненно, значение и повреждение гипоталамуса. Однако прижизненное определение степени повреждения гипоталамо-гипофизарной системы крайне затруднено. В связи с этим в практической деятельности для определения тяжести заболевания имеет основное значение изучение функции таких эндокринных желез, как надпочечники, их кора и щитовидная железа.

При крайне тяжелой форме заболевания больные погибают при явлениях быстро развивающегося астено-депрессивного и гипотонического синдромов на фоне значительной потери веса (подобная форма сходна с гипофизарной кахексией Симмондса) вследствие недостаточности надпочечников.

Развитию гипопитуитарной комы способствуют алиментарная гипогликемия (особенно опасно введение инсулина), инфекционные заболевания, пищевые отравления. Симптомы гипопитуитарной комы: упорная астения, резкая гипотония, брадикардия, сонливость, резкая зябкость, безразличие к окружающей обстановке, гипотермия. При обследовании выявляют гипогликемию, признаки микседемы, атрофию половых органов, выпадение волос на лобке и в подмышечных впадинах.

Однако необходимо учитывать, что, кроме крайне тяжелой формы гипопитуитаризма, встречаются (значительно чаще!) легкие и «стертые» формы заболевания.

Стертые формы гипопитуитаризма имеют ряд особенностей. Так, они возникают чаще после септического аборта, чем после патологических родов. Объем кровопотери при гипопитуитаризме обычно меньше и коллапс наблюдается реже, чем у больных с тяжелой формой заболевания. Такой характерный признак гипопитуитаризма, как агалактия, отмечается при стертой форме лишь у каждой третьей больной, а аменорея еще реже — у каждой шестой

больной. Артериальное давление при стертой форме заболевания снижается меньше, чем при тяжелой. Значительно реже отмечаются обморочные состояния, головокружения, зябкость, выпадение волос на лобке и в подмышечных впадинах, гипотрофия половых органов.

Таким образом, у больных с тяжелой формой гипопитуитаризма, как правило, наблюдаются все основные признаки: агалактия, аменорея, выпадение волос на лобке и в подмышечных впадинах, слабость, головокружение, обморочные состояния, снижение артериального давления, ослабление памяти, похудание. У больных «со стертой» клинической картиной отмечаются лишь некоторые симптомы заболевания.

Важное значение в распознавании гипопитуитаризма имеют данные лабораторных исследований. При электроэнцефалографии больных обнаруживается снижение электрической активности головного мозга (Н. И. Акиншина, Е. П. Тихонов, 1965; В. Н. Серов, 1970). При наличии соответствующих симптомов эти данные электроэнцефалограммы говорят о поражении дизэнцефальной области (Л. П. Латаш, 1968).

Выделение гонадотропинов (суммарных) и эстрогенов резко снижено. Содержание 17-гидроксикортикостероидов в крови и выделение их с мочой также значительно уменьшены.

При определении резервных возможностей гипофиза (скрытая недостаточность адренокортикотропных резервов передней доли гипофиза) с помощью пробы с метапироном (Su — 4885) (В. В. Меньшиков, И. Я. Усватова, 1967) (см. стр. 121) отчетливо выявляется снижение этих резервов.

Изучение функции щитовидной железы позволяет прийти к заключению, что у значительного большинства больных снижены все показатели ее активности — основной обмен, концентрации йода в крови, связанного с белком, и захват I^{131} .

Сахарная кривая гипогликемического типа. Содержание в крови кальция и фосфора не изменяется, натрия и хлора несколько ниже, но данные об уровне калия в крови противоречивы.

При определении базальной температуры она, как правило, оказывается монофазной. Уровень прегнандиола значительно снижен.

При цитологическом исследовании содержимого влагалища определяется умеренная степень гипофункции яичников: КПИ колеблется от 1 до 8%, иногда поднимается до 30%. При гистологическом исследовании соскоба эндометрия, как правило, определяют его атрофию.

Заболевание протекает весьма variabelно. Обычно характерный симптомкомплекс возникает спустя 1—1½ года после патологической беременности. В более легких случаях возможно наступление повторной беременности, что обуславливается сохранившимся двухфазным менструальным циклом. Подобные наб-

людения немногочисленны. Так, в литературе опубликовано всего 25 случаев. А. А. Chryssikopoulos с соавторами (1974) сообщили еще об одном подобном случае. Беременность наступила у женщины 30 лет, страдавшей в течение 6 лет синдромом Шихена после родов, осложненных массивной кровопотерей. После 3-месячного лечения гонадотропинами женщина забеременела. Роды протекали без осложнений. При обследовании через 3 мес после родов была выявлена гипофизарная недостаточность такой же степени, как и до наступления беременности.

Если повторная беременность снова осложняется патологическим кровотечением, поздним токсикозом или септическим заболеванием, то это ведет к прогрессированию и значительному ухудшению состояния больной. В других случаях заболевание проявляется через ряд лет после родов, чему способствуют состояния стресса (травма, операция, инфекционные заболевания). В наиболее тяжелых случаях больные погибают при клинической картине надпочечниковой комы.

Д и а г н о з. Д и ф ф е р е н ц и а л ь н ы й д и а г н о з. Диагноз послеродового гипопитуитаризма основывается на анамнестических данных, анализе клинических симптомов и данных лабораторного исследования. Из анамнестических данных наибольшее значение имеет указание на массивное кровотечение и коллапс в третьем периоде родов или в раннем послеродовом периоде, отсутствие или недостаточное нагрубание молочных желез, агалактия, гипогалактия, иногда преждевременное прекращение лактации после родов, последующая аменорея, снижение экскреции суммарных гонадотропных гормонов. В дальнейшем появляются признаки недостаточности периферических эндокринных желез: щитовидной (снижение основного обмена, снижение накопления 131 , повышение уровня холестерина), коры надпочечников (снижение экскреции 17-кетостероидов, дегидроэпиандростерона, 17-оксикортикостероидов, гипотония, гипогликемия), яичников (аменорея), бледность кожных покровов, выпадение волос на лобке и в подмышечных впадинах, гипотрофия половых органов.

Определенные диагностические трудности возникают при «стертой» картине болезни, медленном ее развитии или появлении лишь в климактерический период. В подобных случаях особое внимание необходимо обращать на данные акушерского анамнеза (патологическое кровотечение, коллапс во время родов, агалактия, аменорея после продолжения родов) (Sheehan, 1971).

Детальное лабораторное обследование (определение гонадотропных гормонов, экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов, проба с метапироном, определение основного обмена, белковосвязанного йода, поглощение 131 щитовидной железой) позволяет судить о недостаточной функции коры надпочечников, щитовидной железы, передней доли гипофиза и своевременно поставить правильный диагноз гипопитуитаризма.

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать симптомы диэнцефально-гипофизарной кахексии, или болезни Симмондса. Это заболевание было впервые описано Gliński (1913), а затем Simmonds (1914) и связывалось ранее с деструкцией передней доли гипофиза.

Наиболее характерным симптомом является резкое истощение, кахексия. В настоящее время считают, что болезнь Симмондса возникает вследствие повреждения центрального гипоталамуса, которое и приводит к развитию кахексии. Заболевание встречается очень редко.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания могут быть какой-либо патологический процесс (опухоль, травма, инфекция, нарушение кровообращения), нарушения сосудистых связей гипофиза и гипоталамуса, а также повреждение центров гипоталамуса, регулирующих деятельность гипофиза. При интраселлярной опухоли, разрушающей переднюю долю гипофиза, диэнцефальные нарушения, как правило, отсутствуют. При супраселлярной опухоли, сифилисе, туберкулезе, травме диэнцефально-гипофизарной области могут преобладать диэнцефальные нарушения; тогда симптомы, связанные с понижением гормональной функции передней доли гипофиза, выражены не резко.

Клиника. Начальные симптомы заболевания: плохой аппетит до полной анорексии, выраженное похудание. Нередко бывают боли в животе, рвота, запоры, ткани обезвоживаются. Кислотность желудочного сока падает до нуля.

При развернутой симптоматике болезни Симмондса наблюдается быстрый упадок сил, снижается, а затем пропадает интерес к окружающему, отмечается резкая вялость. Кожа бледная, сухая, тонкая, pokryта множественными мелкими морщинками, волосы на теле и голове выпадают, ногти и зубы с дистрофическими изменениями; отмечается умеренно или резко выраженная анемия. Если заболевание возникает в периоде роста, то наблюдается прекращение его, уменьшение веса тела, в различной степени выраженное, вплоть до полной потери подкожной жировой клетчатки и атрофии мышц. Подкожная жировая клетчатка и мышцы исчезают сначала с лица, затем с верхней и, наконец, с нижней половины тела. Как следствие гипогонадизма исчезает половое влечение, наступает аменорея, исчезают вторичные половые признаки, развивается гипо-, а затем атрофия наружных половых и внутренних половых органов, о чем свидетельствует не только уменьшение их размеров, но и тесты функциональной диагностики: симптом «зрачка» отсутствует, вагинальные мазки атрофические, эндометрий гипопластичен или отсутствует. При определении гормонов отмечается резкое снижение и гонадотропинов, и эстрогенов.

Как проявление выраженной гипофункции щитовидной железы определяются вялость, ощущение холода, гипотермия, брадикардия, резкое снижение основного обмена (до 50%).

Выраженная мышечная слабость, гипотония, гипогликемия, увеличение чувствительности к инсулину с низкой экскрецией 17-кортикостероидов и 17-оксикортикостероидов свидетельствуют о гипокортицизме. В далеко зашедших случаях смерть наступает при явлениях комы.

Гипопитуитаризм иногда приходится дифференцировать с нервной анорексией. При этом следует помнить, что нервная анорексия наступает в связи с психической и нервной травмой в период полового созревания или у молодых женщин и при наличии резкого истощения, изменений в поведении и активности больной, а также изменений на коже не отмечается. Кроме того, диагностике помогает лечение: гормонотерапия гипопитуитаризма дает положительные результаты, при нервной анорексии она неэффективна, психотерапия гипопитуитаризма не улучшает состояния больной, тогда как при нервной анорексии она способствует быстрому исчезновению симптомов заболевания.

Наиболее часто встречаются диагностические ошибки в послеродовом периоде, когда патологические роды с большой кровопотерей, коллапсом или септическими осложнениями дают право врачу связать всю имеющуюся симптоматику с кровопотерей или инфекцией. В подобных случаях отсутствие молока и более длительное, чем можно ожидать при кровопотерях и инфекциях, затянувшееся течение болезни свидетельствуют о возможном поражении гипофиза.

Лечение. Методика лечения больных послеродовым гипопитуитаризмом индивидуальна и зависит от тяжести заболевания. Вместе с тем всегда необходимо учитывать общее состояние больной, стремиться к его улучшению. При удовлетворительном состоянии больной рекомендуется высококалорийное питание с достаточным количеством витаминов С и В и белков. 3—4 раза в год целесообразно проводить заместительную терапию половыми гормонами (эстрогены 5—7 мг, прогестерон 60—80 мг на курс лечения) или прегнин (180—200 мг). Подобное лечение ведет к улучшению трофики половых органов, нормализует ряд обменных процессов, оказывает благоприятное влияние на психику больной, улучшает ее самочувствие. Однако двухфазный менструальный цикл, как правило, не восстанавливается, иногда возникают ановуляторные кровотечения.

Вместе с тем необходимо учитывать возможность значительного ухудшения состояния больной (после травмы, повторного кровотечения, остро инфекционного заболевания) с выраженной недостаточностью надпочечников (снижение экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов). При этом необходимо назначать повышенные дозы кортизона (до 100—200 мг в день). Учитывая опасность серьезного ухудшения состояния больной после стресса, необходимо систематически наблюдать каждую больную, независимо от характера течения заболевания.

Больным с тяжелой формой гипопитуитаризма показана прерывистая терапия кортизоном или гидрокортизоном (по 20—25 мг 1 раз в день в течение 3 нед). Курс лечения проводится 1 раз в 3 мес. Кортизон и гидрокортизон обладают некоторыми минералокортикоидными свойствами, что также целесообразно при гипопитуитаризме.

В процессе лечения самочувствие больных (как показали наблюдения В. Н. Серова в течение 2—4 лет) улучшается и работоспособность повышается.

Назначение АКТГ или АКТГ в сочетании с кортикостероидами, как это рекомендуют некоторые авторы (Ш. Милку, 1962; Н. Т. Старкова, 1967), нельзя считать целесообразным, так как после применения этих препаратов надолго затягивается восстановление резервов гипофиза. Об этом можно судить по пробе с метапироном (Reclus e. a., 1964). Применение кортикостероидов вместе с АКТГ вызывает изменения в коре надпочечников, неблагоприятно отражающиеся на ее секреции (Н. А. Юдаев, 1962). Подробно изучив состояние системы АКТГ — кора надпочечников Е. Ф. Флейшман (1967) пришла к выводу о необходимости отказаться от применения этого препарата. Автор установила, что наиболее щадящим методом является прерывистая кортикоидная терапия.

При значительном упадке питания целесообразно назначение анаболического стероидного гормона-неробола (по 10 мг в течение 40—60 дней). При резком исхудании (истощении), что характерно для страдающих болезнью Симмондса, пища должна быть богата белками, углеводами, солями. Необходимо назначать витамины А, С, D, E, а также витамины группы В и особенно витамин В₁₂.

Если в клинической картине заболевания преобладают симптомы гипотиреоза, то можно назначить тиреоидин, однако во избежание надпочечниковой недостаточности необходимо одновременно применять и кортизон или гидрокортизон. Лечение тиреоидином следует начинать с небольших доз (0,015 г 1—2 раза в день), постепенно повышая до дозы 0,05—0,1 г/сут. На большую дозу тиреоидина следует переходить с интервалом в 7—10 дней.

При возникновении прекоматозного и коматозного состояния показано прежде всего введение больших доз кортизона (до 300 мг кортизона внутримышечно), осторожное общее согревание, внутривенное введение 1—2 л 10% раствора глюкозы. Хотя у таких больных возникают признаки гипотиреозидизма, необходимо соблюдать осторожность при назначении тиреоидных препаратов, так как они могут привести к надпочечниковой недостаточности и гипогликемии.

При гипопитуитаризме, обусловленном другими причинами (опухоль, туберкулез, сифилис), проводится лечение основного заболевания. При опухоли рекомендуется хирургическое или лу-

чевое лечение. Одновременно, необходимо проводить глюкокортикоидную терапию и общеукрепляющее лечение.

Прогноз при гипопитуитаризме неблагоприятный. Однако при своевременном правильном систематическом лечении больные живут многие годы. Трудоспособность больных значительно снижена, перенапряжение, острое инфекционное заболевание иногда обуславливают значительное ухудшение состояния больной. В связи с этим больных гипопитуитаризмом следует считать ограниченно трудоспособными, они могут выполнять работу, не связанную с профессиональными вредностями и со значительным психическим или физическим напряжением.

Нарушения менструального цикла при межзачаточной форме болезни Иценко—Кушинга (послеродовое ожирение)

Одним из серьезных осложнений патологической беременности и родов является ожирение и нарушение менструального цикла (промежуточная форма болезни Иценко—Кушинга).

Не имеется литературных данных о частоте подобного заболевания. По выборочным данным В. Н. Серова (1970), ожирение и нарушения менструального цикла были обнаружены у 4 (1,2%) из 253 женщин, перенесших ранее акушерское кровотечение, у 6 (5,77%) из 104 женщин, страдавших ранее нефропатией во время беременности, и у 4 (4%) из 98 женщин, у которых в прошлом был инфицированный аборт. В то же время при обследовании 113 женщин, обратившихся за консультацией по поводу ожирения и нарушения менструального цикла, было установлено, что у значительного процента женщин предшествующая беременность была патологической: у 63 она осложнилась нефропатией, преэклампсией, у 36 — кровотечением в родах и у 20% — септической инфекцией (у некоторых больных был ряд осложнений).

Э т и о л о г и я. Наследственное предрасположение к ожирению устанавливается лишь у каждой четвертой больной; значительное большинство больных не отмечало ранее ожирения, лишь у некоторых больных оно возникло во время последней беременности.

Как указывалось выше, у значительного числа больных предшествующая беременность была патологической (нефропатия, преэклампсия, кровотечение, септическая инфекция). Ряд женщин отмечали у себя необычные для беременности симптомы: повышенный аппетит, жажду, полиурию (как при сахарном диабете), нарушение сна. При изучении генеза заболевания обращает также внимание указание на перенесенные резкие эмоциональные напряжения (состояние стресса), такие, как чувство сильного страха перед родами, резкая болезненность родовых схваток, потеря ребенка. У подавляющего большинства больных отмечается неблагоприятный преморбидный фон: хронические забо-

левания верхних дыхательных путей, туберкулез, ревматизм, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, позднее (в 15 лет и позже) менархе, олиго- и опсоменорея.

Все указанные выше факторы безусловно способствуют возникновению заболевания, имеющего характерные черты обменно-эндокринного гипоталамического поражения (Н. И. Гращенков, 1966; Д. Г. Шефер, 1971) со вторичным вовлечением в процесс периферических эндокринных желез.

К л и н и к а. Заболевание, как правило, возникает у женщин детородного возраста, в среднем в возрасте 25 лет. Наиболее часто первыми симптомами (почти в 100% случаев) заболевания является ожирение. Прибавление в массу тела происходит иногда неравномерно — весьма интенсивно в первый год после беременности и в дальнейшем равномерно; у других больных отмечается постепенное, из года в год, увеличение массы тела. При резком ожирении дифференцируется 3 его типа: равномерное, диффузное, гипофизарного типа (ожирение туловища, тогда как конечности худые) или церебрального («фигурное») с преимущественным отложением на животе («фартук»), в области бедер («галифе»), молочных желез, плечевого пояса.

Вторым характерным симптомом заболевания является нарушение менструального цикла. При этом важно отметить, что в отличие от гипопитуитаризма, для которого характерна аменорея, у больных с послеродовым ожирением наблюдаются и аменорея (в подавляющем большинстве случаев), и дисфункциональные маточные кровотечения. В начальной стадии заболевания возникают дисфункциональные маточные кровотечения, у более тяжелобольных — аменорея.

Подобная динамика нарушений менструального цикла еще раз подтверждает современные представления (К. Н. Жмакин, 1965, 1966), что маточные кровотечения и аменорея не принципиально различные болезненные формы, а фазы развития единого болезненного процесса. Подобные варианты нарушений менструального цикла — от кровотечений до аменореи — наблюдаются также при воспалительных процессах и туберкулезе женских половых органов (В. Ф. Шахновская, 1960), при пороках сердца (Л. В. Ванина, 1971).

У подавляющего большинства (свыше 80%) больных, кроме ожирения и нарушений менструального цикла, возникает целый ряд болезненных симптомов: головные боли, повышенная раздражительность, снижение полового чувства, бесплодие, головокружение, нарушение сна или, наоборот, сонливость, жажда, полиурия, изредка ослабление памяти, приливы жара.

Часто (в 25—33% случаев) больные отмечают патологическое оволосение на верхней губе, подбородке, шее. При объективном исследовании у большинства больных находят бледную и сухую кожу, плетору, округлое лунообразное лицо, красные угри, полосы розового или фиолетового цвета на коже живота, молоч-

ных желез и бедер. При измерении артериального давления весьма часто отмечается транзиторная, редко — стойкая гипертония. Ряд авторов связывают гипертонию с гиперпродукцией минералокортикоидов. Однако при определении электролитов в крови (В. Н. Серов) не было обнаружено отклонений от нормы. При осмотре молочных желез выявляется депигментация околососковых кружков, уплощение сосков, при пальпации — атрофия железистой ткани.

При гинекологическом исследовании у $\frac{1}{3}$ больных обнаруживают гиперпигментацию наружных половых органов и кожи внутренней поверхности бедер, скудный рост волос на лобке. Матка обычного размера, иногда увеличена по сравнению с нормой, реже — уменьшена.

Важное значение в диагностике и раскрытии патогенеза заболевания имеют, кроме клинических данных, специальные методы исследования.

При электроэнцефалографическом исследовании у большинства (около 80%) обнаруживаются нарушения биоэлектрической активности головного мозга (дезорганизация ритмов, α -, β и θ -, изредка гиперсинхронизированная активность). Эти изменения свидетельствуют о нарушении функции гипоталамуса, диэнцефальной области и коры головного мозга, повышении влияния активизирующей восходящей системы ствола головного мозга и гипоталамуса.

По данным А. К. Добжанской (1966), изучавшей биоэлектрическую активность головного мозга у 260 больных болезнью Иценко—Кушинга, указанный выше тип электроэнцефалограммы характерен для легкого течения заболевания или стадии выздоровления.

При рентгенографии черепа выявляется (в 20% случаев) остеосклероз костей, у некоторых больных обнаруживаются признаки внутричерепной гипертензии («пальцевые вдавливания»); остеопороза костей не установлено. Экскреция общих гонадотропинов находится на верхней границе нормы ($43,1 \pm 1,68$ ММЕ).

При определении функции щитовидной железы по клиническим (внешний вид больной, величина и консистенция железы, пульс, температура, потоотделение) и лабораторным данным (основной обмен, накопительная функция щитовидной железы по данным радиоактивного метода ^{131}I , уровень холестерина крови, определение всех этапов йодного обмена) выявляется тенденция к ее повышению, как при стертой форме болезни Иценко—Кушинга.

При изучении углеводного обмена с помощью гликемических кривых сахарная кривая у большинства больных имеет нерезко выраженный гликемический характер; однако через 3 ч после нагрузки глюкозой сахарная кривая возвращается к исходным показателям и не имеет диабетического характера.

Экскреция 17-кетостероидов и дегидроэпиандростерона не отклоняется от нормы. Среднестатистический показатель экскреции 17-оксикортикостероидов (в динамике) несколько повышен ($4,72 \pm$

$\pm 0,46$ мг/сут), однако это повышение непостоянно. Экскреция свободных (биологически активных) оксикортикостероидов находится в пределах нормы ($0,54$ мг/сут $\pm 0,035$) и лишь у некоторых больных она повышается (от $1,5$ до $4,6$ мг/сут).

В целом можно сделать заключение о повышении функции надпочечников, однако отношения АКТГ—кора надпочечников не изменены.

При изучении функции яичников у подавляющего большинства больных выявляется отсутствие овуляции. При цитологическом исследовании влагалищных мазков (по данным кариопикнотического индекса и признака «зрачка») можно сделать заключение об отсутствии стойкой гипоэстрогении или об относительной гиперэстрогении; об этом также свидетельствуют частое обнаружение несколько увеличенной матки и гиперплазии эндометрия, диспластическая слизистая оболочка или слизистая оболочка в стадии пролиферации.

П а т о г е н е з. Анамнестические и катamnестические данные больных, симптоматика заболевания (ожирение, лунообразное лицо, жажда, полиурия, трофические нарушения кожи) и лабораторные данные позволяют заключить, что заболевание патогенетически обусловлено поражением гипоталамо-гипофизарной области со вторичным вовлечением в процесс периферических эндокринных органов.

Важно отметить, что имеется кардинальное различие в патогенезе послеродового гипопитуитаризма и послеродового ожирения: при гипопитуитаризме гипоталамо-гипофизарная система угнетена, тогда как при послеродовом ожирении она напряжена, возбуждена (это особенно важно при выборе лечебных мероприятий).

Д и а г н о з. В настоящее время различают болезнь и синдром Иценко—Кушинга; последний имеет сходный с болезнью симптомокомплекс, но обуславливается опухолью коры надпочечников (кортикостеромой) или опухолями других органов. Механизм этих двух состояний различен.

Как И. М. Иценко (1946), так и Е. И. Тараканов (1968) указывают, что одной из причин развития болезни может быть патология генеративной деятельности женщин. По наблюдениям В. Н. Серова, у всех больных последняя беременность до развития ожирения протекала патологически (поздний токсикоз, септическое заболевание, кровотечение).

В своей классической монографии «К клинике и патогенезу церебральных и вегетативных синдромов в связи с учением о междуточно-гипофизарной системе» (1946) И. М. Иценко выделил четыре формы болезни: 1) классическую с выраженными симптомами болезни; 2) промежуточную с неполным набором симптомов поражения гипоталамо-гипофизарной системы, 3) субклиническую, или стертую, и 4) мужскую форму.

В соответствии с описанной выше клиникой заболевания и данными лабораторных исследований достаточно обоснованно от-

нести больных с послеродовым ожирением и нарушениями менструального цикла к промежуточной или стертой (субклинической) форме болезни Иценко—Кушинга; у них отмечены такие характерные для классической формы изменения, как остеопороз, стойкая гипертония, повышение секреции 17-кетостероидов и дегидроэпиандростерона. Некоторые авторы (Е. Г. Гинчерман, 1966; В. Н. Серов, 1970) для обозначения такого заболевания применяют термин «диэнцефальный синдром по типу болезни Иценко—Кушинга». Мы полагаем, что в соответствии с классификацией И. М. Иценко более обоснованно определение болезни как промежуточной формы болезни Иценко—Кушинга.

При дифференциальной диагностике необходимо исключить опухоль надпочечников. Для этого применяют оксисупраренографию, определяют уровень экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов, дегидроэпиандростерона, производят пробы с преднизолоном и дексаметазоном, пробу Торна (по эозинфильному тесту) и пробу с АКТГ (по изменениям экскреции глюкокортикоида или кетостероидов).

Для исключения аденомы гипофиза производят рентгенографию турецкого седла, определяют цветные поля зрения, консультируют больную с невропатологом.

Л е ч е н и е. С целью нормализации (уменьшения напряжения, возбуждения) гипоталамо-гипофизарной системы назначают резерпин (по 0,25 мг 2 раза в день в течение 1 $\frac{1}{2}$ — 2 мес) и синтетические прогестины (инфекундин, стедерил).

По данным ряда авторов (И. А. Мануилова, 1971; Toth, Szozul, 1966), прогестины подавляют функцию гипоталамо-гипофизарной системы, способны регулировать нарушенные гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения. З. П. Соколова (1969) при ежедневном определении секреции ЛГ в течение менструального цикла установила, что синтетические прогестины угнетают циклическую секрецию АКТГ. Прогестины (инфекундин, стедерил) назначают по 1 таблетке в день в течение 21 дня (в течение 4 мес); при менструальноподобной реакции рекомендуется повторный (в течение 2—3 мес) курс лечения, с 5-го дня от начала кровотечения.

Назначают также эндоназальный электрофорез с витамином В₁ (сила тока 0,3—0,7 мА, экспозиция от 4 до 30 мин) или гальванический воротник по Щербaku.

Для уменьшения ожирения рекомендуется белковая диета с ограничением жидкости до 1200—1300 мл в день и соли, 2—3 раза в месяц кефирные или творожные разгрузочные дни. Кроме того, 1 раз в неделю назначают (в течение 2 мес) диуретические средства (гипотиазид по 25—50 мг, витамин В₆ 5% раствор по 1 мл внутримышечно в течение 20 дней), витамин Е (эвивит) по 50 мкг внутримышечно через день, 20 инъекций с целью уменьшения проницаемости стенок сосудов (А. Д. Соловьева, 1966). Витамин В₆ способствует нормализации обмена гистамина, а витамин Е — нор-

мализации функции яичников. Возможна замена прогестинов гестагенами—прогестероном, который назначают в дозе от 80 до 140—160 мг на курс лечения. Такое лечение (при наблюдении больных в течение 1 $\frac{1}{2}$ —5 лет) весьма эффективно (табл. 7) (по В. Н. Серову).

Таблица 7

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО—КУШИНГА (ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ФОРМА)

Вид препарата	Число больных	Восстановление менструального цикла	Восстановление детородной функции	Прекращение головных болей	Нормализация артериального давления	Уменьшение массы тела	Исчезновение патологического оволосения или его уменьшение
Прогестины	37	23	7	33	16	16	3
Прогестерон	31	17	9	20	7	7	—

В случае, если развитие заболевания связано с опухолью гипофиза или надпочечника, показано хирургическое лечение после консультации больной с нейрохирургом.

Прогноз заболевания благоприятный, так как резко не нарушаются жизненно важные функции организма; протекает длительно, сопровождается ремиссиями. Систематическое лечение эффективно в отношении восстановления менструального цикла и прекращения головных болей, реже достигается уменьшение массы тела, восстановление детородной функции и исчезновение избыточного оволосения.

Нарушения менструального цикла при гигантизме и акромегалии

Нарушения менструального цикла, в основном в форме аменореи и гипоменструального синдрома, возникают также при гигантизме и акромегалии. Эти заболевания патогенетически едины и обуславливаются избыточной продукцией СТГ при недостаточности гонадотропинов. Если гиперпродукция СТГ возникает в возрасте до 16—18 лет, когда не произошло еще окостенения эпифизарных зон, то развивается гигантизм; если же эта гиперпродукция появляется после 18—20 лет, то возникает акромегалия. Последняя характеризуется непропорциональным и не соответствующим данному возрасту ростом головы, конечностей и внутренних органов в ширину и толщину. Акромегалический гигантизм наблюдается тогда, когда гиперпродукция СТГ, начавшись в период роста, продолжается в последующие годы (И. Г. Заславская, 1964).

Этиология и патогенез. У подавляющего большинства больных обнаруживается опухоль аденогипофиза, состоящая из эозинофильных клеток, значительно реже выявляется злокачественная опухоль гипофиза (Е. Н. Логинов, 1961; М. Е. Гольдберг и др., 1963). Описан ряд больных, у которых развитие акромегалии и гигантизма возникли после инфекционного процесса в диэнцефальной области и после травмы (Е. А. Васюкова, 1952). Однако В. Г. Баранов (1967) считает, что хронологическое совпадение этих факторов с развитием акромегалии или гигантизма не дает еще достаточных оснований для заключения об этиологическом их значении. При этом происходит также нарушение функции периферических эндокринных желез — щитовидной, половых, надпочечников. Так, у некоторых больных наблюдается гипертиреоз, снижение функции половых желез, выражающееся в гипоменструальном синдроме или аменорее, повышение экскреции 17-кетостероидов после введения АКГГ (Limm, Kingma, 1964). Аменорея возникает вследствие снижения ФСГ и нарушения функционального равновесия между ФСГ и ЛГ и гормоном роста.

К л и н и к а. При выраженной картине заболевания возникают характерные изменения внешности больной: при гигантизме чрезмерный рост, при акромегалии диспропорциональный рост скелета и мягких тканей. Вместе с тем при оценке высокого роста как патологического необходимо учитывать расовые особенности, наследственность, а также степень пропорциональности развития организма. Н. А. Шерешевский (1957) считает гигантским рост свыше 200 см, М. А. Жуковский (1971) — 190 см для женщин, 200 см для мужчин. Наиболее ранними признаками акромегалии являются жалобы на общую слабость, головные боли. Со стороны кожи отмечается утолщение и огрубение, образование складок на коже черепа. При росте опухоли гипофиза возникают головные боли, снижение умственных способностей, нарушение зрения, битемпоральная гемианопсия, атрофия зрительных нервов, экзофтальм, эпилептические припадки; может развиваться нефроз и нефрит.

В крови обнаруживается фактор гипофизарного происхождения, обуславливающий развитие экзофтальма вследствие накопления в ретробульбарной ткани кислых мукополисахаридов, воды и жира, набухания, фрагментации мышечных волокон, их фиброза.

При исследовании обмена веществ выявляется холестеринемия, ожирение при задержке азота. При гигантизме, который развивается в период полового созревания, возникают явления гипогенитализма: позднее и скудное половое оволосение, отсутствие менструаций. Если болезнь развивается после менархе, то наступает аменорея. При выраженной картине заболевания внешний вид больной весьма характерен: массивная, выступающая вперед нижняя челюсть, изменение прикуса, большой нос, выступаю-

щие скуловые и надбровные дуги, иногда экзофтальм, большие ушные раковины, большой язык, с трудом помещающийся в полости рта. Кисти широкие, пальцы утолщены, особенно ногтевые фаланги; отмечается значительное утолщение пяточных костей, голос низкий в связи с утолщением хрящей гортани и голосовых связок.

Д и а г н о з. Исходя из приведенного перечня признаков заболевания, следует считать наиболее ценными в диагностике, кроме общих методов клинического обследования, рентгенологическое и офтальмологическое методы исследования. Первое позволяет установить увеличение размера турецкого седла и деструкцию его стенок, изменения позвоночника: двойной контур позвонков, исчезновение «тали» позвонков, мощные ключевидные выступы. При офтальмологическом исследовании обнаруживают битемпоральную гемианопсию (особенно при динамическом наблюдении).

По данным статистики, увеличение турецкого седла выявляется у 80—93 % больных акромегалией (А. М. Раскин, 1966), битемпоральная гемианопсия—у половины больных (McCullagh, Brandon).

Однако в ранних стадиях заболевания постановка диагноза затруднена. Необходимо учесть, что при начальных формах акромегалии появляется нарушение прикуса, увеличивается размер языка, кистей рук и стоп (больной замечает, что перчатки и обувь становятся малы).

Л е ч е н и е. Основным видом лечения является рентгенотерапия, так как эозинофильно-клеточные аденомы гипофиза высокочувствительны к лучевой терапии. Рентгенотерапия проводится большими дозами (5000—6000 Р на курс лечения), разовые дозы в начале лечения 50—100 Р, повышаются постепенно до 150—250 Р. Уже вскоре после начала лечения наступает улучшение самочувствия больной, прекращается патологический рост тканей (при акромегалии наблюдается расширение полей зрения), в известной степени восстанавливается зрение, исчезают головные боли, нередко восстанавливается менструальный цикл. Спустя 3 мес проводят второй курс облучения, а еще через 6 мес — третий. В дальнейшем курс лечения повторяют в зависимости от клиники заболевания и объективных данных.

В последнее время все шире применяется телегамматерапия, а также имплантация в опухоль Au^{198} или Y^{89} . Хирургическое лечение (удаление опухоли гипофиза) показано при резком сужении полей зрения, при отсутствии ремиссии после лучевой терапии. Гормональное лечение (эстрогены) не заменяет лучевую или хирургическую (при соответствующих показаниях) терапию и может применяться как вспомогательный метод. Так, эстрогенотерапия может быть применена у девушек (при отсутствии прямых данных о диагнозе опухоли гипофиза) с целью приостановить чрезмерный рост. Для этого предложено введение больших доз эстрогенов

(по 20—50 мг/сут в течение 3—6 нед) или меньших доз (1—5 мг/сут), на курс лечения 300—500 мг эстрадиол-дипропионата.

Под влиянием такого лечения развитие акромегалии приостанавливается и восстанавливается менструальный цикл. Однако следует осторожно применять большие дозы эстрогенов у лиц молодого возраста вследствие опасности повреждающего действия на гонадотропную функцию гипофиза, гормональную и репродуктивную функцию яичников.

При гигантизме с целью остановки роста и восстановления менструального цикла применяется циклическая гормонотерапия. Первые 20 дней цикла эстрогены (на курс лечения 20—30 мг), а затем прогестерон по 10 мг с перерывами между циклами в 10 дней (6—12 циклов гормонотерапии).

Прогноз и трудоспособность при акромегалии и гигантизме обуславливаются интенсивностью роста аденомы гипофиза и выраженностью метаболических нарушений. Однако и при отсутствии активного роста опухоли больные не могут выполнять работу, требующую значительного физического напряжения. Значительные изменения со стороны зрения, суставные поражения, сахарный диабет могут обусловить стойкую утрату трудоспособности больной.

Нарушения менструального цикла периферического генеза

Аменорея, гипоолигоменорея яичникового генеза

Овариально обусловленная аменорея характеризуется в основном генетически обусловленной и реже приобретенной первичной яичниковой недостаточностью при сохраненной функции гипофиза. Очень редко встречается гипергормональная яичниковая аменорея.

Овариальная гипогормональная аменорея

Симптомокомплекс яичниковой недостаточности зависит от степени выраженности и времени ее появления. В случаях врожденной первичной недостаточности яичников или резко выраженной недостаточности до периода полового созревания формируются классические синдромы первичной недостаточности, не вызывающие затруднений в диагностике.

При запоздалом созревании яичника и недостаточности его функции, появляющейся в половозрелом возрасте, с чем чаще всего приходится встречаться в практике, формируются малосимптомные затяжные формы, которые проявляются в бесплодии, гипоменструальном синдроме и аменорее. При таких формах бывает трудно установить первичную или вторичную вовлеченность в процесс яичников.

Гипофункция яичников часто бывает наиболее ранним проявлением как функционального, так и органического поражения на уровне гипоталамуса, гипофиза и периферических желез внутренней секреции. Поэтому при гипофункции яичников установить первичность и вторичность их поражения является основой для правильного понимания патогенеза и назначения рационального патогенетического лечения.

В разделе овариальных аменорей будут рассмотрены аменореи, обусловленные первичной недостаточностью яичника. В зависимости от возраста, в котором произошло поражение половых желез, формируются различные формы аменореи. При внутриутробном дефекте развития половых желез формируется дисгенезия гонад и тестикулярная феминизация.

Аменорея может зависеть от поражения яичников в детстве, в период полового созревания и в детородном возрасте.

Аменорея при внутриутробном дефекте развития половых желез

Дисгенезия гонад. Это врожденный первичный дефект развития половых желез, иногда с полным отсутствием яичниковой ткани (гонадальная аплазия). Дисгенезия гонад является наиболее частой причиной первичной аменореи (Käser, 1958; Hammerstein, 1962). По Jeffcoate (1962), от 30 до 43% первичных аменорей связано с дисгенезией гонад. Эта патология довольно широко освещена в литературе под различными названиями — «сексуальный инфантилизм», «инфантильный нанизм с множественными уродствами», «овариальный карликовый рост», «синдром Шерешевского—Тернера», «синдром Ульриха», «агенезия яичников». В настоящее время общепринятым считается термин «дисгенезия гонад», который предложил Wilkins (1963).

Этиология и патогенез. Дисгенезия гонад — это дефект развития половых желез, чаще всего обусловленный хромосомными аномалиями.

На основании опытов, проведенных Yost (1947, 1953), было высказано мнение, что женский фенотип является основным нейтральным фенотипом. Поэтому если отсутствует секреция эмбриональной мужской половой железы — «организатора», способного вызвать мужскую дифференциацию, формируется женский фенотип. Это дало возможность высказать предположение, что возникновение дисгенезии гонад связано с неблагоприятными воздействиями на организм матери (инфекция, интоксикация и др.) в критический период развития — в период дифференцировки половых желез. Ткань гонады, обладая высокой чувствительностью, повреждается с последующей гибелью и замещением соединительной тканью [«ранняя внутриматочная кастрация» по Yost (1953)].

В результате отсутствия детерминирующего действия формирование идет по нейтральному женскому фенотипу.

С открытием женского полового хроматина, или третичного признака пола, было установлено, что при дисгенезии гонад у 80 % больных половой хроматин отсутствует. Было высказано предположение, что дисгенезия гонад — это порок развития половой железы у плода генетически мужского пола, у которого в результате отсутствия влияния эмбриональных яичек — «организатора» формирование полового тракта идет по женскому типу. При этом, как показали исследования последних лет, причины нарушения развития самой гонады связаны не только с токсическим влиянием на плод. Многие авторы считают, что основной причиной дисгенезии является врожденный хромосомальный дефект. Известно, что для женского пола характерно наличие двух хромосом XX, для мужского — наличие двух половых хромосом XY.

Исследование половых хромосом у больных с дисгенезией гонад показало, что у большинства из них (при отрицательном половом хроматине) имеется неполный набор хромосом XO (общее число хромосом 45 вместо 46), или мозаицизм. Причиной неправильного набора хромосом является неразделение хромосом в мейозе или при выпадении одной из хромосом в анафазе деления в процессе оплодотворения. Единственная половая хромосома X при дисгенезии гонад — материнского происхождения, на что указывает и частое сочетание дисгенезий гонад с цветной слепотой, передающейся только по материнской линии. Изучение хромосомального набора у больных с дисгенезией гонад показало, что имеются больные, у которых при отрицательном половом хроматине обнаружен правильный мужской набор хромосом XY, а при положительном половом хроматине — правильный женский XX хромосомальный набор и мозаичный набор хромосом с отрицательным и положительным половым хроматином. Эти данные говорят в пользу теории токсического влияния на эмбриональные гонады плодов генетически мужского и женского пола.

Таким образом, к дисгенезиям гонад приводят как остановка развития гонад вследствие неразделения половых хромосом на ранних стадиях овогенеза и сперматогенеза, так и неблагоприятное влияние на гонады внутриутробного плода в период их дифференцировки через материнский организм. При дисгенезиях гонад в связи с отсутствием реакции «яичников» на гонадотропины возникает компенсаторное повышение секреции гонадотропинов.

К л и н и к а. Клинически различают три формы дисгенезии гонад: 1) синдром Шерешевского—Тернера; 2) «чистую» форму дисгенезии гонад; 3) смешанную форму дисгенезии.

До сих пор не выяснены причины разнообразия клинической картины при дисгенезии гонад. Е. Тетер (1968) полагает, что синдром Шерешевского—Тернера представляет собой комплекс генетических пороков, одним из которых является неспособность тканей развиваться (повреждения мезодермальных зачатков мышц,

костей и кожи в эмбриональном периоде). «Чистая» же форма дисгенезии гонад возникает, вероятно, на почве изолированного дефекта гонад при нормальном развитии мышечной, костной и других систем. Hoffenberg и Jackson (1957) считают, что в хромосомах находятся три гена: ген I — полового инфантилизма, ген S — карликовость и ген или комплекс генов A (аномалии) различных костно-мышечных, сердечных, кожных, почечных, глазных аномалий. Hoffenberg и Jackson (1957) в зависимости от генного дефекта предлагают делить дисгенезию гонад на следующие группы:

1) I + S + A — налицо все три гена (инфантилизм, карликовость, аномалии) — выраженный синдром Шерешевского—Тернера у лиц генетически женских и мужских;

2) S + A — малый рост с различными аномалиями без признаков инфантилизма;

3) A — только один набор генов — различные аномалии у особей с нормальным ростом и отсутствием инфантилизма;

4) I + S — инфантилизм и малый рост;

5) I — инфантилизм. Особи нормального роста, без врожденных дефектов, но с первичным отсутствием полового созревания.

Клиника дисгенезии гонад зависит от того, является ли повреждение гонад единственным дефектом эмбрионального развития или же оно сопровождается повреждением мезодермальных зачатков.

I. Синдром Шерешевского—Тернера. Впервые клиника этого заболевания описана Н. А. Шерешевским в 1937 г. Уже при рождении дети с гонадальным дисгенезом этого типа отличаются малым весом тела и отеком рук и ног (синдром Бонневи — Ульриха). В дальнейшем больные растут очень медленно и во взрослом состоянии рост их достигает 120—140 см. По данным Л. Г. Тумилович с соавторами (1970), рост больных составляет не более 55 % возрастной нормы. Больные характеризуются коренастым телосложением, наличием непропорционально большой бочкообразной грудной клеткой с широко расставленными сосками молочных желез, короткой шеей, нередко с кожными складками (ластовидная шея), вальгусной девиацией локтевых и коленных суставов. Нередко встречается короткая, «перепончатая» шея, с крыловидными складками кожи, идущими от ушей до плечевого отростка. Часты всевозможные сосудистые дефекты, например сужение аорты. При осмотре больных обращает внимание микрогнатия, ретрогнатия, птоз, эпикантус, косоглазие, низко посаженные уши неправильной формы, высокое верхнее небо, низкая линия роста волос на шее, синдактилия. Рентгенологически выявляется остеопороз губчатых костей, таза, позвоночника, черепа, эпифизов и метафизов трубчатых костей, изменение формы тел позвонков, что является результатом неравномерного торможения роста. Для изменения скелета при синдроме Шерешевского —

Тернера характерна множественность и распространенность изменений, выражающихся в нарушении структуры костей, множественных аномалиях развития, задержки дифференцирования на фазах, свойственных допубертатному периоду и появления дегенеративно-дистрофических изменений. В пубертатном периоде у больных не проявляются вторичные половые признаки. Молочные железы отсутствуют. Половое и подмышечное оволосение недостаточное. Большие и малые половые губы, влагалище и матка резко недоразвиты. Слизистая оболочка влагалища тонкая, блестящая, вагинальные мазки атрофические, слизистая оболочка тела матки в соскобе отсутствует или атрофична. Описаны случаи так называемого синдрома Тернера с маскулинизацией, что характеризуется гипертрофией клитора и ростом волос по мужскому типу. Половой хроматин у большинства больных отрицательный.

При синдроме Шерешевского—Тернера диапазон хромосомных аномалий очень большой (Miller, 1961; Pollani e. a., 1964; Guiner e. a., 1965; Teter, 1968, Boczkowski, 1970, и др.). Обнаружены аномалии XO/XX, XO/XY, XO/XYY, XO/XXX и др. Единственной клинической формой, связанной с определенным хромосомным набором, является «синдром с маскулинизацией», при котором бывает XO/XY.

Характерно, что разнообразие хромосомной аберрации не влияет на клиническую картину. Более того, по Фрассаго с соавторами (1959), Teter (1968), случаи синдрома с нормальным женским набором хромосом 46/XX заставляют утверждать, что целесообразнее говорить об аномалиях и патологических синдромах как о явлениях, сопутствующих аберрации хромосом, а не вызванных ею.

При лабораторных методах исследования обнаруживают значительное повышение гонадотропных гормонов в моче за счет ФСГ (от 60 до 400 ЕД в зависимости от метода определения). Количество 17-кетостероидов в суточной моче обычно несколько ниже нормы — до 5—6 мг/сут, изредка определяют нормальный или даже повышенный выход 17-кетостероидов (Е. Тетер, 1968). При снижении 17-кетостероидов определяется уменьшение дегидроэпиандростерона, андростерона и этиохоланолона.

При лапаротомии анатомические картины бывают разные. У генетически мужской особи находят относительно хорошо сформированную матку и яйцеводы, а на месте яичников — рудиментарные мужские гонады. Иногда вместо матки и яйцеводов имеются рудиментарные структуры вольфова тела.

Редко матка вообще отсутствует, а две нити мюллера протока, напоминающие яйцеводы, соединяются по средней линии в области мочевого пузыря. Рядом с этими нитями находят рудиментарные гонады — белые тонкие соединительнотканые тяжи.

При синдроме с «маскулинизацией» при лапаротомии, с одной стороны, обнаруживают рудиментарную матку (из мюллера про-

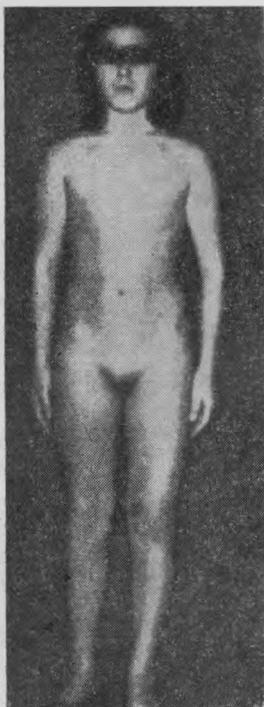


Рис. 54. Большая Г., 17 лет. «Чистая» форма дисгенезии гонад (собственное наблюдение).

тока), а с другой — рудиментарные структуры мужских гонад (из вольфова протока).

Е. Тетер при микроскопическом исследовании гонад при синдроме Шерешевского—Тернера обнаружил три гистологических типа:

1) рудиментарные гонады, состоящие только из волокнистой ткани;

2) дисгенетические гонады, имеющие хорошо сформированную корковую зону, напоминающую соединительнотканную строму яичника. Медуллярная зона представлена небольшими интерстициальными группами клеток типа Лейдига;

3) дисгенетические гонады, имеющие корковую и медуллярную зоны, в одних случаях в корковой зоне можно найти отдельные первичные фолликулы, в других — в гонаде обнаруживают семенные канальцы со скоплением вокруг них клеток Лейдига.

II. «Чистая» форма дисгенезии гонад. Впервые описана Swyer в 1955 г. Cohen, Chaw (1965), E. Teter (1968). Boczowski (1970) считают, что наиболее характерными клиническими проявлениями «чистой» формы дисгенезии гонад являются резко выраженный половой инфантилизм при отсутствии и соматических аномалий развития. Обычно это больные нор-

мального или высокого роста с женским фенотипом и резко выраженным половым инфантилизмом.

По данным Е. А. Кирилловой и Р. Г. Саркисян (1972), из 12 у 7 больных рост был более 162 см. Телосложение больных имело диспластический характер: у одних больных отмечалось интерсексуальное телосложение с увеличением окружности грудной клетки, с умеренным уменьшением поперечных размеров таза, у других — свнухоидное, с резким уменьшением поперечных размеров таза и увеличением длины ног (рис. 54).

У всех больных отмечается полное отсутствие или резкое недоразвитие молочных желез, скудное подмышечное и половое оволосение, резко выраженное недоразвитие наружных половых органов и матки (рис. 55). Вагинальные мазки атрофичны. Соматические аномалии отсутствуют. В отличие от больных с синдромом Шерешевского—Тернера, для которых характерно разряжение костной ткани, у больных с «чистой» дисгенезией гонад изменений костей не обнаруживается. Выделение 17-кетостероидов

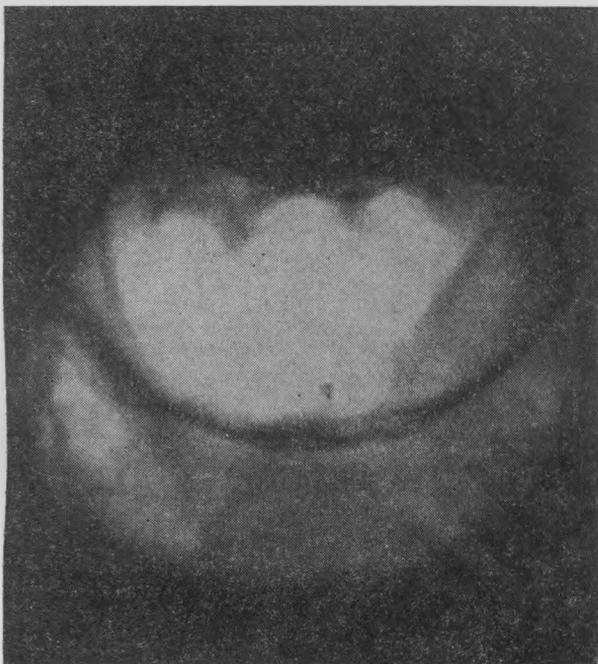


Рис. 55. Снимок органов малого таза в условиях пневмоперитонеума больной Г., 17 лет (собственное наблюдение).

в пределах нормы. Отмечается повышение гонадотропной функции гипофиза.

Так, по данным Е. А. Кирилловой и Р. Г. Саркисян (1972), выделение гонадотропных гормонов колебалось в пределах 44,8—157,3 ЕД. Увеличение выделения гонадотропных гормонов происходит за счет ФСГ.

При определении полового хроматина у большинства больных он снижен, но не исключено и нормальное содержание его (при кариотипе 46 XX).

Laroche с соавторами (1964), Sohval (1965) определяли у больных кариотип 46 XY. Е. А. Кириллова и Р. Г. Саркисян (1972) из 12 у 8 больных обнаружили 46 XY.

Характерно, что так же, как и при синдроме Шерешевского — Тернера, клиническая картина не зависит от кариотипа.

При лапаротомии обнаруживается женский тип внутренних половых органов (матка и яичеводы). На месте яичников выявляют длинные тонкие белесоватые образования, причем гистологическое их строение сходно с таковыми при синдроме Шерешевского — Тернера.

III. «Смешанная» форма дисгенезии гонад. Данная форма дисгенезии гонад иногда встречается под названием «асимметрической» и относится к особой форме интерсексуализма. Эту форму дисгенезии выделил в нозологическую форму Sohval (1965). Для больных со «смешанной» формой дисгенезии гонад характерны женский фенотип (редко мужской), отрицательный половой хроматин, интерсексуальное строение наружных половых органов с преобладанием женского типа, наличием влагалища, матки. На месте яичников у таких больных с одной стороны имеется соединительнотканый рудимент гонады, а с другой — дисгенетическое яичко. Смешанная форма дисгенезии гонад отличается от истинного гермафродитизма наличием как овариальных, так и тестикулярных элементов.

Sohval (1965) считает, что к смешанной форме дисгенезии гонад можно относить больных с женским фенотипом и гипертрофией клитора или с мужским фенотипом, при котором в брюшной полости обнаруживаются матка и яйцеводы.

При смешанной форме дисгенезии больные обычно бывают высокого роста. Молочные железы отсутствуют, половое оволосение выражено, имеется гипертрофия клитора, нередко гипертрихоз, низкий тембр голоса. Соматические аномалии отсутствуют.

При отрицательном половом хроматине у большинства больных смешанной формой дисгенезии гонад во время цитогенетических исследований выявляют кариотипы XO/XY или XY. Имеется описание случаев кариотипа XO, XO/XY, XX. Sohval (1965) полагает, что при этом заболевании определяет чаще всего мозаицизм типа XO/XY.

Е. Тетер (1968) при смешанной форме дисгенезии гонад разделяет кариотипы на две группы: 1) с абберрацией хромосом (в этой группе обнаруживается отдельная система XO, а также мозаицизм XO/XY, 2) нормальный мужской набор XY.

При лапаротомии обнаруживаются недоразвитая матка, яйцеводы (иногда только с одной стороны). Одна из гонад рудиментарна и представляет собой белесоватый соединительнотканый тяж, другая — овальной или круглой формы с элементами яичка. Дисгенетическое яичко находится или на месте яичника, или в паховом канале. Иногда последнее можно обнаружить в рудиментарной мошонке.

Существует особая предрасположенность к образованию опухолей при смешанной форме дисгенезии гонад. Е. Тетер (1968) полагает, что новообразование развивается на участке рудиментарных, хорошо сформированных канальцев, в которых половые клетки беспорядочно расположены вместе с клетками типа Sertoli-ganulosa.

Наиболее частыми новообразованиями являются гоноцитомы, состоящие только из половых клеток, или гонадобластомы,

состоящие из половых клеток, клеток типа Sertoli-granulosa и интерстициальных клеток Лейдига.

При возникновении опухоли в дисгенетическом яичке всегда бывает выражена вирилизация с резкой гипертрофией клитора, омужествлением фигуры и др. При подозрении на опухоль необходима лапаротомия.

Если при лапаротомии обнаруживается неправильной формы и неоднородной консистенции образование на месте гонады, удаляют и опухоль, и матку.

Д и а г н о з. Дисгенезия гонад при выраженном симптомокомплексе первичной яичниковой недостаточности в сочетании с низким ростом и характерными пороками развития не представляет особых затруднений для диагноза. При выявлении у новорожденных и грудных детей с малым весом и ростом выраженных отеков ног и рук следует предположить дисгенезию гонад. У девочек с низким ростом в сочетании с аномалиями развития следует также предположить гонадальный дисгенез.

Исследование полового хроматина, если он окажется отрицательным, подтверждает диагноз дисгенезии гонад, но не исключает его, если больная окажется хроматин-положительной. Обнаружение высоких гонадотропных гормонов (более 50 ЕД) также подтверждает диагноз дисгенезии гонад.

В период полового созревания и в половозрелом возрасте установить диагноз сравнительно просто при отсутствии первичных и вторичных половых признаков в сочетании с характерными аномалиями развития, отрицательным половым хроматином и высоким уровнем гонадотропных гормонов. При чистой форме дисгенезии гонад с нормальным ростом без пороков развития основным в установлении диагноза является определение полового хроматина, экскреция гонадотропных гормонов и данные гинекографии в условиях пневмоперитонеума, когда вместо теней яичников обнаруживаются тяжи. При отрицательном половом хроматине и высоком уровне гонадотропных гормонов дисгенез гонад весьма вероятен. Но не всегда можно ставить знак равенства между отсутствием полового хроматина и мужским генотипом, так как определение хроматина в лейкоцитах иногда дает сомнительные результаты. Лучше производить прямое определение хромосом с их подсчетом (Hammerstein, 1962).

При положительном половом хроматине следует обращать внимание на полное отсутствие развития молочных желез, гипоплазию малых половых губ и влагалища в период полового созревания при одновременном вторичном оволосении с высокой экскрецией гонадотропных гормонов, характерных для гонадального дисгенеза (Л. Уилкинс, 1963). Очень показательны для диагноза данные гинекографии в условиях пневмоперитонеума для всех форм гонадального дисгенеза. В случае необходимости показана лапароскопия и пробная лапаротомия с биопсией «яичников».

Тестикулярная феминизация

Впервые тестикулярную феминизацию, или мужской гермафродитизм с общей феминизацией, описал Morris (1953). Тестикулярная феминизация является типичной, хотя и редкой интерсексуальной формой первичной аменореи (Käser, 1958). Больные внешне имеют вид совершенно нормально развитых женщин с типично женским лицом, фигурой, психикой. Молочные железы, наружные половые органы развиты правильно, а оволосение, как правило, слабо выражено или совсем отсутствует (Л. Уилкинс, 1963). Иногда оволосение бывает достаточно обильным (Teter e. a., 1961). Влагалище может быть нормальным или уменьшенным в размере, но всегда слепо оканчивается. Иногда влагалище отсутствует. Обычно матка и маточные трубы отсутствуют, иногда матка рудиментарна. Установлено семейное предрасположение к тестикулярной феминизации. Генетически больные имеют хроматиновый и гонадный мужской тип и в брюшной полости, а чаще в паховых грыжах (у большинства таких больных имеются двусторонние паховые грыжи) обнаруживают семенники, изредка отмечается гипертрофия клитора и нисхождение яичек вплоть до больших половых губ.

При гистологическом исследовании обнаруживаются различные формы дисгенетических яичек. Семенные канальцы иногда хорошо развиты, иногда не имеют просвета. Эпителий семенных канальцев состоит преимущественно из клеток Сертоли. Собственная оболочка некоторых семенных канальцев очень толстая и фиброзная. В таких канальцах клетки Сертоли, как правило, дегенерированы, клеток Лейдига немного, они небольшого размера. В некоторых случаях семенные канальцы очень малы, эпителий их не дифференцирован. Интерстициальная ткань в небольшом количестве, фиброзирована и почти полностью лишена клеток Лейдига. Характерно, что при тестикулярной феминизации клетки Лейдига, как правило, незрелы. Очень редко отмечаются случаи разрастания зрелых клеток Лейдига. Иногда описываются аденомы, состоящие из интерстициальных клеток, или новообразования с канальцевыми структурами типа *adenoma tubulare* (Morris, 1953; Teter, Boczkowski, 1966).

Как полагают Käser (1958) и Hammerstein (1962), с патогенетической точки зрения данная форма гермафродитизма обусловлена первичной недостаточностью семенников или неправильной реакцией на воздействие андрогенов. Несмотря на нормальную закладку волосяных фолликулов, они оказываются резистентными к андрогенам. И даже вводимые извне андрогены не вызывают увеличения оволосения. Полагают, что резистентность к андрогенам проявляют все органы и системы организма.

Определение гормонов свидетельствует о нормальном или об увеличенном количестве ФСГ, экскреции эстрогенов в пределах нормы для мужчин, а иногда выше нормы [по данным Teter с соав-

торами (1961)]. 17-кетостероиды повышены до 20—30 мг или в норме, прегнандиол низкий, половой хроматин отрицательный.

Д и а г н о з. Сразу после рождения ребенка (у которого в будущем проявляется синдром тестикулярной феминизации) невозможно определить характер заболевания, так как наружные половые органы сформированы по женскому типу. Признаки заболевания появляются в период полового созревания. Вопрос об интерсексуальности обычно возникает тогда, когда «пациентка» обращается к врачу по поводу аменореи или когда у внешне здоровых и нормально развитых девушек при грыжесечении находят семенники. При отсутствии или слепооканчивающегося влагалища, отсутствии матки при отрицательном половом хроматине и наличии семейной предрасположенности к тестикулярной феминизации диагноз очевиден. Интересно отметить, что Morris (1953) у 19 из 81 больной обнаружил тестикулярную феминизацию у сестер и теток больных. В сомнительных случаях показана лапаротомия с биопсией яичек.

Аплазия вагины может встречаться у больных с женским генотипом, у которых нарушено развитие матки, влагалища в эмбриональном периоде, но с нормальными яичниками и маточными трубами (синдром Рокитанского—Кюстера). При лапароскопии диагноз уточняется.

Аменорея при поражении яичников в детстве

Данная форма аменореи обусловлена удалением или глубоким повреждением яичника после рождения, в детстве, что приводит к недоразвитию первичных и вторичных половых признаков с нарушением роста и обмена в период полового созревания и продолжающейся половой недостаточностью в половозрелом возрасте. В литературе эту форму аменореи можно встретить под названием «евнухизм».

Э т и о л о г и я. Оперативное удаление яичников при их опухолях, рентгенотерапия и полное разрушение обоих яичников туберкулезным процессом в малом тазу.

П а т о г е н е з. В результате отсутствия женских половых гормонов не проявляется тормозящее влияние на переднюю долю гипофиза, наблюдается усиленный выход гонадотропных гормонов и СТГ. В связи с отсутствием эстрогенов не развиваются первичные и вторичные половые признаки. Увеличение СТГ часто обуславливает чрезмерный рост больных. Нарушение нормальной взаимосвязи с другими железами внутренней секреции приводит к появлению патологии щитовидной железы и надпочечников. Отсутствие половых гормонов вызывает изменение реактивности и трофики нервных центров, что может проявляться неврозами.

К л и н и к а. Клиническая картина характеризуется резко выраженным половым инфантилизмом с нарушением соматического развития. У женщин, у которых яичники были удалены в

детстве, отмечается неуравновешенный характер — апатия быстро может сменяться повышенной раздражительностью. Память снижена. Часто возникает подавленное настроение из-за выраженного чувства собственной биологической неполноценности. Головные боли, «горячие приливы», как правило, представляют собой проявление овариальной недостаточности, но встречаются гораздо реже, чем при удалении яичников в половозрелом возрасте.

Диспропорциональное развитие тела приводит к появлению высокого роста с преобладанием продольных размеров тела над поперечными: голова маленькая, грудная клетка узкая, ноги и руки длинные, таз инфантильный. Наблюдается избыточное отложение подкожно-жировой клетчатки в нижней части живота и на бедрах. Нередко при нормальном или высоком росте встречаются женщины-евнухи с избыточным отложением подкожной жировой клетчатки на всем теле и особенно на животе и бедрах. Кожа гипотрофична, с потерей эластичности и отсутствием приспособительных вазомоторных реакций с часто возникающим акроцианозом.

В период полового созревания и в зрелом возрасте без лечения вторичные половые признаки отсутствуют — молочные железы рудиментарны, оволосения на лобке и в подмышечных впадинах нет или оно крайне скудно. Иногда у девушек после 17—18 лет отмечается незначительное развитие молочных желез, в основном за счет скопления жировой клетчатки, без железистых долек, а также скудное оволосение на лобке и в подмышечных впадинах. Это представляет собой проявление компенсаторной гормональной реакции коры надпочечников. Большие и малые половые губы недоразвиты, лишены пигментации, влагалище короткое и узкое, матка маленькая, круглой формы, шейка матки длинная, твердая, конической формы. По тестам функциональной диагностики обнаруживаются атрофические мазки, отмечается однофазная базальная температура, симптом «врачка» отсутствует, обнаруживается атрофическая слизистая тела матки или вообще в соскобе слизистая оболочка тела матки не определяется, эстрогены низкие [менее 6,2 мкг по Вгownu с соавторами (1959)], прегнандиол низкий. Уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, всегда повышен [более 100 ЕД по Е. Тетеру (1968)].

Внутренние органы гипопластичны — отмечаются небольшие размеры сердца, узкая аорта, нередко имеется гипотония, иногда экстрасистолия, атония кишечника. Иногда наблюдается гипотиреоз и снижение функции коры надпочечников с низким выходом 17-кетостероидов.

Д и а г н о з. Диагностировать овариальную недостаточность, возникшую в результате удаления яичников или глубокого поражения их с потерей эпителиальных и герминативных элементов в детстве обычно не представляет трудности, так как в анамнезе всегда имеется указание на оперативную или рентгеновскую кастрацию или на туберкулезный процесс в малом тазу. Обычно признаки яичниковой недостаточности начинают обращать на себя

внимание в период полового созревания, когда отсутствие менструации в соответствующем возрасте, а также — развития вторичных половых признаков в сочетании с высоким ростом и изменениями пропорций тела, наличие ожирения заставляют обратиться к врачу. Между тем для своевременной и рациональной терапии целесообразно выявлять овариальную недостаточность до периода полового созревания, когда можно успешно предупредить развитие соматических изменений — нарушение роста, трофики тканей и изменения во внутренних органах. С этой целью при появлении у девочек, в анамнезе которых имеются указания на удаление или гибель яичников, слишком быстрого роста при соматических диспропорциях, ожирении следует начать лечение.

При достижении полового созревания, если нет четких анамнестических данных об удалении или гибели яичников в детстве, дифференциальный диагноз проводят с гипофизарным нанизмом. Девушки или женщины-евнухи обычно бывают высокого роста, а при гипофизарном нанизме — маленького. Однако основным в диагностике овариальной недостаточности является экскреция гонадотропных гормонов. При половом инфантилизме, зависящем от недостаточности функции гипофиза или гипоталамуса, гонадотропные гормоны в моче отсутствуют или обнаруживаются в незначительном количестве (менее 6 ЕД), 17-кетостероиды снижены, в то время как у женщин-евнухов титр гонадотропных гормонов всегда выше нормы. По данным Л. Уилкинса (1963), в возрасте 9—12 лет при евнухизме (в более ранние годы редко отмечается повышение гонадотропных гормонов) отмечается резкое увеличение экскреции гонадотропных гормонов в пределах 96 — 576 ЕД, содержание 17-кетостероидов несколько ниже или в пределах нормы.

Гипофункция яичников в период полового созревания и в детородном возрасте

В литературе эта форма может встречаться под названием гипозэстрогенизма, генито-овариальной дистрофии, евнухидизма и синдрома гипооваризма. Эта форма аменореи, наиболее часто встречающаяся в практике, зависит от недостаточной функции яичников. В основном это запоздалое половое созревание или вторичная аменорея, которую многие авторы (Е. И. Кватер, 1967; Kaiser, 1958; Brown e. a., 1959; Riley, 1959) расценивают как преждевременную менопаузу. Если евнухизм является следствием полного отсутствия яичников, то при евнухидизме яичники существуют, но деятельность их недостаточна. В зависимости от степени недостаточности клиническое проявление различно, от резко выраженных форм овариальной недостаточности, близкой к полному отсутствию яичников, до почти нормальной их функции. Соответственно этому менструальная функция также различна — от аменореи до нерезко выраженного гипоменструального синдро-

ма. Нередко половая недостаточность проявляется только функциональным бесплодием.

Э т и о л о г и я. Причины заболевания разнообразны. Может иметь место врожденная гипоплазия яичника невыясненной этиологии, но чаще гипофункция яичников связана с хроническими интоксикациями и инфекциями, способными оказывать повреждающее влияние непосредственно на яичниковую ткань или вызвать ферментативные нарушения. Редко интоксикации и инфекции обладают избирательным действием на фолликулярный аппарат. Обычно повреждающие факторы действуют двояко. Вызывая непосредственно повреждение ткани яичника, они одновременно воздействуют и на гипоталамо-гипофизарную систему, в результате чего усугубляется возникающая половая недостаточность. Так, туберкулезные токсины обладают даже тройным действием: нарушают функцию гипоталамуса, повреждают фолликулы и инактивируют циркулирующие в крови эстрогены (Rilley, 1959).

Особенно часто возникает выраженная овариальная недостаточность при воздействии вредных факторов на первично гипопластический яичник. Рентгеновское и радиовое облучение малыми дозами также может вызвать гипофункцию яичников. К гипофункции приводят и омушествляющие опухоли яичников.

Склерокистозные яичники также являются причиной гипоменструального синдрома и аменореи, чаще вторичной (см. «Вирильный синдром яичникового генеза»).

П а т о г е н е з. В зависимости от характера и степени повреждающего фактора, с одной стороны, и полноценности яичников до воздействия вредного фактора — с другой, в ткани яичников развиваются энзимные и морфологические нарушения в виде склерозирования, клеточной инфильтрации, реактивного фиброза, рубцевания. Как правило, встречаются атрезированные фолликулы. При легкой степени недостаточности фолликулы, не достигая стадии зрелости, регрессируют. При глубоком поражении встречаются примордиальные фолликулы без тенденции их к росту. В зависимости от степени изменения овариальной ткани наблюдается более или менее выраженная недостаточная продукция яичниковых гормонов, являющаяся основным фактором развития полового и соматического инфантилизма. В случаях первичной недостаточности яичников имеется гипоплазия мышц матки и слизистой оболочки с выраженным снижением функции ее интерорецепторов, в результате чего восприятие гормонов такой слизистой оболочкой резко снижено.

При недостаточности половых гормонов вторично возникающая избыточная продукция СТГ обуславливает изменения пропорций тела. Снижение уровня циркулирующих половых гормонов вызывает изменения гормонального гомеостаза, нарушение функции коры и подкорки, которые приводят к более или менее выраженным вегетоневрозам, изменению функции щитовидной железы и надпочечника.

К л и н и к а. В клинике для женщин-евнухов характерно позднее и недостаточное развитие в период полового созревания первичных и вторичных половых признаков в сочетании с соматической недостаточностью и гипотрофией уже развитых вторичных и первичных половых признаков при возникновении овариальной недостаточности после полового созревания.

При незначительно выраженной яичниковой недостаточности женщины, как правило, обладают уравновешенным характером, без снижения памяти и интеллекта. Самочувствие их в основном не изменено. При выраженной овариальной недостаточности появляется симптоматика, сходная с таковой климактерического синдрома, что дает право некоторым авторам (М. Л. Крымская, 1958; Е. И. Кватер, 1967; Hoffman, 1946) называть возникающие при аменорее вегето-сосудистые, нейро-психические и обменные нарушения ранним, или преждевременным, климаксом.

У женщин с врожденной гипоплазией яичников или при повреждении их в период детства и полового созревания отмечаются весьма характерные диспропорции роста с преобладанием длины над шириной. Для евнухоидного соматического типа, как и при евнухизме, характерны худые и высокие женщины (гигантоидная форма) и тучные женщины высокого, а чаще нормального роста (липодистрофическая форма). Для женщин более типичны тучные типы евнухоидизма, так как наблюдающееся у них понижение окислительных процессов способствует развитию общего ожирения, причем подкожная жировая клетчатка откладывается в области молочных желез, нижней части живота, таза и бедер.

При легкой степени яичниковой недостаточности вторичные половые признаки могут быть нормальными или слегка недоразвитыми. Одним из наиболее постоянных признаков гипофункции яичников является гипоплазия молочных желез. Оволосение также может быть близким к норме. При возникновении гипофункции в период половой зрелости вторичные половые признаки могут быть хорошо выражены. Наружные половые органы с явлениями легкой гипотрофии, складчатость слизистой оболочки влагалища менее выражена, шейка матки субконической формы, размер ее несколько меньше возрастной нормы, иногда в *hyperanteflexio* или *retroflexio mobilis*. Менструальная функция может быть нарушена по типу гипо-олиго- или опсоменореи, редко с исходом в аменорею. При значительной выраженности яичниковой гипофункции первичные и вторичные половые признаки характеризуются выраженным недоразвитием. Если недостаточность связана с врожденной гипоплазией или гипофункцией, возникшей в период полового созревания, молочные железы инфантильны, оволосение слабо выражено, наружные половые органы, влагалище, матка резко недоразвиты. При возникновении гипофункции в детородном возрасте развивается гипотрофия половых органов, наблюдается аменорея, отсутствие полового влечения, бесплодие.

Тесты функциональной диагностики яичников зависят от степени гипозстрогении. Базальная температура монофазна. При резко выраженной гипозстрогении симптом «зрачка» не больше одного плюса (+), а при цитологическом исследовании вагинального мазка обнаруживаются или только промежуточные клетки, или при более выраженной гипозстрогении наряду с ними базальные и парабазальные клетки. Ацидофильный индекс не превышает 15%, кариопикнотический — 30—40%. При глубокой недостаточности эстрогенов в вагинальных мазках обнаруживаются только базальные и парабазальные клетки. Слизистая оболочка тела матки при легком и умеренно выраженном гипозстрогенизме находится в стадии пролиферации, а иногда даже в состоянии железисто-кистозной гиперплазии (как известно, монотонное и длительное воздействие сравнительно небольших доз эстрогенов приводит к гиперплазии эндометрия). При глубокой гипозстрогении слизистая оболочка тела матки атрофическая, диспластическая и очень редко находится в стадии ранней пролиферации.

При исследовании гормонов характерна также различная степень повышения уровня гонадотропных гормонов при низкой экскреции эстрогенов. При атрофическом эндометрии уровень гормонов соответствует экскреции их у женщин в менопаузе. Brown с соавторами (1959) в течение длительного времени определяли выход эстрогенов у 8 женщин в возрасте от 28 до 38 лет, страдающих вторичной аменореей (у 7) от 1 года до 3 лет и первичной аменореей (у 1). Уровень эстрогенов колебался в следующих пределах: эстриол — от 0 до 5 мкг (в среднем $2,4 \pm 1,1$ мкг), эстрон — от 1 до 1,7 мкг (в среднем $3,2 \pm 0,6$ мкг), эстрадиол — от 0 до 3,1 мкг (в среднем $6,3 \pm 2$ мкг), общие — от 1,8 до 10 мкг (в среднем $6,3 \pm 2$ мкг). При менее выраженной недостаточности (пролиферативный эндометрий) общие эстрогены колеблются от 7 до 18—30 мкг. Прегнандиола не более 2 мг, гонадотропных гормонов более 50 ЕД.

В соответствии с тяжестью поражения яичников клиническое течение аменореи принято разделять на две или три степени (А. Э. Мандельштам, 1963; Hoffman, 1959).

Под первой степенью аменореи (легкая и средняя тяжесть течения) подразумевается сравнительно легкая степень яичниковой недостаточности, встречающаяся в основном при вторичной аменорее без явлений ангионевроза с довольно развитой маткой и функционирующим эндометрием (пролиферативный эндометрий).

При второй степени аменореи (тяжелое течение) имеется глубокая овариальная недостаточность, встречающаяся в основном при первичной аменорее или при вторичной аменорее большой длительности. Матка при этой степени аменореи маленькая, плотная, эндометрий не функционирует. Как правило, явления ангионевроза выражены в большей или меньшей степени, при этом чем старше женщина, тем чаще возникает вторая степень аменореи. По Hoffman (1959), вторая степень аменореи у лиц моложе 20 лет

встречается в 16,6%, в возрасте 20—35 лет — в 35,4%, в возрасте 35—40 лет — в 36,1% случаев.

Д и а г н о з. При возникновении аменореи, зависящей от врожденной гипоплазии яичников, в чистом виде, а тем более если гипопластические яичники в детстве или в период полового созревания подвергались «вредному» воздействию, поставить диагноз сравнительно легко, так как формируются выраженные евнухоидные формы гипооваризма, близкие к евнухизму. При менее выраженном евнухоидизме ранней диагностике помогает выявление отклонений от нормального соматического и полового развития: запаздывание *menarche*, отставание в развитии вторичных половых признаков в сочетании с высоким ростом, ожирением. Все эти симптомы наряду с тестами функциональной диагностики яичников могут помочь раннему распознаванию гипооваризма.

Согласно современным данным, период полового созревания с завершением развития вторичных половых признаков и наступлением регулярных менструаций происходит к 15—16 годам. Поэтому отсутствие или недостаточное развитие вторичных половых признаков, так же как и отсутствие *menarche* в 15—16 лет, должно привлекать внимание врача для выяснения причины запоздалого полового созревания. Не следует забывать, что период полового созревания является критическим периодом в жизни женщины и ранее перенесенные инфекционные заболевания, особенно такие, как ревматизм, частые ангины, паротит, туберкулезная интоксикация, могут повлиять на функцию яичников, что найдет свое отражение в запоздалом половом развитии в пубертатном возрасте. Иногда отставание в половом развитии в сочетании с высоким ростом и ожирением бывает вариантом нормы. В период полового созревания возможно скачкообразное развитие с высоким темпом роста и ожирением. В последующие годы жизни половое развитие достигает возрастной нормы, рост приостанавливается, ожирение исчезает.

В проведении дифференциальной диагностики между патологическим гипооваризмом и физиологическим вариантом нормы следует обращать внимание на семейную склонность к полноте и высокому росту и учитывать, что при переходящем, физиологическом гипооваризме никогда не бывает такого резкого отставания в соматическом и половом развитии, как при патологическом гипооваризме. Для окончательного диагноза решающее значение имеют тесты функциональной диагностики, определение эстрогенов и гонадотропинов, в связи с чем предлагают гормональный контроль проводить каждые 6 мес (Ш. Милку, 1962).

Р. Г. Саркисян (1972) при изучении причин задержки полового развития у девушек 15—18 лет без соматических аномалий и вирилизации выяснила, что задержка полового созревания может быть обусловлена центральным генезом (с понижением гонадотропной функции гипофиза) и яичниковым генезом.

При яичниковом генезе задержка полового созревания может быть проявлением гормональной недостаточности функции яичников, по-видимому, связанной с нарушением синтеза эстрогенов в результате дефицита ферментативных систем, принимающих участие в процессе стероидогенеза. Кроме того, задержка полового развития яичникового генеза может быть обусловлена и анатомическим недоразвитием яичников с отсутствием функционально активной ткани («чистая» форма дисгенезии гонад).

Р. Г. Саркисян (1972) считает, что особую диагностическую ценность имеет гинекография в условиях пневмоперитонеума, определение полового хроматина и проба с хоригоном на фоне кольпоцитологии. Кроме того, особенности физического развития девушек также помогают в проведении дифференциального диагноза. Так, для девушек с задержкой полового развития центрального генеза (функционального характера) свойствен высокий рост, небольшое отставание в развитии вторичных половых признаков (при гинекологическом и рентгенологическом исследовании). Половой хроматин соответствует женской норме, проба с хоригоном положительна.

При задержке полового развития, обусловленной первичной недостаточностью гормональной функции яичников, у девушек отмечается диспропорциональное телосложение: довольно высокий рост, длинные ноги, сужение размеров таза. Размер яичников и матки значительно меньше возрастной нормы. Половой хроматин соответствует женской норме. Проба с хоригоном отрицательна.

У девушек с задержкой полового развития при чистой форме дисгенезии гонад обнаруживается диспластическое телосложение: увеличение размера окружности грудной клетки и плеч, значительное сужение таза при нормальном росте. Вторичные половые признаки отсутствуют или значительно недоразвиты. Размеры матки резко уменьшены, при рентгенологическом исследовании на месте яичников обнаруживаются тяжи. Половой хроматин отрицательный или значительно снижен.

Проведение дифференциальной диагностики причин задержки полового развития в пубертатном периоде имеет большое значение для профилактики последующих нарушений генеративной и менструальной функции в период половой зрелости. Нередко в этот период задержка в половом развитии не привлекает внимания врача, а если последняя носит патологический характер и причина остается своевременно не распознанной, в последующем проведение терапии, как правило, оказывается малоэффективным. Лучших результатов и в аспекте генеративной и менструальной функции и снятия комплекса биологической неполноценности (при дисгенезии гонад) можно добиться при назначении терапии своевременно, т. е. в период полового созревания.

Большие диагностические трудности для врача представляют формы аменореи и гипоменструального синдрома, зависящие от гиповаризма, наступившего после завершения периода полового

созревания. В этих случаях симптомы бывают немногочисленными и напоминают клиническую картину яичниковой недостаточности, развившейся во время полового созревания, но без изменения соматического развития и развития вторичных половых признаков. Имеющиеся отклонения от нормы носят функциональный характер, выражающийся в гипоменструальном синдроме, бесплодии, реже — в аменорее. Только при длительном течении аменореи возникают явления гипотрофии. При малосимптомных формах гипоменструального синдрома и аменореи решающее значение приобретает выяснение характера предшествующей менструальной функции, с чем связывается начало заболевания, сопутствующие инфекции, интоксикации, профессиональные вредности (рентгено- и радиооблучение).

Наряду с этим тесты функциональной диагностики яичников, главным образом гистологическое исследование соскоба эндометрия и базальная температура, а также гормональные исследования помогают не только выявить гипооваризм, но и степень яичниковой недостаточности.

При проведении дифференциального диагноза между овариально обусловленной аменореей и аменореей, зависящей от нарушения функции гипоталамуса и гипофиза, следует обращать внимание при тяжелых формах аменореи на явления ангионевроза, которые считаются более характерными для яичниковых форм аменореи. Основным опорным пунктом, кроме клинических признаков, является определение гонадотропинов и эстрогенов. Высокий уровень гонадотропинов и низкий уровень эстрогенов характерны для яичниковой аменореи. При этом чем выше уровень гонадотропинов и ниже уровень эстрогенов, тем тяжелее течение аменореи и неблагоприятнее прогноз (Hoffmann, 1959).

Гипергормональная яичниковая аменорея

Под гипергормональной аменореей подразумевают форму аменореи, зависящую от персистенции фолликула, при котором в отличие от геморрагической метропатии не происходит отторжения эндометрия с последующим кровотечением (С. А. Апетов, А. А. Попова, 1962; Hoffmann, 1959). Такая форма аменореи встречается крайне редко.

Этиология и патогенез неизвестны. До сих пор не установлено, почему не происходит отторжения гиперплазированного эндометрия и при каких процессах в яичнике данная патология возникает — при персистенции фолликула или при фолликулярных кистах.

К л и н и к а. Подобная форма аменореи встречается у нормально соматически развитых женщин с хорошо выраженными первичными и вторичными половыми признаками. Основная жалоба состоит в отсутствии менструаций и бесплодии. По тестам функциональной диагностики выявляются ановуляторные циклы

с более или менее выраженной гиперэстрогенией — базальная температура однофазная, при цитологии вагинальных мазков обнаруживается устойчивое и постоянное нормальное или повышенное воздействие эстрогенов, в соскобе выявляется железисто-кистозная гиперплазия.

Д и а г н о з. Hoffmann (1959) считает, что диагноз гипергормональной овариально обусловленной аменореи можно поставить только тогда, когда при неоднократных выскабливаниях на фоне аменореи обнаруживается железисто-кистозная гиперплазия. При однократно произведенном выскабливании в 18% аменорей автор выявил железисто-кистозную гиперплазию, однако это отнюдь не означает, что во всех этих случаях имела место гипергормональная аменорея. Сам автор высказывает предположение, что в большинстве его наблюдений обнаруженная железисто-кистозная гиперплазия являлась следствием гипофункции яичников и что ей предшествовала длительно существовавшая фаза пролиферации. С. А. Апетов и А. А. Попова (1962) установили, что при гипергормональной аменорее преобладают активные фракции эстрогенов (эстрон).

Исходя из того, что конечным результатом длительного и монотонного воздействия малых доз эстрогенов бывает железисто-кистозная гиперплазия, целесообразно считать, что истинная гипергормональная аменорея встречается весьма редко, а железисто-кистозная гиперплазия чаще всего бывает при гипогормональных длительных аменореях.

Лечение больных с аменореей

Лечение овариально обусловленной аменореи, так же как и клиническая форма ее проявления, зависит от степени недостаточности функции яичников.

При дисгенезии гонад лечение целесообразно начинать до периода полового созревания, в возрасте 10—12 лет. Лечение направлено на устранение диспропорционального соматического развития, на уменьшение полового инфантилизма и восстановление нейро-психического равновесия.

При синдроме Шерешевского—Тернера, когда выражена задержка роста у больных, первоочередной задачей является его стимулирование. Чем раньше диагностировано заболевание, тем больше возможности повлиять на увеличение роста. После окончания окостенения эпифизарных хрящей оказать влияние на рост невозможно. Поэтому чем раньше начато лечение, тем лучше результат. Для увеличения роста рекомендуются гормон щитовидной железы и анаболические стероиды. Тиреоидин назначают по 0,06 мг 1—2 раза в день. Анаболические стероиды (метиландростендиол или неробол) дают циклами в течение 20 дней с перерывом на 10 дней — 4—6 курсов. После этого делают интервал в 2—3 мес. Такое лечение продолжается до 13—14 лет. Затем назначают за-

местительную терапию половыми гормонами. Преждевременное назначение эстрогенов приводит к окостенению эпифизарных хрящей и окончательной задержке роста, в связи с чем Е. Тетер (1968) рекомендует при синдроме Шерешевского—Тернера назначать эстрогены даже в 16—17 лет.

Заместительная терапия половыми гормонами проводится одинаково при всех формах дисгенезии гонад, так же как и при аменорее, обусловленной поражением яичников в детстве, когда практически яичниковая ткань отсутствует.

Лечение проводят половыми стероидными гормонами, используя их способность вызывать развитие первичных и вторичных половых признаков, рост мелких и средних фолликулов и приостанавливать и останавливать рост при наклонности к гигантоидным формам. Стероидные гормоны, снимая присущие глубокой яичниковой недостаточности нейро-вегетативные и трофические нарушения, не только избавляют больных от характерных изменений общего состояния, но и снимают психическую подавленность, связанную с сознанием собственной биологической неполноценности. В этой связи при гонадальном дисгенезе, когда больные и окружающие считают их женщинами, а при обследовании выясняется, что они имеют мужские хромосомы, необходимо принимать строжайшие меры предосторожности, чтобы ни больные, ни их родители, а тем более окружающие не знали о результатах обследования у них полового хроматина.

При лечении гонадального дисгенеза и евнухизма целесообразно на первом этапе лечения применять длительное время только эстрогены. В настоящее время применяется ряд гормональных препаратов, оказывающих длительное и равномерное воздействие на организм; стерильные таблетки гормонов для подсадки в подкожную жировую клетчатку (эстрадиола 15—20 мг или диэтилстильбэстрола 20 мг) или введение димэстрола (0,6% масляный раствор диметилового эфира диэтилстильбэстрола — в ампуле 2 мл).

Подсадка таблетки эстрогенов создает депо гормона в организме, откуда ежедневно всасывается $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ мг гормона (Л. Уилкинс, 1969).

Таким образом, повторные подсадки производят в зависимости от введенных доз через 40—80 дней при 20 мг эстрадиола (Ш. Милку, 1962; Л. Уилкинс, 1963) и через 4—6 мес при введении 100 мг. Г. В. Труевцева (1963) полагает, что рассасывание продолжается еще больше — таблетка эстрадиола действует в течение 8—10 мес.

Перед имплантированием таблеток необходимо провести пробу на индивидуальную чувствительность к препарату. С этой целью в течение 3 дней перед подсадкой дают стильбэстрол в таблетках по 1 мг в день.

Действие димэстрола после однократного внутримышечного введения продолжается 30—45 дней (2 мпулы — 24 мг). При от-

существовании таблеток для подсадки и димэстрола применяют длительное лечение эстрогенами в инъекциях: стилибэстрола по 1—2 мг через день или эстрадиол-дипропионат по 1 мг через 2—3 дня курсами по 20 дней с перерывами в 10 дней в течение 9—12 мес. Для улучшения рецепции половых органов и молочных желез рекомендуют тиреоидин по 0,1 мг и фолиевую кислоту по 10—20 мг ежедневно на фоне приема эстрогенов (Teter, 1968).

Рекомендуется одновременное проведение физиотерапевтических процедур, усиливающих кровоснабжение органов малого таза, регулирование физической и умственной нагрузок, рациональный отдых.

При достижении полового созревания или при появлении менструальноподобных реакций следует переходить на циклическую гормонотерапию: 3 нед по 1 мг стилибэстрола с последующим назначением в течение 6—7 дней прегнина по 10—30 мг в день (Л. Уилкинс, 1963); в течение 20 дней 1—2 мг стилибэстрола или 1 мг эстрадиол-дипропионата через 2—3 дня с последующим назначением в течение 4—8 дней прогестерона по 10—20 мг в день (Ш. Милку, 1962; Л. Уилкинс, 1963; Е. Тетер, 1968). Такое лечение проводится в течение 6—12 мес.

Л. Г. Тумилович с соавторами (1970) рекомендует в течение 3—4 мес этинил-эстрадиол или микрофоллин в дозе 0,05—0,1 мг в день циклами по 20 дней с перерывом в 10 дней.

Е. Тетер (1968) предлагает одновременно с эстрогенами назначать витамин Е по 100 мг в день.

При гонадальном дисгенезе и глубоком поражении в детстве трудно рассчитывать на установление нормальной менструальной функции. Поэтому после проведения вышеуказанного лечения в последующие годы целесообразно назначать индивидуально подобранные минимальные дозы стероидных гормонов для поддержания хорошего самочувствия, не добиваясь во что бы то ни стало менструальной функции. При отсутствии должного эффекта при лечении женскими половыми гормонами на развитие молочных желез и влагалища Е. Тетер (1968) рекомендует местное применение стилибэстрола или эстрадиоловой мази. Он также полагает, что синтетические прогестины благоприятно действуют на развитие молочных желез.

При лечении овариальной недостаточности, вызванной гипоплазией яичников до наступления половой зрелости, или при гипофункции яичников, возникшей после наступления половой зрелости, терапевтический подход также зависит от степени овариальной недостаточности и времени ее проявления.

В случае выраженной гипоплазии яичников, проявившейся до периода полового созревания, лечение, так же как и при евнухоидизме, состоит из двух этапов — подготовительного, рассчитанного на стимуляцию первичных и вторичных половых признаков,

и второго этапа, рассчитанного на появление циклических процессов на гипоталамо-гипофизарно-яичниково-маточных уровнях. Подготовительный процесс при евнухоидизме по времени всегда бывает меньше, очень часто ограничивается 2—3 мес. Нередко на фоне лечения только эстрогенами начинаются менструально-подобные реакции. Тогда на фоне действия эстрогенов следует давать по циклу прогестерон. В случаях нерезко выраженной гипофункции яичников показана циклическая гормонотерапия без подготовительного этапа.

В период полового созревания хронические инфекции и интоксикации, неблагоприятные условия труда и быта должны быть устранены при назначении полноценного питания, отдыха, занятий спортом. Если все эти общие мероприятия не помогают, то можно приступить к гормонотерапии с предварительным выяснением по тестам функциональной диагностики степени овариальной недостаточности и строго индивидуальным подбором доз гормонов (также под контролем тестов функциональной диагностики).

При назначении лечения критерием служит и состояние матки (А. Э. Мандельштам, 1963; Ш. Милку, 1963). При гипопластической матке перед назначением циклической гормонотерапии целесообразно в течение 2—3 мес проводить лечение только эстрогенами — циклами по 20 дней каждый (по 1—1,5 мг эстрадиола), причем чтобы не вызывать кровотечения (на спад гормонов), дозы к концу цикла гормонотерапии следует снижать (последние три инъекции не должны превышать $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ первоначальных доз). Рекомендуется введение гормонов непосредственно в шейку матки (каждая вторая или третья инъекция). Через 2—3 мес такого лечения матка обычно достигает желаемого размера и можно переходить на циклическую гормонотерапию. При первоначально нормальном размере матки можно сразу приступить к гормонотерапии по циклам.

Циклическая гормонотерапия рассчитана не на заместительное, а на регулирующее, «воспитывающее» влияние на гипоталамо-гипофизарную область. Ритмически воспроизводя последовательные процессы, присущие нормальному менструальному циклу, возбуждая циклические изменения в эндометрии, циклическая гормонотерапия способствует выработке ритмических реакций со стороны гипоталамо-гипофизарной области. С целью нормализации связи между гипоталамусом—гипофизом—яичником большинство авторов считают целесообразным назначение циклической гормонотерапии в течение 3—6 мес (А. Э. Мандельштам, 1963; Е. И. Кватер, 1967; Graber, 1961; Jeffcoate, 1962). Предложены различные методы циклической гормонотерапии, в основе которых лежит один принцип — подражание нормальному менструальному циклу с преимущественным воздействием эстрогенов в первой половине цикла и прогестерона во второй его половине. Дозы гормонов подбирают индивидуально; в зависимости от степени недостаточности при аменорее эстрогены дают в количестве от 80 000

до 300 000 ЕД на цикл лечения, а при гипоменструальном синдроме значительно уменьшаются — 10 000—40 000 ЕД между 9-м и 13-м днем цикла. Большинство авторов предлагают в течение первых 14—21 дня применять эстрогены с последующим назначением в течение 6—8 дней прогестерона.

Учитывая, что прогестерон образуется еще до овуляции, Е. И. Кватер (1967) считает целесообразным при назначении гормонотерапии подражать естественному ритму экскреции половых гормонов: 1) фазе экскреции эстрогенов с 6-го по 12—14-й день от начала менструации; 2) фазе экскреции как эстрогенов, так и прогестерона с 12—14-го по 15—17-й день; 3) фазе преимущественного выделения прогестерона с 18—20-го по 25—26-й день цикла.

Исходя из этого, предлагается схематично (для создания 28-дневного менструального цикла) следующий порядок введения гормонов: на 4—6—8—10—12-й день цикла по 10 000 ЕД эстрадиолдипропионата или фолликулина, на 14—16—18-й день по 10 000 ЕД эстрогенов и 10 мг прогестерона (в одном шприце), а с 20-го по 25-й день ежедневно по 5—10 мг прогестерона.

После проведения любого типа циклической гормонотерапии делают перерыв на 8—10 дней. При наступлении менструальноподобной реакции первый день ее считают за первый день нового цикла, а при ее отсутствии через 10 дней начинают отсчет нового цикла. По Е. И. Кватеру вначале надо проводить три полных цикла, а в последующие три цикла снижать дозировки; на четвертый оставлять эстрогены на 10-й и 12-й день, эстрогены и прогестерон — на 14-й, 16-й и 18-й день, прогестерон — с 20-го по 23-й день менструального цикла включительно; на пятый цикл эстрогены давать только на 12-й день, эстрогены и прогестерон — на 14—16-й, 18-й день и прогестерон — на 20-й и 21-й день; на последний, шестой, цикл оставлять на 12-й и 14-й день эстрогены и прогестерон и на 20-й и 21-й день — прогестерон. Лечение проводят в течение $1\frac{1}{2}$ —2 лет с перерывами между курсами в 6 мес (Е. И. Кватер, 1961).

В случаях вторичной аменореи при назначении лечения схематически его назначают, исходя из менструальных циклов, бывших до наступления заболевания.

Назначение циклической гормонотерапии в течение 6 мес иногда не дает стимулирующего эффекта, что некоторые авторы связывают с возможностью подавления функции гипофиза при длительном назначении эстрогенов (Г. В. Труевцева, 1963). Исходя из этого, считается более целесообразным, особенно при нерезко выраженной недостаточности яичников, проводить лечение одним—двумя циклами с последующими перерывами от 1 до 4 мес (Г. В. Труевцева, 1963; Giglio e. a., 1962). Отмечено, что если лечение проводится в течение одного—двух циклов, то по его прекращении функция яичников активизируется. Это явление связывают с деятельностью гипофиза. Под влиянием вводимых гормонов наступает блокада гипофиза, во время которой в нем накапливаются гормоны, по прекращении лечения поступающие в ор-

ганизм в большом количестве и активнее стимулирующие функции яичников (от англ. rebound — феномен, отраженный феномен).

За последние годы наряду с половыми стероидами при гипоталамическом синдроме и аменорее с умеренным угнетением гипоталамо-гипофизарной системы применяют синтетические прогестины типа инфекундина, бисекурина, эслютона и др. (с 5-го дня условного менструального цикла по 1 таблетке в день, в течение 21 дня с перерывом в 7 дней). Это лечение основано также на «rebound» эффекте и стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы после ее отдыха во время приема синтетических прогестинов. Прогестины назначают не более 2—3 циклов подряд с интервалом в 1—3 мес.

У ряда больных при аменорее центрального генеза (функционального характера) лечение синтетическими прогестинами является функциональной оценкой состояния системы гипоталамус—гипофиз—яичники, при котором выявляются ее резервные возможности для стимуляции. Лечение прерывистыми курсами синтетическими прогестинами эффективно у больных с аменореей и ожирением.

При длительных аменореях центрального генеза применение синтетических прогестинов не дает стимулирующего эффекта. Больных такой аменореей лучше лечить препаратами, обладающими способностью непосредственно стимулировать овуляцию. К таким препаратам относится синтетический препарат кломифен. Roy с соавторами (1963) считают, что кломифен способен непосредственно действовать на гипоталамические центры и гипофиз, активизируя синтез и выделение гонадотропинов. Carlstrom и Furuhjelm (1969) объясняют эффект кломифена непосредственным действием на стероидогенез в яичниках. Лечение кломифеном следует начинать с 5—6-го дня после выскабливания у больных без выраженной гипострогении (экскреция эстрогенов не ниже 10—20 мкг/сут). Лечение проводят в течение 5—7 дней по 50—100 мг ежедневно. У большинства больных через 10—12 дней наступает овуляция.

Для усиления гормонального воздействия рекомендуется назначать влагалищно-сакральную диатермию и воротник по Щербаку, витамины Е и С. В результате диатермии улучшается кровоснабжение органов малого таза, что способствует повышению питания матки и улучшению функции интерорецепторов. Воротник по Щербаку регулирует функцию гипоталамо-гипофизарной области, а витамин Е, воздействуя на эту область, одновременно подготавливает эндометрий к лучшему восприятию эстрогенов. Аскорбиновая кислота, являясь симпатикотропным агентом, при одновременном назначении с прогестероном способствует усилению его действия.

Некоторые авторы (Ш. Милку, 1962) считают, что третьим этапом в лечении овариальной недостаточности является стимуляция яичников гонадотропином. Между тем такое лечение оправдано

лишь тогда, когда гипогонадотропизм наступает вторично (Graberg, 1961; Jeffcoate, 1962). В таких случаях лечение проводят так же, как при гипоталамо-гипофизарной аменорее. При первичной яичниковой аменорее характерно повышение экскреции гонадотропинов. В этих случаях лечение гонадотропинами не только не рекомендуется, но и является противопоказанным, так как может ухудшиться клиническое течение болезни.

Прогноз в отношении лечения больных с гипоплазией яичников до полового созревания несомненно благоприятнее, чем в отношении группы больных с гонадальным дисгенезом или с удаленными яичниками в детстве, особенно если лечение начато рано, в период полового созревания. Тем не менее и в этой группе лечение нужно проводить с целью улучшения самочувствия и добиваться наступления самостоятельных менструаций и детородной функции. Если в течение $1\frac{1}{2}$ —2 лет самостоятельные менструации не наступают (обязательно проводить контроль с помощью тестов функциональной диагностики, в первую очередь соскоба эндометрия и измерения базальной температуры вне лечения), не следует проводить циклическую гормонотерапию в течение многих месяцев. Исключительного внимания требуют больные с овариальной недостаточностью, протекающей по типу раннего климакса, т. е. с ангионевротическими симптомами. Восстановление циклической деятельности яичников у этих больных удается редко, поэтому после 1—2 курсов лечения (в течение года) при отсутствии возобновления менструальной функции следует ставить вопрос только об улучшении общего состояния. Для этого лучше назначать минимальные дозы эстрогенов пролонгированного действия.

Наиболее благоприятен прогноз при гипоменструальном синдроме и вторичной аменорее при незначительной гипофункции яичников, особенно если лечение начато до 30 лет. Но и в этих случаях гормонотерапия оправдана только тогда, когда имеется надежда на детородную функцию.

При гипергормональной аменорее показано лечение прогестероном, причем одни авторы (Hoffmann, 1959) считают достаточным давать прогестерон в течение 3 дней по 10 мг в день, другие (Zondek, Rosin, 1939) — в течение 5 дней по 10 мг в день.

При редко встречающейся тестикулярной феминизации единого мнения в отношении лечения нет. Большинство авторов считают, что до периода полового созревания удалять яички не следует ввиду их способности выделять эстрогены, прогестерон и андрогены, формирующие нормальный внешний облик человека и полноценную психику. По достижении половой зрелости, если учесть возможность злокачественного перерождения яичек, особенно эктопированных, одни авторы предлагают удалять их, а другие опускать в брюшную полость, считая, что опасность перерождения преувеличена, в то время как удаление связано с тяжелыми последствиями, выражающимися в посткаст-

рациональном неврозе. По-видимому, вопрос об удалении яичек каждый раз должен решаться индивидуально, а если яички в течение долгого времени находились в эктопированном состоянии, лучше их удалять с последующим проведением заместительной терапии (если это необходимо) стероидными половыми гормонами (Kaiser, 1958).

Маточная форма аменореи

Нормальная менструальная функция зависит не только от естественного функционирования системы гипоталамус—гипофиз—яичник, но также от «воспринимающего» органа, матки и прежде всего эндометрия. Патологические изменения, первично возникающие в эндометрии, обуславливают маточную форму аменореи («маточная рефрактерность» по Jeffcoate и Rilley).

Изменения в эндометрии могут быть выражены различно — от снижения только чувствительности его интерорецепторов к воздействию гормонов до полного разрушения всего эндометрия. При этой форме аменореи, как правило, функция системы гипоталамус—гипофиз—яичники не нарушена, вследствие чего экскреция гормонов нормальна.

К маточной форме аменореи следует отнести отсутствие отторжения слизистой оболочки тела матки при нормальных овариальных и эндометриальных циклах (так называемые тихие, немые циклы) (Hoffmann, 1959; Hammerstein, 1962).

Маточные формы аменореи встречаются примерно в $\frac{1}{3}$ случаев аменорей. Так, М. Д. Моисеенко (1959) из 143 женщин с аменореей у 46 обнаружила маточную форму, а М. Н. Скорнякова (1963) — из 115 у 39 женщин.

Э т и о л о г и я. Нарушение функции эндометрия может быть вызвано хроническим воспалительным процессом, чаще туберкулезным, реже септическим эндометритом, травматизацией базального слоя во время внутриматочных вмешательств, особенно после родов и аборт, после воздействия радиации, внутриматочного введения йода.

При тихих, немых циклах причина отторжения неизмененного эндометрия неизвестна (Hoffmann, 1959; Hammerstein, 1962).

П а т о г е н е з. Эндометрий, поврежденный как при хирургических вмешательствах, так и при инфекционном поражении его, теряет способность к циклическим преобразованиям, причем с патогенетической точки зрения потеря способности отвечать на гормональные воздействия обусловлена как местными, так и общими причинами.

При хирургических вмешательствах, связанных с выскабливанием и ручным отделением последа в родах и во время аборт, особенно если эти вмешательства производятся грубо, без анестезии и многократно, а также при наличии неблагоприятных условий (гипотония, гипоплазия матки), происходят резкое раздраже-

ние и травматизация рецепторного аппарата матки (М. А. Петров-Маслаков, 1952).

Как показал М. А. Петров-Маслаков, это приводит к нейрогенной дистрофии, что выражается в дегенеративных изменениях интерорецепторов матки с созданием источников патологической рефлекторной импульсации на уровне коры больших полушарий головного мозга и в подкорковых образованиях; это в свою очередь усугубляет дистрофические процессы на периферии. Создается патологически замкнутый круг, при длительном существовании которого вторично возникает овариальная недостаточность (М. А. Петров-Маслаков, 1952).

Маточная форма аменореи возникает при травматизации не только всей полости матки, но и области внутреннего зева, причем одни авторы (С. К. Лесной, 1959, 1960; М. Д. Моисеенко, 1959) считают, что в результате травмы, особенно с присоединением инфекции, образуется спаечный процесс с атрезией внутреннего зева, другие (А. Э. Мандельштам, 1963) полагают, что возникающий при грубом выскабливании спазм, нарастая, может привести к полной атрезии.

Несмотря на то что атрезия возникает на уровне внутреннего зева, гематометра не образуется, что объясняется уменьшением площади эндометрия, частичным опорожнением крови из матки в брюшную полость через трубы и прежде всего рефлекторным воздействием поврежденных интерорецепторов через кору и подкорковые образования с возникновением аменореи.

Но если при травматической аменорее функция яичников долгое время остается нормальной, то при инфекционных поражениях эндометрия, особенно туберкулезной этиологии, овариальная недостаточность может проявляться гораздо быстрее вследствие непосредственного влияния интоксикации на систему гипоталамус — гипофиз — яичники.

Поражение слизистой оболочки матки при эндометрите зависит от выраженности процесса, и маточная форма аменореи обычно является выражением глубоко зашедшего процесса с поражением базального слоя, часто с исходом в рубцевание. С патогенетической точки зрения также закономерны рассуждения относительно возникновения патологически замкнутого круга между регулирующими центрами, яичником и маткой, но с возможностью более быстрого наступления гипофункции яичников.

К л и н и к а. Больные с маточной формой аменореи обычно жалуются лишь на отсутствие менструаций и бесплодие. Исключение составляют женщины, у которых аменорея наступает в результате атрезии шейки матки: большинство из них жалуется на боли, иногда резкие, внизу живота, возникающие ежемесячно в течение 1—3 дней, чувство набухания молочных желез, головные боли, тошноту (molimina menstrualia). С годами и molimina menstrualia сначала ослабевает, а затем исчезает (С. К. Лесной, 1959).

При осмотре у больных типично женское развитие с хорошо выраженными первичными и вторичными половыми признаками. При влагалищном исследовании матка иногда бывает меньше обычного размера. При обследовании по тестам функциональной диагностики выявляется нормальная функция яичников. При подозрении на маточную форму аменореи перед выскабливанием матки следует произвести зондирование ее тонким хирургическим зондом, при котором может быть установлена непроходимость на уровне цервикального канала. Целесообразно производить гистеросальпингографию (рентгеноцервикографию), которая при маточной форме аменореи имеет характерную картину. При выскабливании следует обращать внимание на состояние стенки матки: при рубцевании во время выскабливания определяются «неровности» внутренней поверхности матки. Нередко при выскабливании слизистая оболочка тела матки в соскобе отсутствует или получается скудный соскоб. При гистологическом исследовании соскоба эндометрий может быть атрофическим, гипопластическим или обнаруживается туберкулезный эндометрит.

В начальные стадии зачатия при атрезии цервикального канала слизистая оболочка тела матки может быть без особых изменений. Из 46 женщин в наблюдениях С. К. Лесного (1959) у 15 слизистая оболочка при соскобах оказалась нормальной. В наблюдениях М. Д. Моисеенко (1959) у 5 из 12 женщин была нормальная слизистая оболочка.

Отсутствие туберкулезного эндометрита при гистологическом исследовании не означает, что у женщины нет туберкулезного процесса гениталий с поражением и слизистой оболочки тела матки. Для уточнения диагноза рекомендуется проводить гистеросальпингографию, реакцию Пирке и Манту, пробу Коха (Р. И. Малыгина, Е. Н. Колачевская, 1966, 1970; Т. В. Борима, 1972).

При длительно существующей маточной форме аменореи вторично может наступать овариальная недостаточность. Уровень экскреции эстрогенов 17-кетостероидов и гонадотропинов в пределах нормы (С. К. Лесной, 1959; М. Н. Скорнякова, 1963). При особой, редко встречающейся аменорее без отторжения слизистой оболочки тела матки и с нормальным эндометриальным и овариальным циклом женщины жалуются только на отсутствие менструаций. Беременности и роды при этом вполне возможны. По тестам функциональной диагностики выявляется совершенно нормальная функция яичников, причем при неоднократных выскабливаниях слизистой оболочки тела матки гистологическое исследование соскоба не обнаруживает в нем каких-либо отклонений от нормы. При осмотре яичников во время операций также не было выявлено отклонений от нормы (Hoffmann, 1959).

Д и а г н о з. Основным в постановке диагноза маточной формы аменореи является отсутствие менструации при сохраненной функции яичников, что выявляется при динамическом исследовании базальной температуры, симптома «зрачка» и цитологии ваги-

нальных мазков. Как правило, следует установить причину возникновения аменореи и если наступление ее связано с абортom и родами, то для исключения атрезии цервикального канала показано зондирование шейки матки и гистеросальпингография. Обязательно следует производить диагностическое выскабливание слизистой матки с последующим гистологическим исследованием соскоба. Для выявления туберкулезной этиологии дополнительно рекомендуется проведение реакций Пирке, Манту, Коха, рентгеноскопия грудной клетки, аспирация из полости матки с последующим цитологическим и бактериологическим исследованием, гистеросальпингография. Если диагностика все же затруднена, целесообразно провести гормонотерапию с диагностической целью. Если при маточной форме аменореи после проведения одного курса циклической гормонотерапии менструальноподобная реакция не наступает, то при других формах аменореи она возникает (Riley, 1959; Е. И. Кватер, 1967). Проводить гормонотерапию с диагностической целью не следует больше одного цикла, так как эстрогены могут вызывать обострение туберкулезного процесса.

При проведении дифференциального диагноза нужно также помнить, что отсутствие менструаций может быть связано с анатомическими врожденными и реже приобретенными (дифтерия, тифы) атрезиями на любом уровне во влагалище при неперфорированном гимене. В этих случаях ежемесячно возникают приступообразные боли внизу живота вследствие застоя крови выше атрезии (гематокольпос, гематометра, гематосальпинкс). В нелеченых случаях образование гематометры приводит к «тампонаде» матки с образованием маточной формы аменореи вследствие атрофии эндометрия от сдавления.

Л е ч е н и е. В целях профилактики при производстве аборта или ручных обследований послеродовой матки следует бережно относиться к тканям матки и особенно к ее шейке, производить операции с обезболиванием и не «перевыскабливать», памятуя о том, что выскабливание матки острыми кюретками до слышимого на расстоянии «хруста» может вызвать нарушение глубоких слоев слизистой ее оболочки и частично мышечной стенки матки (М. А. Петров-Маслаков, 1952).

При выявлении маточной формы аменореи следует учитывать, что редко встречающаяся аменорея с «тихими», «немыми», циклами при отсутствии отторжения нормального эндометрия никакой терапии не подлежит (Hoffmann, 1959; Kaiser, Vicenbach, 1962). Во всех остальных случаях маточной формы аменореи терапия зависит от вызвавшей причины и глубины поражения эндометрия. При установлении туберкулезного эндометрита и подозрении на туберкулез гениталий следует проводить только специфическое противотуберкулезное лечение. При атрезии цервикального канала без образований синехий в полости матки хорошие результаты получаются при нарушении спайки в области внутреннего зева. С. К. Лесной (1959) рекомендует производить нарушение спайки

в период *molimina menstrualia*, когда матка мягче. Под парацервикальной анестезией производят разрушение спайки расширителем Гегара № 4 с последующим расширением цервикального канала до № 5—7. После нарушения спайки менструальный цикл восстанавливается без дополнительного лечения. С. К. Лесной сообщил о наступлении нормального менструального цикла у 40 из 42 женщин с нарушением спайки по поводу атрезии цервикального канала (С. К. Лесной, 1959). По данным М. Д. Моисеенко (1962), из 24 таких женщин у всех после нарушения спайки восстановился нормальный менструальный цикл.

При образовании синехий в полости матки прогноз, как правило, неблагоприятный. При рациональном лечении иногда удается добиться успеха. Большинство авторов высказываются за лечение большими дозами эстрогенов (М. Н. Скорнякова, 1963; Е. И. Кватер, 1967; Rilleу, 1959; Jeffcoate, 1962; Kaiser, Bickenbach, 1962), рекомендуя введение в полость матки эстрогенов в виде таблеток (Е. И. Кватер, 1967; Kaiser, Bickenbach, 1962) или длительную циклическую гормонотерапию (М. И. Скорнякова, 1963). При этом с целью усиления воздействия эстрогенов на интерорецепторы авторы предлагают начинать с выскабливания слизистой матки, что не только способствует удалению ареактивной слизистой оболочки, но и механически раздражает интерорецепторы. При последующем назначении диатермии на область малого таза повышается чувствительность слизистой оболочки к гормональным импульсам.

При маточных формах аменореи авторы (Е. С. Кононова, 1963; Dehos, 1959; Richart, Benieschke, 1960) рекомендуют трансплантацию эндометрия, причем Е. С. Кононова считает, что под влиянием пересаженного эндометрия начинают регенерировать и функционировать остатки базального слоя эндометрия реципиента. Dehos допускает возможность истинного приживления трансплантата.

Е. С. Кононова предложила влагалищный метод трансплантации эндометрия в собственной модификации. На обе губы шейки матки накладывают два провизорных сквозных шва, которые зашивают после введения эндометрия. Полость матки перед введением эндометрия орошают раствором тромбина. Эндометрий, полученный выскабливанием из маток, удаленных по поводу миом, в виде взвеси в растворе фибриногена с антибиотиками при соблюдении совместимости крови доноров и реципиентов по группе и резус-фактору вводят в полость матки в первую фазу менструального цикла реципиента. В послеоперационном периоде больной необходимо назначить постельный режим в течение 5—6 дней и микроклизмы с опиумом. Одновременно продолжают начатую перед операцией циклическую гормонотерапию в течение 2—3 мес. По данным автора, из 4 у 2 больных после гомотрансплантации эндометрия наступила беременность.

Е. С. Кононова с успехом применяла и другой метод — трансплантацию плодных оболочек в полость матки с последующим на-

ложением швов на наружный зев. У всех 4 больных, которым применялся этот метод, восстановился менструальный цикл, а у 2 из них наступила беременность (Е. С. Кононова, 1963).

Аменорею при нарушении функции коры надпочечников. см. в главе IX «Вирильный синдром».

Дифференциальный диагноз

Аменорея не болезнь, а симптом, встречающийся при многих заболеваниях. Поэтому при обращении женщины по поводу аменореи и гипоменструального синдрома к врачу часто возникают определенные диагностические трудности. После правильно поставленного диагноза следует и рациональное терапевтическое лечение, особенно важное в данном случае. Это объясняется тем, что при аменорее у 20% женщин (Hoffmann, 1959) сохраняется нормальная функция яичников и матки, а гормональное лечение противопоказано. Если же сюда отнести еще те формы гипоталамической аменореи, которые иногда возникают при неблагоприятных жизненных условиях, общих заболеваниях, нарушениях функции щитовидной железы, требующих устранения основной причины аменореи для восстановления нормальной менструальной функции, необходимость правильного диагноза становится еще более очевидной.

Прежде всего следует выяснить, не связана ли аменорея с физиологическим состоянием — беременностью, кормлением и менопаузой. С этой целью (при подозрении на беременность) рекомендуется наблюдение и в сомнительных случаях постановка реакции Ашгейма—Цондека.

При патологической аменорее основная дифференциальная диагностика должна быть проведена между первично гипоталамо-гипофизарной аменореей, первично яичниковой и первично маточной формой аменореи (А. Э. Мендельштам, 1963, Käser, 1958; Rilley, 1959; Graber, 1961; Hammerstein, 1962; Timonen, 1962).

Ж а л о б ы больных уже могут указывать на тип аменореи и характер поражения. При гипоталамо-гипофизарной форме функционального характера больные жалуются только на отсутствие менструации, в то время как при органических поражениях предъявляются жалобы, связанные с давлением опухоли (головные боли, изменения зрения, припадки и др.), при пангипопитуитаризме жалобы будут связаны с отсутствием функции не только яичников, но и щитовидной железы, и надпочечников. При яичниковой аменорее, особенно при выраженной недостаточности функции яичников, больные предъявляют характерные жалобы на головную боль, приступы сердцебиения, «горячие приливы» и др. При маточной форме аменореи жалобы или отсутствуют, или сводятся к *molimina menstrualia*.

Изучение а н а м н е з а помогает диагнозу: гипоталамо-гипофизарная аменорея функционального характера чаще бывает вто-

ричной, связана с резким ухудшением условий жизни, истощающими заболеваниями и интоксикациями, в то время как при органических поражениях (нейроинфекции или опухоли головного мозга, тромбоз после кровотечений в родах и сепсис) аменорея может быть первичной и вторичной в зависимости от возраста, в котором возникает заболевание, и вызвавшей его причины. Яичниковая аменорея в зависимости от типа может быть как первичной, так и вторичной. При первичной аменорее отклонения развития в период новорожденности и в детстве, изменения темпов роста с диспропорциональным соматическим развитием, а иногда и с умственной отсталостью заставляют предположить гонадальный дисгенез или глубокое поражение яичников в детстве. Запоздалое соматическое и половое развитие может быть поставлено в связь с первичной гипоплазией яичников.

Возникновение аменореи после аборт, родов с внутриматочными вмешательствами, после многократных диагностических выскабливаний, при наличии экстрагенитальных форм туберкулеза дает возможность предположить маточную форму заболевания.

Общий и специальный осмотр во многом помогает уточнению диагноза.

При гипоталамо-гипофизарной аменорее функционального характера, резко выраженной овариальной недостаточности, возникшей в детородном возрасте, при гипергормональной аменорее и маточных формах ее в соматическом и половом развитии не отмечается отклонений от нормы. При органическом поражении гипоталамо-гипофизарной области, гонадальном дисгенезе, тестикулярной феминизации, резко выраженной яичниковой недостаточности при осмотре обнаруживаются типичные для каждого вида аменореи отклонения в соматическом развитии, в развитии первичных и вторичных половых признаков, иногда сочетающиеся с характерными пороками развития. При осмотре выявляются и анатомические дефекты (атрезия или аплазия вагины), вызывающие аменорею.

На основании совокупности данных, полученных при выяснении жалоб, анамнеза и осмотра, определяется направленность **дополнительных исследований**.

При подозрении на гипоталамо-гипофизарную аменорею следует, кроме тестов функциональной диагностики (гистологическое исследование соскоба, цитология вагинальных мазков, симптом «зрачка» и базальная температура в динамике), сделать снимок черепа и турецкого седла, провести офтальмологическое исследование глазного дна и цветных полей зрения, определить уровень сахара крови и сахарной кривой, холестерина, фосфора, калия, кальция, основного и водного обмена, экскреции эстрогенов, гонадотропинов, 17-кетостероидов.

При оценке снимков турецкого седла необходимо обращать внимание на его величину. Для этого пользуются индексом, указывающим соотношение вертикального и горизонтального раз-

меров (И. Пенчев, 1962) (вертикальный размер — расстояние от уровня диафрагмы турецкого седла до наиболее глубокой его точки, горизонтальный — наибольшее расстояние между передними и задними очертаниями турецкого седла; диафрагма находится между бугорком и задними клиновидными отростками). У взрослых вертикальный размер турецкого седла в среднем составляет 8—10 мм, а горизонтальный — 12—16 мм (И. Пенчев, 1962). Размеры и контуры турецкого седла при развитии опухоли изменяются. При эозинофильной аденоме наступают большие изменения: прежде всего разрушается передняя поверхность спинки турецкого седла, а затем наступает увеличение его размеров кзади. Иногда углубляется дно турецкого седла. На рентгенограмме это выражено двойным или тройным контуром его дна. Стенка турецкого седла может быть истончена и уплощена.

При хромофобной аденоме, которая в основном растет над турецким седлом, рентгенологические изменения непостоянны: может расширяться вход в турецкое седло, а само турецкое седло как бы сплющивается. В далеко зашедших случаях разрушаются спинка турецкого седла и клиновидные отростки, но дно его всегда остается без изменений. При базофильных аденомах турецкое седло может вообще не иметь отклонений от нормы. Разрушение спинки турецкого седла встречается и при воспалительных процессах в этой области.

Наиболее характерные изменения отмечаются при офтальмологическом исследовании боковых полей зрения. Ограничение зрительных полей, особенно битемпоральная гемианопсия, которая соответствует поражению в средней части перекрестка зрительных нервов (место, ближе всего расположенное к опухолям гипофиза), характерно для опухоли гипофиза. Изменение глазного дна менее показательны, так как застойные сосочки обнаруживаются при значительном размере опухоли. В далеко зашедших случаях может наступить атрофия зрительных нервов.

Не останавливаясь на данных сахарной кривой, холестерина, фосфора и др., следует отметить, что атрофическая слизистая оболочка тела матки при данных цитологического исследования вагинальных мазков, свидетельствующих о гипоэстрогении, отсутствие симптома «зрачка», монофазная базальная температура при низких гонадотропинах (менее 6 ЕД) считаются характерными для гипоталамо-гипофизарной аменореи.

При подозрении на яичниковый генез аменореи, кроме тестов функциональной диагностики, дополнительно следует производить рентгеновский снимок органов малого таза в условиях пневмоперитонеума, определять кальций и делать снимки костей (остеопороз), определять половой хроматин и набор хромосом при резком отставании развития первичных и вторичных половых признаков (гонадальный дисгенез) и слабо выраженном оволосении при слепо заканчивающейся вагине (тестикулярная феминизация). В сомнительных случаях показана кульдо- или лапароско-

пия или лапаротомия. Обязательно определение экскреции гонадотропинов, эстрогенов и 17-кетостероидов. Тесты функциональной диагностики зависят от степени яичниковой недостаточности: от атрофической слизистой с атрофическими цитологическими исследованиями и отрицательным «зрачком» с монофазной базальной температурой до функционирующего эндометрия (стадия пролиферации, железисто-кистозная гиперплазия) с промежуточными и ороговевающими клетками в вагинальных мазках и положительным симптомом «зрачка». Для яичниковой аменореи характерны высокие гонадотропины (выше 50 ЕД), низкие эстрогены и нормальные или несколько сниженные 17-кетостероиды.

При подозрении на маточную форму аменореи, кроме тестов функциональной диагностики и определения экскреции гормонов, дополнительно рекомендуется проводить реакции Пирке и Манту, пробу Коха, зондирование матки, гистеросальпингографию, аспирацию содержимого матки с бактериологическим и цитологическим исследованиями. Для маточной формы аменореи характерны нормальная слизистая оболочка тела матки (при «тихих», «немых» циклах) или атрофическая, диспластическая, иногда туберкулезный эндометрит или отсутствие слизистой оболочки при двухфазной базальной температуре с динамикой симптома «зрачка» и цитологией вагинальных мазков соответственно нормальному менструальному циклу. Экскреция эстрогенов, 17-кетостероидов и гонадотропинов остается в пределах нормы.

Если невозможно динамически исследовать функцию яичников по тестам функциональной диагностики и определить экскрецию гормонов, нужно применять гормональные пробы: прогестероновую, эстрогеновую и гонадотропиновую (А. Э. Мандельштам, 1963; Rilley, 1959; Graber, 1961; Kucera, Sonek, 1961; Hammerstein, 1962; Kaiser, Viekenbach, 1962) (см. табл. 7).

Проба с прогестероном рассчитана на подготовленную слизистую оболочку тела матки (стадия пролиферации или железисто-кистозная гиперплазия). В течение 2—6 дней назначают прогестерон или его заменители по 10—50 мг в день. После прекращения приема прогестерона должна наступить менструальноподобная реакция. При гипоталамо-гипофизарной и маточной аменорее, при выраженной яичниковой недостаточности реакция на введение прогестерона не наступает. Положительная реакция на прогестерон получается при гипергормональной форме аменореи и нерезко выраженной яичниковой недостаточности.

В случае отсутствия эффекта от прогестероновой пробы проводят пробу с эстрогенами, рассчитанную на неподготовленную, но способную к ответу слизистую оболочку тела матки. Вводят 3 раза по 5 мг эстрадиола через день. При нерезко выраженной эстрогенной недостаточности в случае положительного эффекта на 9-й день наступает менструальноподобная реакция. При более выраженной недостаточности эстрогены в различной дозировке (от 0,1 мг этинил-эстрадиола per os ежедневно в течение 3 нед или

5 мг эстрадиола в инъекциях — 5 инъекций через 4 дня) дают один или 3—4 цикла с перерывом в 7 дней между ними. При гипоталамо-гипофизарных и яичниковых аменореях, как правило, наступает менструальноподобная реакция. При гонадальном дисгенезе и резко выраженной первичной яичниковой недостаточности реакция может не наступить. Целесообразно после эстрогенов назначать прогестерон (по типу циклической гормонотерапии). При совместном назначении эстрогенов и прогестерона обычно получают положительный ответ. При маточной форме менструальноподобной реакции не наступает.

Проба с гонадотропинами рассчитана на проведение дифференциального диагноза между овариальной и гипоталамо-гипофизарной аменореей и на выяснение функциональной способности яичников. Гонадотропины в виде сывороточного или хорионического гонадотропина дают по 500 ЕД 3 раза в неделю в течение 3 нед или по 1000 ЕД 8—10 дней (А. Э. Манделъштам, 1963; Graber, 1961; Jeffcoate, 1962).

Рекомендуется применение человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ), преимущество которого перед сывороткой жеребой кобылы (СЖК) состоит в том, что он не дает образований антител и обладает более выраженным ФСГ действием. Вводят 200 ЕД ЧМГ и 1500 ЕД хорионического гонадотропина в день в течение 9 дней (Kaiser, Vickenbach, 1962). Положительная реакция на гонадотропины выражается в нагрубании молочных желез, появлении эстрогенной активности в вагинальных мазках, положительном симптоме «зрачка». Последующий подъем базальной температуры свидетельствует о наступлении овуляции. Через 10—14 дней наступает менструальноподобная реакция.

Положительная проба на гонадотропины получается при наличии нарушений в гипоталамо-гипофизарной области. При яичниковой и маточной формах аменореи реакция не наступает. Для определения резервной способности гипофиза с целью дифференциального диагноза между органическим и функциональным поражением гипоталамо-гипофизарной области предлагают (Jones, Acosta, 1962) диагностический тест с Su^{4885} [2-метил-1,2-β (3-перилил)-1 пропан].

При органическом поражении гипоталамо-гипофизарной области после введения этого препарата повышения экскреции 17-кетостероидов не происходит, в то время как при функциональном нарушении за счет стимуляции АКТГ экскреция последних увеличивается.

Дисфункциональные маточные кровотечения

Дисфункциональные маточные кровотечения — это маточные кровотечения, обусловленные нарушением ритмической секреции гормонов яичника и не связанные ни с органическими за-

болеваниями половых органов, ни с системными заболеваниями.

Само определение «дисфункциональные маточные кровотечения» весьма условно, так как нельзя провести резкой грани между функциональными и морфологическими изменениями. Как правило, функциональным нарушениям сопутствуют морфологические изменения. Так, при дисфункциональных маточных кровотечениях величина матки зависит от возраста больной и уровня эстрогенной насыщенности организма: в юношеском возрасте матка может быть меньше возрастной нормы вследствие нередкого сочетания ее гипоплазии с дисфункциональными маточными кровотечениями; в зрелом возрасте и при гиперэстрогении в период полового созревания матка увеличивается в размере. Строение слизистой оболочки тела матки при дисфункциональных кровотечениях разнообразно, но всегда имеет место морфологически выраженная различная патология эндометрия.

Этиологические факторы, как уже указывалось выше, одинаковы как для дисфункциональных маточных кровотечений, так и для аменореи. Нередко это разные стадии проявления одного и того же патологического процесса, обусловленные степенью поражения (аменорея является, как правило, выражением более глубокого поражения системы гипоталамус—гипофиз—яичник—матка, чем при дисфункциональных маточных кровотечениях). Дисфункциональные маточные кровотечения нередко представляют собой проявление начальных стадий таких заболеваний, как болезнь Иценко—Кушинга, акромегалия, постпубертатная форма адреногенитального синдрома, склерокистозные яичники и только по мере прогрессирования процесса с более глубоким угнетением гипоталамо-гипофизарной системы появляется аменорея.

Психические потрясения, неблагоприятные материально-бытовые условия, перемена климата, умственное и физическое переутомление, гиповитаминозы, интоксикации и инфекции (как острые, так и хронические, особенно такие, как грипп, ангина, хронические тонзиллиты), могут явиться причиной дисфункциональных маточных кровотечений.

Стрессовые ситуации, особенно в период полового созревания, имеют значительный удельный вес как причина кровотечения [от 18,8%—32% по А. С. Апетову (1955), Г. М. Лещинок (1962) и Д. М. Мамонтовой (1958) до 52,9—94,5% по М. Г. Арсеньевой (1955)]. В детородном возрасте дисфункциональные маточные кровотечения нередко являются следствием имевших место воспалительных процессов в половых органах. Такие кровотечения могут наблюдаться и при нарушении функции щитовидной железы, надпочечников и других желез внутренней секреции. В результате неблагоприятных воздействий на организм возникают нарушения гипоталамо-гипофизарной области с последующим проявлением функционально-морфологических изменений в яичнике и матке или, наоборот, первичные изменения в яичниках и матке вторично вы-

зывают изменения на уровне центральных механизмов, обуславливающих регуляцию менструальной функции.

Дисфункциональные маточные кровотечения являются довольно частым страданием женщин — от 4 до 18% от общего числа гинекологических больных. Частота дисфункциональных маточных кровотечений зависит от возраста. Чаще всего заболевание встречается в климактерическом периоде и в периоде полового созревания. По данным Е. М. Вихляевой (1966) и В. В. Слоницкого (1961), до 53% всех дисфункциональных кровотечений наблюдается в климактерическом периоде. Согласно данным Tietze (1934, 1952), 2,5—5% девушек в период полового созревания страдают дисфункциональными кровотечениями, а по данным Л. Д. Заяц (1961), А. С. Апетова (1966), Fries (1956), от 4 до 15% девушек в ювенильном периоде страдают дисфункциональными кровотечениями. Частое возникновение дисфункциональных кровотечений в период полового созревания и в климактерическом периоде объясняется особой «уязвимостью» системы гипоталамус — гипофиз — яичник — матка в эти периоды и прежде всего гипоталамуса и гипофиза. В период полового созревания, в возрасте 12—16 лет, происходит наступление морфологической зрелости гипоталамических структур, обеспечивающих гипоталамо-гипофизарную функциональную активность с формированием и закреплением характерной для них цикличности в выделении гормонов. В климактерический период вследствие возрастной перестройки в гипоталамических ядрах (В. Г. Баранов, 1960; Е. М. Вихляева, 1966), регулирующих выделение гонадотропинов, нарушается строгая цикличность их выделения. В эти периоды гипоталамическая область наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов, в результате чего может возникнуть нарушение ее функции с изменением и циклической экскреции гормонов яичника. Возникновению нарушения нейро-гуморальных взаимоотношений способствуют и первичные изменения на уровне яичников и матки. Если в период полового созревания рецепторы яичников и интэроорецепторы матки функционально еще неполноценны, вследствие чего реакция яичников на гонадотропины, а матки на эстрогены недостаточна, то в климактерическом периоде деятельность яичников и матки уже угасает, что в одинаковой степени отражается на снижении восприимчивости яичниками гонадотропинов, а маткой — гормонов яичника.

В период половой зрелости дисфункциональные маточные кровотечения встречаются реже (вследствие более устойчивых взаимоотношений в системе гипоталамус — гипофиз — яичник — матка), среди этиологических факторов довольно часто имеют место бывшие воспалительные процессы гениталий, способные изменять и рецепцию яичников и матки, и вызывать нарушение гипоталамо-гипофизарной области (В. И. Бодяжина и др., 1967, 1969).

В зависимости от функционально-морфологических изменений в яичнике и матке (как при вторичном, так и при первичном их

поражении) дисфункциональные маточные кровотечения разделяют на ановуляторные и овуляторные (В. И. Бодяжина, К. Н. Жмакин, 1967; Hoffmann, 1959; Rilleу, 1959; Ceffyoate, 1962).

Ановуляторные кровотечения. 1. Кратковременная ритмическая персистенция фолликула — так называемый ановуляторный цикл. 2. Длительная функция фолликула (фолликулов) — персистенция фолликула (фолликулов) или атрезия нескольких фолликулов.

Овуляторные кровотечения. 1. Цикл сохранен, но ускорен за счет укорочения фолликулярной фазы. 2. Укорочение лютеиновой фазы цикла (гиполютеинизм). 3. Удлинение лютеиновой фазы цикла (гиперлютеинизм).

Ановуляторные маточные кровотечения

Ановуляторные дисфункциональные маточные кровотечения в основе своей имеют отсутствие овуляции и лютеиновой фазы. Ановуляция проявляется в кратковременной и длительной функции фолликула (фолликулов).

Кратковременная ритмическая персистенция фолликула, так называемый ановуляторный цикл. Ановуляторным циклом принято называть отсутствие овуляции при циклических менструальноподобных кровотечениях. При этой форме патологии, встречающейся в основном в период полового созревания, у кормящих матерей¹, в климактерическом периоде и реже в детородном возрасте, в яичнике один или несколько фолликулов растут, достигают стадии больших зреющих фолликулов, которые персистируют в течение короткого времени (7—8 дней), и подвергаются в последующем атрезии.

В ответ на спад гормонов через 8—16 дней после начала атрезии наступают менструальноподобные изменения в эндометрии: в поверхностных слоях появляется трансудация из сосудов, кровоизлияния и очаги некроза. Эндометрий в верхних отделах частично распадается и наступает менструальноподобное кровотечение. В некоторых случаях распад поверхностных слоев отсутствует и менструальноподобное кровотечение возникает из сосудов *per diapedesin*.

Вроhn с соавторами (1959), Hoffmann (1959) считают, что спада гормонов может не происходить: кровотечение возникает вследствие изменений реакции эндометрия на воздействие эстрогенов (аналогично возникновению кровотечения у кастрированных женщин при одинаковых дозах вводимых извне эстрогенов).

К л и н и к а. Клинически эти циклы могут не отличаться от нормальных менструаций или быть укороченными, с обильными выделениями крови, особенно если они сочетаются с гипоплазией

¹ В период полового созревания в первые 6—12 мес ановуляторный цикл следует относить к физиологии, так же как и у кормящих матерей.

матки (Hoffmann, 1959). Наиболее частой является жалоба больных на бесплодие.

При гормональных исследованиях, согласно данным Brown с соавторами (1959), характерной чертой экскреции эстрогенов в течение ановуляторного цикла является более или менее постоянный уровень выделения эстрогенов в течение цикла, что резко отличается от колебаний их экскреции при овуляторном цикле. Уровень общих эстрогенов в течение всего цикла остается в пределах 13—30 мкг в суточной моче. Уровень эстрогенов, прослеженных в течение 11 ановуляторных циклов у 6 женщин, был следующим: эстриола 5,21 мкг (в среднем $9,4 \pm 2,7$ мкг), эстрона от 3 до 13 мкг (в среднем $6 \pm 2,3$ мкг), эстрадиола от 0 до 10,2 мкг (в среднем $2,4 \pm 1,1$ мкг), общие—от 9,3 до 31,1 мкг (в среднем $18,2 \pm 4,1$ мкг).

Отсутствие овуляционного подъема и выраженного спада эстрогенов перед менструальноподобной реакцией характерно для ановуляторных циклов.

Д и а г н о з ставится на основании однофазной базальной температуры, положительного симптома «зрочка» на протяжении всего цикла, более или менее однотипной цитологии вагинальных мазков, свидетельствующей о постоянном эстрогенном влиянии. Экскреция прегнандиола ниже 2 мг/сут. Окончательный диагноз ставится на основании гистологического исследования соскоба эндометрия, который следует делать за 2—3 дня до предполагаемого срока «менструаций» или в первые 2—3 ч менструальноподобных выделений (во избежание удаления ранних сроков беременности при бесплодии, так как иногда ановуляторный цикл может чередоваться с овуляторным).

Эндометрий при ановуляторных циклах может представлять разнообразную гистологическую картину, но постоянной особенностью его будет отсутствие признаков секреторной фазы (Е. Н. Петрова, 1964; Hoffmann, 1959). Слизистая оболочка тела матки может находиться в пролиферативной фазе без каких-либо особенностей или с выраженным отеком и резким полнокровием ткани. Реже наблюдается избыточная пролиферация эндометрия и совсем редко — диспластическая слизистая оболочка тела матки, характерной особенностью которой является неравномерная толщина функционального слоя, неправильная форма несколько расширенных и неравномерно расположенных желез с отеком и полнокровием кровеносных сосудов.

Ановуляторные циклы могут чередоваться с овуляторными (устойчивые ановуляторные циклы встречаются редко). В 9% случаев ановуляторные циклы встречаются время от времени и лишь в 4% случаев они постоянны (Hoffmann, 1959). В связи с этим для окончательного диагноза предлагают не менее 3—4 мес измерять базальную температуру, прежде чем назначать терапию.

Длительная персистенция фолликула (фолликулов). Маточные кровотечения при длительной функции фолликулов, обусловленные персистирующими или атретическими фолликулами, встреча-

ются в любом возрасте, но чаще всего в период полового созревания и в климактерическом периоде. Этот тип ановуляции является самой частой формой нарушения менструальной функции.

П а т о г е н е з . Дисфункциональные маточные кровотечения при персистенции фолликулов впервые описал в 1915 г. Schröder и с тех пор они известны под названием *metrophathia haemorrhagica*, или болезнь Шредера. При этой патологии один или несколько фолликулов достигают стадии зрелости и, не овулируя, продолжают персистировать, достигая иногда 20 мм в диаметре. При персистенции фолликулы выделяют эстрогены в большом количестве, что вызывает избыточный рост эндометрия с изменением желез, стромы и кровеносных сосудов. В этой фазе болезни наступает аменорея, которая, как правило, через 6—8 нед сменяется кровотечением.

В связи с отсутствием овуляции не происходит образования желтого тела и секреции прогестерона, необходимого для секреторной трансформации пролиферативного эндометрия и нормального его отторжения.

Дисфункциональные маточные кровотечения встречаются и при длительном существовании атретических фолликулов, причем, согласно мнению некоторых авторов и нашему опыту, возникновение маточных кровотечений с атретическими фолликулами связано чаще, чем с персистирующими (А. Ф. Добротина, 1966, 1967; Л. П. Загрядская, 1966; Graber, 1961; Riley, 1959). Особенно часто дисфункциональные маточные кровотечения на фоне атретических фолликулов возникают в период полового созревания.

Впервые кровотечения при длительно существующих атретических фолликулах описал в 1920 г. Мауег. При этой патологии многие фолликулы растут, но, не достигнув стадии зрелости, подвергаются атрезии. Атрезия сопровождается снижением экскреции эстрогенов, что стимулирует, согласно закону «обратной связи», выделение гонадотропинов, обуславливающих рост новых фолликулов. Иначе говоря, атрезия фолликулов — это непрерывный процесс созревания и гибели неполноценных фолликулов, никогда не достигающих стадии зрелости, необходимой для овуляции. Атрезия фолликулов всегда сопровождается волнообразной секрецией эстрогенов с малыми колебаниями на невысоком уровне, что приводит к длительному постоянному эстрогенному воздействию. Длительное воздействие эстрогенов и в сравнительно небольших количествах приводит в конечном счете к тем же результатам, что и при персистенции фолликулов — к гиперпластическим процессам в эндометрии (В. И. Бодяжина, 1959, 1961; К. Н. Жмакин, 1966; Hoffmann, 1959; Riley, 1959; Graber, 1961).

Во время воздействия эстрогенов наблюдается аменорея, обычно более продолжительная, чем при персистенции фолликулов. И персистирующие, и атретические фолликулы после более или менее активной функции начинают подвергаться обратному раз-

витию с последующей их гибелью¹. По времени это совпадает обычно с началом кровотечения. Механизм образования кровотечения как при персистенции, так и при атрезии фолликулов одинаков и хотя до настоящего времени до конца не изучен, по мнению большинства авторов, наибольшее значение имеет взаимосвязь изменений гормонального уровня в организме женщины с колебаниями сосудистого тонуса. На спад гормонов [падение уровня гормонов происходит обычно на 30—50%, по мнению В. В. Слоницкого (1961), Graber (1961)], наступающего при регрессии фолликулов в гиперплазированной эндометрии, происходят изменения, приводящие к возникновению маточного кровотечения [«кровотечение спада» по Hoffmann (1959)]¹. Имеются данные о том, что кровотечение не связано с особенностями строения эндометрия и может иметь место при атрофическом строении его и возникать в результате спада любых стероидных гормонов, обладающих активными свойствами. Кровотечение при ановуляции, при персистенции и атрезии фолликулов по своему характеру не является менструальным, так как овуляция и желтое тело отсутствуют, нет секреторного преобразования эндометрия вследствие отсутствия такого важного антиэстрогена, как прогестерон.

Вторым ведущим фактором в возникновении кровотечения являются сосудистые изменения, наступающие в ответ на спад гормонов. Сосудистая система эндометрия обладает особой чувствительностью к колебаниям содержания половых гормонов в крови. В результате действия эстрогенов возникает застойное полнокровие эндометрия с резким расширением капилляров, расположенных ближе к поверхности эндометрия и на верхушке полипозных выступов. Наступает нарушение кровообращения, что наряду с изменением проницаемости сосудистых стенок вызывает гипоксию и нарушение обмена веществ в ткани. Появляются дистрофические участки, возникают на фоне тромбозов некрозы, следствием чего является длительное и неравномерное отторжение эндометрия. Обнаженные участки слизистой оболочки матки регенерируют постепенно. Наряду с очагами регенерации возникают новые участки распада и отторжения, в результате чего образуются новые участки кровотечения.

При дисфункциональных маточных кровотечениях изменения в сосудистой сети заключаются в неправильном анатомическом расположении и направлении артериол, в нарушении просвета, в «беспокойстве» капилляров с возникновением то спазма, то расширения, в изменении сосудистой реактивности с извращением сосудистых реакций, в повышении проницаемости, в разрыве со-

¹ Очень редко кровотечение может возникать без изменения уровня эстрогенов. Hoffmann (1959) считает, что о возможности подобных кровотечений свидетельствует возникновение последних у кастрированных женщин через 6—8 нед на фоне приема одинаковых доз эстрогенов. Автор полагает, что это «кровотечение относительного спада». Дозы гормонов хотя и постоянны, но недостаточны для разрыхленной слизистой оболочки матки.

судов (Е. И. Гуревич, 1933; Г. И. Довженко, 1957; А. А. Лебедев, 1961; Л. Г. Вишневская, 1963; Г. В. Труевцева, 1963). При исследовании соскобов эндометрия в состоянии железистой гиперплазии Л. Г. Вишневская во всех случаях нашла местное полнокровие, престааз, стаз и тромбоз сосудов с развитием отека и диapedа эритроцитов в окружающих тканях, связанное с увеличением проницаемости сосудистых стенок. Нарушение проницаемости сосудистых стенок при дисфункциональных маточных кровотечениях доказал и В. В. Слоницкий (1961). Как известно, проницаемость сосудов зависит в основном от активности фермента глюкононидазы. При персистенции этот фермент в фолликулярной жидкости, по данным В. В. Слоницкого, отсутствует, что дало возможность автору рассматривать патогенез кровотечений с позиций нарушения ферментной системы — «гиалуроновая кислота — гиалуронидаза — антигиалуронидаза»¹.

Sippe (1962) в механизме кровотечения большое значение придает реакции сосудистых синусов, находящихся в поверхностном слое эндометрия. Стыки этих синусоподобных образований выстланы лишь тонким слоем ретикулиновых волокон, покрывающих кубический эндотелий. Отсутствие поддерживающей ткани лишает стенки синусов возможности сокращаться и противостоять любому напряжению, которым сопровождается падение гормонального уровня.

Кроме изменений в сосудах и связанных с ними изменений в эндометрии с образованием более или менее обширных участков некроза и отторжения этих участков, в механизме кровотечения нужно учитывать и местные факторы: повышение чувствительности эндометрия к эстрогенным стимулам (Ryglewicz, Sass, 1956), со снижением сократительной способности матки при ановуляторных кровотечениях, затрудненное отторжение эндометрия.

Как показали исследования Л. Г. Вишневской (1963), отторжения эндометрия на грани базального и функционального слоев не происходит, что подтверждалось специальными исследованиями аргирофильной сетчато-волоконистой структуры гиперплазированной слизистой оболочки, имеющей сходство с аргирофильной сетью базального слоя. Уплотнение аргирофильной сети затрудняет отторжение базального слоя.

Таким образом, патологические процессы при персистирующих и атретических фолликулах протекают в одном направлении: имеется продолжительное воздействие эстрогенных гормонов на матку, отсутствует овуляция и желтое тело, секреторные преобразования гиперплазированного эндометрия, в ответ на спад гормонов при выраженной сосудистой реакции эндометрия возникает

¹ Schröder (1915), впервые описавший кровотечения при персистенции фолликулов, считал, что механизм их связан с отторжением некротического эндометрия, причем некроз гиперплазированного эндометрия наступает в результате механического сдавления.

кровотечение. Разница имеется лишь в неодинаковой гормональной активности при персистирующих и атретических фолликулах; однако изменения, вызываемые в органе-мишени — матке, зависят не от уровня эстрогенов, а от длительности их воздействия.

Возникновение ановуляторных кровотечений зависит от нарушения любого уровня или связи между ними в системе кора головного мозга — гипоталамус—гипофиз—яичник, причем любой этиологический фактор, способный вызвать изменение через центральную нервную систему в гипоталамо-гипофизарной области, может явиться причиной ановуляторных кровотечений. Известно, что увеличение секреции АКТГ при стрессах уменьшает секрецию ЛГ, а так как овуляция происходит под влиянием пика ЛГ, то при недостаточности ЛГ фолликулы не овулируют, что ведет к персистенции фолликула (Е. И. Кватер, 1967).

В эксперименте доказано, что чрезмерные отрицательные эмоции могут вызывать кровотечение из артериол трансплантата эндометрия, находящегося в глазу обезьян (Markee, 1940). Кроме психических стрессов, любое воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему с изменением гормонопоэза ФСГ и ЛГ может привести к ановуляторным кровотечениям, примером чего являются ановуляторные кровотечения во время войн, при острых и хронических инфекциях, интоксикациях и др. (Е. И. Кватер, 1967; Hoffmann, 1959).

Основное значение в изменениях на уровне гипоталамо-гипофизарной системы принадлежит нарушению выделения ЛГ. В. Г. Баранов (1960) считает, что при дисфункциональных маточных кровотечениях имеет место недостаточная продукция ЛГ, причем ведущим является ациклическое перманентное выделение его.

У. Р. Хамадянов (1969), Л. Р. Аветисова (1972), Леоне с соавторами (1965), применяя современные методы исследования, показали, что при дисфункциональных кровотечениях имеется недостаточная секреция ЛГ, выраженное снижение его пиков и ациклический характер выделения. Е. Г. Соколов (1970) нашел при дисфункциональных кровотечениях выделение суммарных гонадотропинов в пределах нормы, но соотношение между ЛГ и ФСГ было изменено в сторону преобладания последнего.

Наряду с большим значением первичных нарушений, происходящих на уровне гипоталамо-гипофизарной области с последующими изменениями в яичниках и матке, не меньшее значение имеют первичные изменения на уровне яичников с последующим нарушением функции гипоталамуса. Утолщение белочной оболочке яичника вследствие возрастных изменений в климактерическом периоде или перенесенных воспалительных процессов гениталий, неполноценная рецепция яичников в период полового созревания может быть источником ановуляции со стороны яичников и при нормальной функции гипоталамо-гипофизарной области. Нарушение ритма выделения эстрогенов и прогестерона по закону об-

ратной связи влияет на уровень и характер выделения ФСГ и ЛГ, вследствие чего взаимоотношения между центральными регулирующими механизмами и яичником еще больше нарушаются.

В конечном счете независимо от первопричины нарушается связь между системой гипоталамус — гипофиз — яичник и маткой. Наступающее нарушение координации приводит к потере ритма менструальной функции, которая может носить перемежающийся и рецидивирующий характер. В одних случаях нарушение ритма происходит не каждый месяц — потеря ритма чередуется с более или менее продолжительными периодами нормальных овуляторных циклов, в других нарушение ритма носит рецидивирующий характер и сопровождается нарушением менструальных циклов в течение многих месяцев. Но и при рецидивирующем характере потери ритма бывают периоды нормальных овуляторных циклов.

К л и н и к а . Ановуляторные кровотечения при длительно существующих фолликулах характеризуются, как правило, периодом задержки менструаций, сменяющимся кровотечением. По Tietze (1952), подобная клиническая картина при ановуляторных кровотечениях наблюдается в 71,8% случаев.

Учитывая нередкий перемежающийся и рецидивирующий характер нарушения менструальной функции, может быть значительная вариабельность клинической картины дисфункциональных кровотечений. Так, по данным А. Г. Богдановой (1967), ациклические кровотечения после различного срока аменореи выявлены у 42,1%, кровотечения с укороченным циклом — у 38,7% больных. Клиническая картина во многом определяется характером изменений в фолликулах: при персистенции фолликулов период аменореи, как правило, длится от 4 до 8 нед, при атретических фолликулах он обычно более продолжителен, иногда достигает 3—4 мес и более. Кровотечение, возникающее после задержки, весьма различно как в отношении продолжительности, так и интенсивности, но всегда безболезненно. Кровотечение продолжается от 2—4 нед до $1\frac{1}{2}$ —2 мес, а иногда и больше, причем количество теряемой крови бывает различным — от очень обильных кровопотерь, опасных для жизни, до умеренных, но очень длительных кровянистых выделений. Интенсивность и длительность кровотечений зависит в определенной степени от характера изменений в яичниках и матке и от возраста, в котором они возникают. При персистенции фолликулов кровотечения бывают более обильными и менее продолжительными, в то время как при атретических фолликулах, наоборот, менее обильными, но более длительными. В юношеском возрасте кровотечения могут быть профузными, которые быстро приводят больную к резкой степени анемии. Нередко и не столь обильные кровотечения сопровождаются тяжелой анемией девочек. Это объясняется нередким сочетанием ановуляции с гипоплазией матки, в то время как в зрелом возрасте и в климактерическом периоде даже при длительных рецидивирующих кровотечениях тяжелая анемия (содержание гемоглобина ниже 9 г%) наблюдается редко.

При общем осмотре особых отклонений от нормы ни в соматическом, ни в половом развитии не отмечается. В юношеском возрасте при ановуляции на фоне гипострогении нередко бывает отставание в соматическом развитии, недоразвитие молочных желез, наружных половых органов и матки. Иногда у девочек бывает подчеркнуто выраженная феминизация (при гиперэстрогении) внешнего облика, размер матки превышает возрастную норму. В зрелом возрасте и в климактерический период при рецидивирующих ановуляторных кровотечениях, зависящих от персистенции фолликула, как правило, наблюдается чрезмерное развитие вторичных и первичных половых признаков (большие молочные железы с выступающими сосками и пигментированными околососковыми ареолами, увеличенная матка).

Исследования типологических особенностей нервной системы у больных дисфункциональными маточными кровотечениями показали, что преобладающее большинство больных составляют женщины с крайними типами нервной системы (слабый и тормозной тип наряду с сильным, но неуравновешенным). Дисфункциональные маточные кровотечения в период полового созревания, как правило, встречаются у девушек со слабым тормозным типом нервной системы, в то время как в климактерическом периоде и в зрелом возрасте их можно встретить у лиц с обоими типами нервной системы (Д. П. Мамонтова, 1958; М. А. Даниахий, 1961; Г. А. Михайлова, 1961). Изучая особенности течения корковых процессов и вегетативных сдвигов у больных с кровотечениями, М. Д. Моисеенко (1955) выявила нарушение корковой замыкательной деятельности с инертностью тормозного процесса, выражающейся в затруднении восстановления угашенных связей.

Наблюдающиеся при дисфункциональных маточных кровотечениях нарушения сосудистых реакций также связывают с расстройством равновесия между возбуждающими и тормозными процессами в высших отделах центральной нервной системы с преимущественным преобладанием тормозных процессов.

Данные гормональных исследований при ановуляторных кровотечениях разнообразны, так же как и сведения о том, что чаще в основе ановуляции лежит персистенция или атрезия фолликулов. Многие исследователи (Е. К. Калантарова, Г. В. Ордынец, 1949; В. В. Слоницкий, 1961; И. И. Богоров, 1966; Brown e. a., 1959) находят гиперэстрогению, считая, что преобладает персистенция фолликулов. Однако В. А. Покровскому (1961), А. Ф. Добротиной и Л. П. Загрядской (1965), Ryglewicz, Sass (1956), атрезия фолликулов встречалась чаще, причем это подтверждалось и гистологическими исследованиями яичников при дисфункциональных маточных кровотечениях.

Определяют различное количество эстрогенов в моче. Brown с соавторами (1959) обнаруживали суммарные эстрогены в суточной моче в пределах 25—40 мкг/сут. Logaine и Bell (1968) — 20,1 ± 0,77 мкг/сут (суммарная экскреция эстрогенов при нормальном

менструальном цикле, по данным этих авторов, составила $14,6 \pm 2$ мкг/сут). По А. С. Аранович и М. А. Мануиловой (1969), суммарные эстрогены составили $21 \pm 0,77$ мкг/сут.

Изучение эстрогенов по фракциям свидетельствует о преобладании некоторых фракций, в частности эстрадиола (нередко его бывает 1 : 1 вместо 2 : 1) (А. Ф. Добротина, 1966; Brown e. a., 1958). Преимущественное преобладание активных фракций связывают с нарушением метаболизма эстрогенных гормонов на этапах превращения активных фракций в неактивные. Этот метаболизм при нормальной функции яичников регулируется прогестероном, секреция которого при дисфункциональных маточных кровотечениях отсутствует.

Некоторые авторы (Е. И. Кватер, 1967; Rilleу, 1959) считают, что гормональные исследования при ановуляторных кровотечениях не отражают клиника заболевания, так как уровень эстрогенов резко варьирует от высокого до низкого. А. Ф. Добротина (1966) установила пять типов выделения эстрогенов у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями, отражающие многообразие характера нарушения функции яичников: низкий тип постоянной экскреции эстрогенов (с выделением общих эстрогенов не более 25 мкг/сут), высокий тип постоянной экскреции эстрогенов (более 25 мкг/сут), восходящий тип экскреции эстрогенов с широким максимумом в выделении эстрогенов и колеблющийся тип экскреции эстрогенов.

Таким образом, уровень экскреции эстрогенов при дисфункциональных маточных кровотечениях различен, но всегда несомненно длительная непрерывная экскреция их без прогестерона. Выделение прегнандиола всегда ниже 2 мг/сут, чаще менее 1 мг/сут (А. Ф. Добротина, 1966; М. В. Свечникова, 1966). При исследовании секреции гормонов коры надпочечников отмечается снижение андрогенной функции при дисфункциональных маточных кровотечениях в основном за счет андростерона и этиохололона (А. С. Лесакова, 1960; А. Ф. Макаренко и др., 1967; И. А. Мануилова и др., 1969).

Тесты функциональной диагностики яичников (базальная температура, кольпоцитологические исследования, феномен «зрачка», натяжение шеечной слизи и гистологическое исследование соскоба эндометрия) также указывают на длительную и нередко значительную эстрогенную насыщенность организма. Базальная температура всегда монофазна. При цитологии вагинальных мазков при персистенции фолликула обнаруживается значительное преобладание ороговевающих клеток (КПИ 70—80%). При атрезии фолликулов характерна монотонная кольпоцитограмма с небольшими колебаниями КПИ от 20 до 30%. При ювенильных кровотечениях цитология вагинального мазка иногда характеризуется более низким содержанием ороговевающих клеток, что отражает сниженную эстрогенную функцию яичников (П. Я. Лельчук, 1955). Феномен «зрачка» в течение длительного времени, как правило,

на протяжении всего периода задержки остается положительным, причем при персистенции фолликулов он резко выражен (+ + +, + + + +), в то время как при атретических фолликулах редко бывает больше двух плюсов (+ +), но сохраняется в течение длительного времени. Длина натяжения шеечной слизи при персистенции фолликулов бывает в пределах 7—8 см, при атрезии 3—4 см. Перед кровотечением характерно снижение КПИ, уменьшение симптома «зрачка» и натяжения шеечной слизи.

Таким образом, такие тесты функциональной диагностики, как симптом «зрачка», кольпоцитограмма, длина натяжения шеечной слизи находятся в прямой зависимости от степени насыщения организма эстрогенами. Эти данные согласуются с данными Logaine и Bell (1968), которые при длительном исследовании эстрогенов (в течение 2—3 мес) при дисфункциональных маточных кровотечениях показали, что кровянистые выделения появляются на фоне относительно низкой экскреции эстрогенов, а прекращение кровянистых выделений сопровождается повышением их уровня.

Гистологическое исследование слизистой оболочки тела матки при ановуляторных кровотечениях обычно указывает на продолжительное воздействие значительного количества эстрогенов, вызывающее гиперпластические процессы в эндометрии. Различные виды гиперплазий эндометрия встречаются в 42—66 % случаев, по данным В. А. Покровского (1936, 1961), С. Е. Поллак (1963), Melik с соавторами (1969), Magat (1966), Uher (1966). У большинства больных при дисфункциональных ановуляторных кровотечениях обнаруживают железисто-кистозную гиперплазию эндометрия (от 59,2 до 66 %, В. А. Покровский, 1936; М. Д. Моисеенко, 1960; Hoffmann, 1959).

Частота железисто-кистозной гиперплазии в зависимости от возраста распределяется по-разному: по данным Hoffmann (1959), в период полового созревания в 5 %, от 20 до 37 лет—в 4 %, от 37 до 43 лет — в 30 %, от 43 до 50 лет — в 60 % случаев с максимумом в 45 лет. По данным Tietze (1934, 1952), чаще всего железисто-кистозная гиперплазия встречается у женщин в возрасте 45—50 лет, а Schröder (1954) считает, что частота железисто-кистозной гиперплазии начинает возрастать с 38 лет и достигает максимума в 44 года. Ткань эндометрия при ановуляторных кровотечениях характеризуется исключительным разнообразием (Е. Н. Петрова, 1964; О. И. Топчиева, 1967; Alimone, 1965): ранняя и поздняя пролиферация, полипоз, атипическая гиперплазия, атрофическая слизистая оболочка. Атрофический эндометрий встречается чаще при климактерических кровотечениях и в менопаузе. Agnax и Foix (1953) при анализе 2613 соскобов слизистой оболочки тела матки при кровотечении в климактерическом периоде и менопаузе в 61 соскобе обнаружили атрофические изменения.

Обнаружение атрофического эндометрия в зрелом возрасте Rilleу (1959) считает парадоксальным и связывает подобные на-

ходки со временем взятия соскоба. При этом он делает вывод, что атрофический эндометрий является конечным продуктом распада гиперплазированного эндометрия. Подтверждение подобной точки зрения автор видит в эксперименте на обезьянах, когда непрерывное воздействие эстрогенов на матку вызывает вначале гиперплазию слизистой оболочки, а затем выраженные регрессивные процессы в эндометрии. Клинические наблюдения показывают, что длительность и интенсивность кровотечения далеко не всегда зависят от строения эндометрия. При простой форме гиперплазии может быть обильное кровотечение, а при резко выраженной железисто-кистозной гиперплазии бывают умеренные кровянистые выделения (Ф. А. Сыроватко, 1957; Л. Н. Новикова, 1962; А. И. Серебров, 1967).

При ановуляторных кровотечениях, имеющих рецидивирующий характер и сопровождающихся большими кровопотерями, следует помнить о возможности вторичного нарушения свертывающей и антисвертывающей систем крови. Хотя в литературе нет единого мнения об изменениях свертывающей системы крови при дисфункциональных кровотечениях, наши наблюдения за последние годы и исследования ряда авторов свидетельствуют об уменьшении числа тромбоцитов, повышении фибринолитической активности, повышении гепарина и снижении протромбинового индекса (П. Я. Лельчук, 1955; А. А. Лебедев, 1960, 1961; Е. В. Кравкова, 1966; Г. М. Лещинюк, 1967). Чаще всего вторичное нарушение свертывающей системы крови наблюдается при ювенильных кровотечениях, реже — в зрелом возрасте и в климактерическом периоде. По данным Л. Д. Заяц с соавторами (1964), из 329 девочек с ановуляторными кровотечениями у 20% наряду с нарушением функции яичников были отмечены изменения свертывающей системы крови, выразившиеся в нарушении тромбопластинообразования, ретракции кровяного сгустка и активности серотонина крови. Эти нарушения у ряда больных усугубляются накоплением в крови гепариноподобных веществ. Нарушения свертывающей системы крови являются вторичными и при нормализации менструальной функции полностью восстанавливаются и свертывающая система крови.

Д и а г н о з ановуляторного кровотечения, зависящего от длительно существующего фолликула, ставится на основании характерных задержек менструации, сменяющихся безболезненными кровотечениями различной интенсивности. Для выявления типа изменений в фолликулах (персистенция или атрезия) используют тесты функциональной диагностики. Монофазная базальная температура в сочетании с выраженным симптомом «зрачка» (+++ или ++++), высоким КПИ и значительным натяжением шеечной слизи на протяжении всего периода аменореи характерны для персистенции фолликула. При кровотечениях, связанных с атретическими фолликулами, монофазная базальная температура сопровождается нерезко выраженным, но длительно существующим симп-

томом «зрачка» (+ или ++) в сочетании с менее высоким КПИ и натяжением слизи в $1\frac{1}{2}$ раза меньше, чем при персистенции фолликула. Окончательный диагноз ставится при гистологическом исследовании соскоба эндометрия, который можно делать в любое время, но лучше в первые дни кровотечения. Как показали исследования Л. Г. Вишневской (1963), прекращение кровотечения происходит при не вполне отторгшейся слизистой оболочке, в результате чего и после его остановки можно получить при выскабливании оставшуюся часть гиперплазированной слизистой оболочки тела матки.

При дисфункциональных маточных кровотечениях соскоб, как правило, бывает обильный, так как чаще всего обнаруживается железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, которая характеризуется резким его утолщением за счет разрастания функционального слоя без дифференцировки его на компактный и спонгиозный (В. А. Покровский, 1957; Л. Г. Вишневская, 1961; Е. Н. Петрова, 1964; Hoffmann, 1959; Riley, 1959; Jeffcoate, 1962). Иногда на поверхности гиперплазированного эндометрия образуются различной величины выступы, имеющие вид полипов, сидящих на широком основании. Нередко полипозные выросты наблюдаются и в просвете маточных желез (полипозная форма гиперплазии эндометрия). Количество желез увеличено, форма и величина их просветов разнообразны (рис. 56). Полости желез местами кистозно расширены вследствие перехватов, образующихся за счет гиперплазии и уплотнения стромы, что придает гиперплазированной слизистой оболочке типичный вид «швейцарского сыра» на разрезе (Е. Н. Петрова, 1964). Секреция желез отсутствует, просвет их пуст или содержит гомогенную субстанцию с примесью обрывков слущенных клеток. Железистый эпителий находится в состоянии оживленной пролиферации, вследствие чего может располагаться многорядно. Строма слизистой оболочки густая, местами отечная, состоит из округлых клеток. Между клетками беспорядочно расположена густая сеть аргирофильных волокон. Коллагеновые волокна отсутствуют. Количество сосудов увеличивается. Наблюдающееся при гиперэстрогении полнокровие эндометрия выражено ближе к поверхности. Нарушение кровообращения выражается в престазе и стазе, дистрофических изменениях (отек, жировая инфильтрация), иногда в возникновении обширных участков геморрагического пропитывания ткани и очагов некроза эндометрия с тромбозом сосудов. По данным Е. Н. Петровой (1964), железисто-кистозной гиперплазии изредка сопутствует эндометрит. Кроме описанной типичной железисто-кистозной гиперплазии, может наблюдаться гиперплазия эндометрия без кистозного изменения маточных желез. Железы остаются трубчатыми, но общий характер изменения эндометрия, его стромы и эпителия желез сближает две эти формы. В. А. Покровский (1936) наблюдал гиперплазию эндометрия с преимущественным разрастанием стромы.

При дисфункциональных маточных кровотечениях может наблюдаться ранняя или поздняя пролиферация эндометрия и атрофический эндометрий, причем последний характеризуется двумя типами — с явлениями общей и кистозной атрофии.

Иногда при гистологическом исследовании при типичной железисто-кистозной гиперплазии в железах, расположенных вблизи сосудов, возникает секреторная реакция, что объясняется лютеинизацией гранулезных клеток, образующих небольшое количество прогестерона в растущем и зреющем фолликуле (Hoffmann, 1959).

Особое место среди изменений эндометрия при дисфункциональных маточных кровотечениях занимают атипические гиперплазии. Campbell и Barter (1961) различают три степени ее, отражающие различные стадии перехода гиперплазии в аденокарциному: 1) слабо выражено увеличение числа железистых структур, увеличение размера ядра с тенденцией к округлению, несимметричность размера желез, уменьшение стромы, эозинофилия цитоплазмы и образование в ней вакуолей; 2) некоторые из перечисленных признаков выражены более резко; 3) все критерии диагностики атипической гиперплазии резко выражены.

Многие авторы (Е. О. Нудольская, 1947; А. И. Серебров, 1957; В. П. Маркина, 1966; Samuel, 1962; Armenia, 1967) расценивают атипические гиперплазии как предраковые заболевания, причем большинство из них к предраковым процессам относят длительно текущие рецидивирующие, не поддающиеся лечению гиперплазии, и отводят первое место атипическим гиперплазиям.

Wentz (1966) на основании своих исследований пришел к выводу, что перерождение в рак наступает при железисто-кистозной гиперплазии через 3—8 лет, при аденоматозной — через 2—4 года, при атипической — через 1—4 года. Б. И. Табачник (1967) на основании исследования 4863 гиперплазий эндометрия показал, что при железисто-кистозной гиперплазии рак развивается в соотношении 2,5 : 1000, а при атипической гиперплазии 47 : 1000. На основании экспериментальных данных Л. М. Шабад (1964, 1967) сделал вывод, что рак тела матки не возникает из здорового эндометрия, а проходит в своем развитии ряд фаз, одной из которых является гиперплазия эндометрия. Tkuskett (1964) предлагает следующую схему развития эндометриальной карциномы:



Гистологическая диагностика по соскобам эндометрия нередко представляет большие трудности, обусловленные многообразием гистологических структур, что связано, прежде всего с метаболизмом стероидных гормонов яичника и различной чувствительностью эндометрия к эстрогенам (Е. Н. Петрова, 1964; Н. В. Свечникова, 1966; Marondis e. a., 1957). Как установил Urgell (1957), рецептивность эндометрия к гормонам яичника может быть различной в разных отделах матки в зависимости от состояния симпатической нервной системы. Этим, в частности, автор объясняет развитие очаговой гиперплазии. Kruschwitz (1967) описал 2 случая аденокарциномы в области трубных углов на фоне почти полного отсутствия слизистой оболочки.

Сложность гистологической диагностики обуславливает различную трактовку изменения эндометрия, когда одну и ту же гистологическую картину одни расценивают как рак, другие как предрак, а третьи считают их реактивными. Особенно много противоречий имеется в трактовке атипической гиперплазии. Так, Behrens (1956) рассматривает атипическую гиперплазию как доброкачественное состояние, А. И. Серебров (1967) и Wentz (1966) — как предрак, а Б. И. Табачник (1967), Gusberg и Kaplan (1963) — как *carcinoma in situ*.

В связи с трудностью начальных признаков малигнизации за последние годы, кроме гистологического исследования, используют гистохимические методы, люминесцентную микроскопию и изучение митотического режима тканей эндометрия.

Изучение нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и полисахаридов показало, что железисто-кистозная гиперплазия эндометрия характеризуется низким содержанием ДНК при высоком уровне РНК в железах и строме (Г. П. Коренева, 1962; И. Т. Патрикийн, 1967). Содержание гликогена и мукополисахаридов при этом также понижено.

Люминесцентная микроскопия основана на различном свечении химических соединений в цитоплазме и ядре в ультрафиолетовом свете после окрашивания акридином. По данным Б. И. Железнова (1968), при железисто-кистозной гиперплазии цитоплазма и ядрышки флуоресцируют преимущественно зеленоватым и зеленовато-коричневым цветом, при атипической гиперплазии и аденоматозных полипах отмечаются свечение от зеленого к коричнево-оранжевому и бледно-оранжевому, в то время как для железистого рака характерно ярко-красное и красно-оранжевое свечение.

Большое значение для раннего выявления рака имеет изучение митотического режима ткани, что заключается в повышении митотической активности, увеличении делящихся клеток на стадии метафазы и возрастании количества и форм патологических митозов. Имеются литературные данные о стимулирующем влиянии стероидных половых гормонов на митотический режим тканей (А. И. Алов, 1957, 1964, 1966; О. И. Епифанова, 1961, 1965).

В настоящее время накоплен значительный материал, позволяющий считать, что процесс канцерогенеза уже на ранних стадиях сопровождается значительным изменением митотического режима при раке шейки матки, предрака и рака гортани (И. А. Казанцева, 1966, 1967; Scapelli, von Naam, 1957, и др.).

Н. П. Крутьковская (1969), изучая митотический режим тканей эндометрия при гиперпластических процессах, обусловленных железисто-кистозной гиперплазией, атипической гиперплазией, аденоматозными полипами и железистым раком эндометрия, показала, что митотическая активность одинаково высока при всех гиперпластических процессах эндометрия, поэтому не может характеризовать тяжесть патологического процесса. При сопоставлении митотического режима при разных видах гиперплазии было выявлено, что при атипической гиперплазии по сравнению с простой происходит более значительное увеличение относительного числа метафаз и количества патологических митозов. Для атипической гиперплазии характерно также нарушение нормального течения митоза. Наибольшие изменения митотического режима наблюдались при раке эндометрия с резким возрастанием числа патологических митозов и грубым нарушением нормального течения митоза (рассеивание хромосом в метакинезе, моноцентрический митоз и полая метафаза), которые при других гиперпластических процессах встречались в единичных случаях.

Высокий процент патологических митозов позволяет относить любую гиперплазию эндометрия к «угрожаемым» в отношении малигнизации. На основании проведенного исследования Н. П. Крутьковская пришла к выводу, что прогрессирование гиперпластического процесса можно рассматривать как одно из доказательств того, что некоторые виды гиперплазии эндометрия — это различные этапы единого патологического процесса, конечной стадией которого является рак.

Таким образом, гистологическое исследование соскоба с применением современных дополнительных методов диагностики является обязательным при дисфункциональных маточных кровотечениях в период половой зрелости и в климактерическом периоде, а при длительных, рецидивирующих, не поддающихся лечению ювенильных кровотечениях, выскабливание следует производить и в период полового созревания с диагностической целью.

Овуляторные маточные кровотечения

Овуляторные маточные кровотечения изучены недостаточно и до сих пор многие вопросы их патогенеза и клиники остаются неясными. Менструальный цикл сохранен, но ускорен. При этой патологии, которая чаще встречается после инфекций, абортов и родов, в период становления менструальной функции происходит укорочение менструального цикла до 14 — 21-го дня (К. Н. Жмакин, 1966; Timonen e. a., 1962), что обусловлено укорочением

чением фолликулярной фазы (до 7—8 дней) при сохранении лютеиновой и зависит, по мнению Jeffcoate (1962), от гонадотропной дисфункции, приводящей к неправильной стимуляции яичников.

К л и н и к а. Клиническая картина характеризуется укороченным, но сохраненным циклом, нередко в сочетании с гиперполименореей, особенно в период становления менструальной функции. Соматическое и половое развитие без особенностей.

Д и а г н о з. Тесты функциональной диагностики одинаковы с таковыми при нормальном менструальном цикле, но динамика их ускорена соответственно фазам менструального цикла. Базальная температура повышается раньше 10—12-го дня менструального цикла. При гистологическом исследовании соскоба, который следует делать во второй фазе менструального цикла за 2—3 дня до предполагаемого срока менструации, обнаруживают полноценную фазу секреции.

Ускорение лютеиновой фазы (гиполутеинизм). При этой довольно часто встречающейся патологии продолжительность менструального цикла по времени сохранена, фолликулиновая фаза полноценна, но лютеиновая фаза недостаточна, вследствие чего до и после менструаций наступают более или менее продолжительные и обильные кровянистые выделения, нередко по типу гиперполименореи (Grabeg, 1961; Jeffcoate, 1962; Rilley, 1959).

Недостаточность лютеиновой фазы связывают с коротким и неполноценным развитием желтого тела, возникающим вследствие нарушения лютеинизирующей и лютеотропной функции гипофиза, а также с хроническим воспалением гениталий в связи с чрезмерным разрастанием соединительной рубцовой ткани. Следствием этого является преждевременная гибель желтого тела или недостаточное выделение прогестерона, имеющего большое значение в использовании эстрогенов и правильном отторжении эндометрия. Не исключена возможность и недостаточной реактивности самого эндометрия на гормон полноценного желтого тела яичника (Е. Н. Петрова, 1964).

К л и н и к а. Клинически укорочение лютеиновой фазы выражается в появлении кровянистых выделений до и после менструации, причем интенсивность и продолжительность выделений бывают различны — от скудных в течение нескольких дней, до обильных и длительных (гиперполименорея). Недостаточность желтого тела сопровождается бесплодием.

Д и а г н о з укорочения лютеиновой фазы можно установить по данным определения базальной температуры и гистологического исследования соскоба. Базальная температура бывает повышена не 12—14 дней, как при нормальном менструальном цикле, а в течение 6—7 и даже 3—4 дней. При гистологическом исследовании соскоба, который следует производить на 3-й неделе 3-недельного и на 4-й неделе 4-недельного менструального цикла (ближе к предполагаемому сроку менструации за 3—5 дней), обнаруживается типичная гистологическая картина, полно описанная

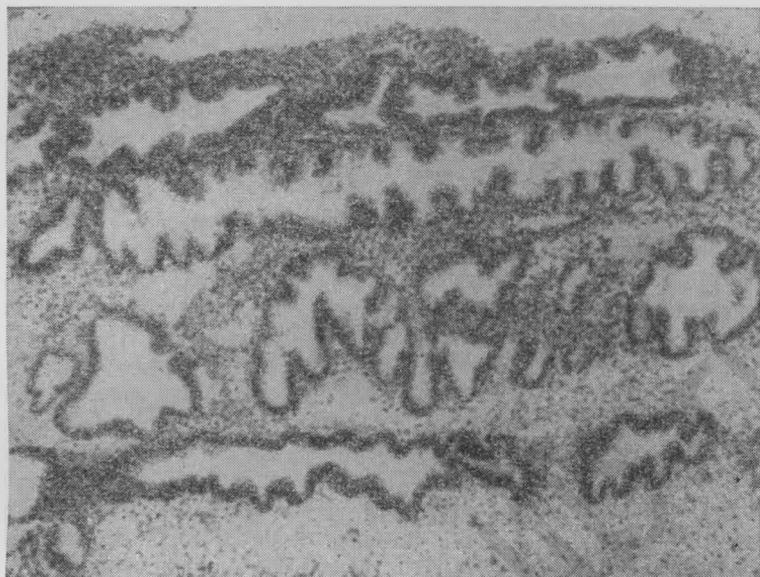


Рис 57. Эндометрий при неполноценной стадии секреции (по Е. Н. Петровой, 1964).

Е. Н. Петровой (1964). Секреторная фаза неполноценна: превращение эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную задерживается и происходит неодновременно. Часть желез эндометрия находится в секреторной, другая часть — в пролиферативной фазе (рис. 57). Железы могут оставаться слабо извитыми, с узкими и неравномерными просветами. Окраска на гликоген положительная, но выражена меньше по сравнению с нормой. Неполноценная реакция стромы характеризуется слабым развитием компактного слоя и недостаточно выраженным превращением клеток стромы в децидуоподобные клетки. Важным диагностическим признаком гипопютеинизма является отсутствие функционального разделения эндометрия на компактный и спонгиозный слои. Иногда реакция стромы, характерная для фазы секреции, полностью отсутствует. Гиперемия и серозное пропитывание ткани выражены слабо, менструальный распад слизистой оболочки происходит замедленно.

Teter и Zaleski (1954) различают три типа гистологической картины эндометрия при гипопютеинизме. Первый тип — большая часть (от 60 до 80%) желез эндометрия находятся в секреторной фазе. Остальные железы находятся в состоянии пролиферации. Второй тип — гистологическая картина имеет вид «смешанного эндометрия», когда одни железы находятся в состоянии с выраженными секреторными изменениями, другие — с пролиферативными изменениями. Третий тип — лишь в одиночных маточных желе-

зах можно обнаружить слабо выраженные секреторные изменения.

Удлинение лютеиновой фазы (гиперлютеинизм). В литературе эта патология описана под названием ультраменструальной гиперплазии эндометрия, персистенции желтого тела, неправильно-отторжения эндометрия (Е. Н. Петрова, 1964; Rilley, 1959; Jeffcoate, 1962).

При этой очень редкой форме патологии менструальный цикл по времени сохранен или несколько удлинен, а фолликулярная фаза нормальная, в то время как лютеиновая фаза удлинена в связи с тем, что желтое тело не подвергается обратному развитию. Патогенез персистенции желтого тела не выяснен. Предполагают нарушение функции гипофиза с длительным выделением ЛГ и особенно ЛТГ, что связано с персистенцией желтого тела. Длительное воздействие прогестерона на матку приводит к снижению ее тонуса, к разрастанию секреторного эндометрия и отсутствию нормального его отторжения (нет предменструального спада гормонов). Неправильное отторжение эндометрия усугубляется наблюдающимся обычным соединением секреторного эндометрия с базальным слоем. Возможность персистирования желтого тела подтверждается длительным выделением прегнандиола в больших количествах в первые несколько дней менструации. Неполный регресс желтого тела подтверждается и гистологическим исследованием яичников (Brewer, Yones, 1948).

К л и н и к а. Клинически персистенция желтого тела проявляется длительными, до 8—14 дней и больше, иногда очень обильными, наступающими в срок или несколько позже срока менструациями. Иногда задержка бывает более выраженной. Персистирующее желтое тело может вследствие этого быть источником диагностических ошибок, так как в связи с увеличением и размягчением матки в результате воздействия прогестерона можно принять данную патологию за маточную беременность. В тяжелых случаях кровянистые выделения, более характерные для персистенции желтого тела, то увеличиваясь, то уменьшаясь, продолжаются до следующих менструаций.

Д и а г н о з. Персистенцию желтого тела можно заподозрить, если при затянувшемся менструальном кровотечении снижения базальной температуры не происходит в течение 5—8 дней после начала менструации. Диагноз подтверждается при гистологическом исследовании соскоба и определении прегнандиола в суточной моче. Соскоб следует делать не ранее, чем на 5—8-й день менструального кровотечения (Rilley, 1959; Jeffcoate, 1962; Teter, 1968). Если день выскабливания матки выбран правильно, то при исследовании соскоба обнаруживают характерную гистологическую картину: одни участки секреторно преобразованы, структурно ничем не отличаются от прегравидарной слизистой оболочки, другие же находятся в стадии очень ранней регенерации. Строма сморщена. Регенерация слизистой оболочки запаздывает вследст-

вие действия прогестерона как антиэстрогена. В результате этого кровотечение затягивается. Исследование прегнандиола в первые дни менструального кровотечения (5—8 дней) также свидетельствует об отсутствии регресса желтого тела (одновременно с прегнандиолом следует определять и 17-кетостероиды, чтобы не пропустить возможности увеличения экскреции прегнандиола за счет надпочечника).

Дифференциальный диагноз

Определение понятия «дисфункциональные маточные кровотечения» требует исключения заболеваний, одним из симптомов которых может быть маточное кровотечение. Поэтому при дифференциальном диагнозе необходимо исключить заболевания крови, печени, нарушение функции щитовидной железы и коры надпочечников. Кроме того, маточные кровотечения могут быть проявлением многих заболеваний половой системы женщины органического происхождения.

При заболеваниях крови маточные кровотечения могут наблюдаться при геморрагических диатезах, которые встречаются в трех формах: 1) первичные нарушения свертывающей системы крови, 2) тромбоцитемия, тромбастения с нарушением сосудистой стенки, гемофилии и 3) поражение сосудистых стенок без заметного нарушения свертывающей системы крови (И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев, 1970).

Первичные нарушения свертывающей системы крови, встречающиеся довольно редко, могут быть как врожденными, так и приобретенными при эндогенных К-авитаминозах, которые иногда возникают при нарушении всасывания в кишечнике, поражении печени. Нарушение свертывающей системы крови проявляется недостатком некоторых ее компонентов — фибриногена, проконвертина, протромбина, тромботропина и др.

При тромбоцитопениях, разновидностью которых является болезнь Верльгофа, наблюдаются количественные и качественные изменения тромбоцитов. Чаще тромбоцитов мало и в функциональном отношении они неполноценны. Иногда число тромбоцитов остается в пределах нормы, но вследствие их резко выраженной функциональной недостаточности (тромбастения) развивается типичная картина заболевания с удлинением времени кровотечения, с образованием кровоизлияний и кровотечений. При гемофилии С (часто наследственной), встречающейся у женщин вследствие недостатка фактора X, свертывание крови резко замедляется. В случаях поражения сосудистых стенок без нарушения свертывающей системы крови, встречающегося при токсико-аллергических изменениях капилляров, наследственной псевдогемофилии (чаще у женщин) время кровотечения удлинено, свертываемость крови нормальна, ретракция кровяного сгустка и число тромбоцитов находятся в пределах нормы.

Для выявления заболевания крови, кроме анамнеза (носовые и десневые кровотечения и образование небольших синяков, наблюдающееся, как правило, с детства, а также заболевания крови у членов семьи), имеет значение характер нарушения менструальной функции.

При заболеваниях крови отмечаются чаще меноррагии, реже — метроррагии, в основном в юношеском возрасте, с началом менструальной функции, причем изменения функции яичников не выявляются (Б. И. Литван, 1938; С. И. Рабинович, 1954; Т. Н. Стронгина, 1960). Для исключения заболевания крови следует, кроме времени кровотечения и числа тромбоцитов, определять протромбин, тромботропин, антигеморрагический глобулин, АС-глобулин, проконвертин, фактор X, фибриноген, тромбокиназу. Определяют скорость свертывания крови при рекальцификации и изучают наличие в крови антикоагулянтов, в первую очередь гепарина.

В юношеском и зрелом возрасте иногда при типичных функциональных маточных кровотечениях наблюдаются изменения свертывающей системы крови вторичного происхождения, что бывает чаще, чем первичные нарушения. Характерное начало (период аменореи, сменяющийся кровотечением), отсутствие в анамнезе носовых и десневых кровотечений, образования синяков при выявлении по тестам функциональной диагностики, изменения функции яичников по типу персистирующих или атретических фолликулов помогает диагнозу. Кроме того, рациональная гормонотерапия не только нормализует функцию яичников, но и полностью восстанавливает нарушение свертывающей системы крови. При заболеваниях крови, наоборот, при лечении основного заболевания нормализуется менструальная функция.

При выраженном нарушении функции печени вторично могут возникать изменения менструальной функции, так как печень обладает способностью не только инактивировать эстрогены за счет гидроскилирования, но и активировать эстрогены путем образования эстропротеинового комплекса — соединения эстрогена с белком. Большая часть эстрогенов крови прочно связана с белками плазмы, главным образом с глобулином и лишь $\frac{1}{3}$ эстрогенов крови находится в несвязанном состоянии (Roberts, Szego, 1947).

Нарушение функции печени может быть связано с гиповитаминозом А и С, так как при этом снижается способность печени инактивировать эстрогены (Vasington, 1958; Stegmann, 1960). При заболевании печени переход эстрогена в эстриол уменьшается и связанные формы эстрогенов не образуются. При различных поражениях печени метаболизм стероидных гормонов может нарушаться с вторичным возникновением изменения менструальной функции по типу мено- и метроррагий. Для выявления нарушения функции печени при маточных кровотечениях, кроме анамнеза (перенесенные в прошлом заболевания печени, в основном хронические, с тяжелым течением болезни), имеет значение выяснение функцио-

нального состояния печени. С этой целью рекомендуют проводить исследования крови на белки, остаточный азот, билирубин, холестерин, креатинин, сулемовую и формоловую пробы. Учитывая, что при нарушении функции печени наблюдается повышенное разрушение протромбина, целесообразно определять и компоненты свертывающей системы крови, так как при заболеваниях печени маточные кровотечения могут быть и следствием нарушения свертывания крови.

При заболеваниях щитовидной железы и коры надпочечников могут возникать нарушения менструальной функции по типу мено- и метроррагий. Если экстрагенитальные заболевания исключены, дифференциальный диагноз должен проводиться между заболеваниями половой системы органического происхождения и дисфункциональными маточными кровотечениями. Прежде всего следует убедиться в том, что это маточное кровотечение, так как иногда больная может обратиться к врачу с жалобами на кровотечение из влагалища, а при осмотре и обследовании выясняется, что кровотечение обусловлено заболеванием мочевых путей (папилломы и карциномы мочевого пузыря, полипы уретры), заболеванием прямой кишки (трещина ануса, геморрой, доброкачественные и злокачественные опухоли прямой кишки). Кровянистые выделения возникают при наличии инородных тел во влагалище, вагинитах и травмах влагалища.

Маточные кровотечения в зависимости от возраста могут быть симптомом различных заболеваний.

В юношеском возрасте дисфункциональные маточные кровотечения приходится дифференцировать с: 1) туберкулезом гениталий, 2) гранулезно-клеточной опухолью яичников и дисгерминомой, 3) раком тела и шейки матки.

В детородном возрасте их чаще всего дифференцируют: 1) с беременностью (начинающийся аборт, аборт в ходу и неполный, missed abortion, внематочная беременность), плацентарным полипом, пузырным заносом и хорионэпителиомой, 2) с острыми и подострыми воспалительными заболеваниями яичников и матки, 3) с миомами, особенно субмукозной, 4) с эндометриозом (чаще внутренним), 5) с раком шейки и иногда тела матки, особенно при наличии склерокистозных яичников, 6) с полипами и эрозиями шейки матки.

В климактерическом периоде в первую очередь дифференциальный диагноз проводят с: 1) раком тела и шейки матки, 2) гранулезно-клеточной опухолью яичника или текомой, 3) раком яичников с метастазами в матку, 4) миомой матки и эндометриозом, 5) эрозией и полипом шейки матки, 6) очень редко с обострением воспаления придатков и тела матки.

При кровотечениях в менопаузе прежде всего следует исключить рак тела матки, который в этом периоде при наличии кровянистых выделений встречается в 27,5—28,8% (Brewer, Miller, 1954). Реже кровянистые выделения обусловлены раком шей-

ки матки, гранулезно-клеточной опухоли или текомой, старческим кольпитом.

Не следует забывать, что в менопаузе частой причиной кровянистых выделений из матки различной интенсивности могут быть экзогенно вводимые эстрогены по разным поводам врачами различных специальностей, в том числе и гинекологами. Независимо от пути введения (внутримышечно, per os, в виде мази) у чувствительных к эстрогенам женщин введение в день 0,5 мг стилибэстрола в 8,8% случаев и 1 мг в 36% случаев вызывает в менопаузе появление кровянистых выделений (Biskend, 1956).

Лечение дисфункциональных маточных кровотечений

Проводя лечение дисфункциональных маточных кровотечений, следует исходить из этиологии и патогенеза заболевания при соблюдении принципа, согласно которому менструации являются функцией целостного организма. Лечение должно быть строго индивидуальным и зависеть не только от этиологии и патогенеза, но и от возраста больной, давности заболевания, степени анемизации, интенсивности и длительности кровотечения, а также от сопутствующих заболеваний.

Борьба с дисфункциональными маточными кровотечениями состоит из проведения общего лечения, применения сокращающих матку средств, гормонотерапии и хирургического вмешательства.

Общее лечение, с которого всегда надо начинать терапию, направлено на снятие у больной отрицательных эмоций, физического и умственного переутомления, инфекций и интоксикаций, что препятствует восстановлению нормальной деятельности системы кора головного мозга — гипоталамус — гипофиз. С этой целью создание физического и психического покоя, рациональное лечение инфекций и интоксикаций, правильный режим труда и отдыха с полноценным питанием необходимы в комплексе терапевтических мероприятий при дисфункциональных маточных кровотечениях. Особое значение это приобретает в период полового созревания, когда любые неблагоприятные ситуации могут вызывать нарушение менструальной функции. Учитывая частый центральный генез маточных кровотечений, применяют комплекс мероприятий, направленных на уравнивание центральной нервной системы (проводят психотерапию, назначают препараты брома с кофеином, диатермию межполушарного мозга, ионофорез с бромом и кальцием в виде воротника по Щербану, транквилизаторы), достигая при этом нормализации менструаций в 68% случаев (Е. И. Кватер, 1967). К общему лечению относится и борьба с малокровием (назначают переливания крови, антианемические препараты, широко применяют витамины).

При значительных кровопотерях, особенно характерных для ювенильных кровотечений, применяют переливание крови и ее плаз-

мы. Следует учитывать, что потеря 100 мл крови выводит из организма количество железа, в 20 раз превышающее его суточный баланс в норме, необходимого в свою очередь для баланса гемоглобина (И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев, 1970). Поэтому как при острых, так и при хронических анемиях рекомендуются препараты молочно-кислого и закисного железа, гемостимулин. Пероральное введение железа иногда вызывает диспепсические явления, снижающие усвоение его. Поэтому желательно внутримышечное или внутривенное введение таких препаратов, как ферковен и феррум-лэк, камполон, антианемин.

Из витаминов с успехом применяют витамины К и В₈, участвующие в регуляции белкового обмена и синтеза гемоглобина (Р. Л. Шуб, 1957). Рибофлавин и тиаминхлорид улучшают обмен эстрогенов в печени [большие дозы витамина С в сочетании с витамином Р способствуют уплотнению капилляров эндометрия (В. В. Слонницкий, 1961; А. Ф. Добротина, Л. П. Загрядская, 1965)]. Витамин Е улучшает функцию гипоталамо-гипофизарной области. Для стимуляции кровотока показано сочетание витамина В₁₂ (по 100—200 мкг через день в течение 2—4 нед) с фолиевой кислотой (по 0,01—0,02 г 2—3 раза в день).

В случае возникновения нарушения свертывающей системы крови, как правило, специального лечения не требуется, так как при нормализации менструальной функции восстанавливается и нарушение свертывающей системы крови.

При ювенильных кровотечениях, когда нарушения бывают чаще выражены и усугубляются и без того легко возникающую анемию у девочек, рекомендуется применение при повышении гепарина, протамин-сульфата по 3—5 мл 0,1 % раствора с 20—30 мл 40 % раствора глюкозы внутривенно (вводить очень медленно!). При повышении фибринолитической активности целесообразно назначать эпсилонамино-капроновую кислоту из расчета 1 г в день на каждые 10 кг массы больной или по 5—10 мл внутривенно в течение 2—3 дней. При ювенильных кровотечениях успешно применяют инсулин (П. Я. Лельчук, 1953; Ю. Д. Крупко-Большова, 1965; Н. В. Кобозева, 1970). Инсулин оказывает влияние на метаболизм яичниковых гормонов; он вызывает стимуляцию или угнетение созревания фолликулов (в зависимости от дозы) и, кроме того, улучшает усвоение углеводов, что при ослаблении девочек имеет также немаловажное значение. Инсулин вводят подкожно по 4—5 (до 8) единиц ежедневно один раз в день в течение 20—30 дней. Перед введением инсулина нужно давать сладкий чай (30—50 г сахара на стакан). При ювенильных кровотечениях, особенно в первые 6—12 мес периода становления менструальной функции, наиболее показанной считается общая терапия без применения половых гормонов. Нередко кровотечения бывают однократными (кратковременные аномалии нарушения менструальной функции). При рецидивах кровотечений необходимо проводить и гормонотерапию.

Применение симптоматического метода лечения, имеющего целью остановку кровотечения путем применения обычных кровоостанавливающих и сокращающих матку средств (10% раствор хлорида кальция внутривенно и рег ос , стиптицина по 0,05 г — 2—3 раза в день, инъекций питуитрина, маммофизина, прегнантола внутримышечно и др.), дает обычно небольшой эффект, а некоторые авторы (Graber, 1961) считают применение сокращающих средств при обильных кровотечениях скорее традиционным, чем эффективным.

Перечисленные выше мероприятия по борьбе с кровотечением одинаковы как при ановуляторных, так и при овуляторных дисфункциональных маточных кровотечениях, в то время как гормонотерапия и хирургическое лечение могут быть различными.

Гормонотерапия при ановуляторных кровотечениях, вызванных длительной функцией фолликулов (персистирующих и атретических) преследует две цели: 1) остановку кровотечения (гемостаз), 2) регуляцию функции яичников с восстановлением нормальных овуляторных циклов или прекращение менструальной функции. С целью гемостаза применяют эстрогены, прогестерон, сочетание эстрогенов и прогестерона, синтетические прогестины, андрогены.

Эстрогенный гемостаз. Одним из методов остановки кровотечения является интенсивное введение эстрогенов, вызывающих новую пролиферацию эндометрия, блокаду ФСГ, и, очевидно, регулирование соотношения между ФСГ и ЛГ.

Впервые этот метод предложил в 1940 г. Karnaky, который вначале назначал от 10 до 25 мг стильбэстрола через каждые 15 мин до остановки кровотечения, обычно останавливающегося через 4—6 ч после начала лечения. В настоящее время такие большие дозы не применяются. Сам автор назначает 0,2 мг этинил-эстрадиола через каждые 2 ч до остановки кровотечения, которое прекращается, по его данным, через 36—48 ч. Другие авторы применяют эстрогены в разных дозах: по 5 мг этинил-эстрадиола через 4 ч (Jeffcoate, 1962) или по 5—10 мг 1—3 раза в сутки (В. В. Слоницкий, 1961; Riley, 1959; Graber, 1961), воднорастворимые эстрогены внутривенно вводят в дозах до 20 мг через 6—12 ч, вводят эстрогены в 1 мл масла 10—25 мг в переднюю губу шейки матки. Г. В. Туревцева (1963) рекомендует введение 10 000 МЕ фолликулина или 0,1% синэстрола по 1 мл внутримышечно через каждые 1—2 ч; кровотечение обычно останавливается после 3—4 инъекций. Мы применяем 0,1% раствор синэстрола по 1 мл или фолликулин по 10 000 — 20 000 МЕ, или 0,1% раствор диэтилстильбэстрола по 1 мл внутримышечно через 2—4 ч (в зависимости от интенсивности кровотечения). Кровотечение обычно останавливается через 24—48 ч.

Какова бы ни была методика применения эстрогенов с гемостатической целью, следует помнить, что, вызвав гемостаз, после оста-

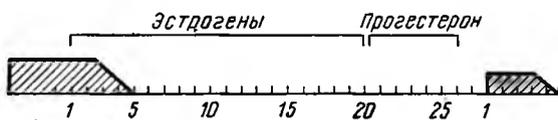


Рис. 58. Схема применения эстрогенов для гемостаза и регуляции менструальноподобной реакции.

новки кровотечения следует продолжать введение гормонов с тем, чтобы не наступило спада гормонов и снова не возникло кровотечение. Поэтому существует два вида последующей терапии после остановки кровотечения: продолжение введения эстрогенов или переход к терапии прогестероном. Выбор метода того или другого вида гормонотерапии обуславливается двумя причинами: степенью анемизации больной и подготовленностью слизистой оболочки тела матки эстрогенными гормонами. Если у больной отмечается резкая анемия, особенно при ювенильных кровотечениях, желательно сразу переходить на прогестеронотерапию, так как после прекращения введения прогестерона обязательно возникнет менструальноподобная реакция, причем иногда очень обильная. В общем у больной не будет кровотечения в течение 10—12 дней, что недостаточно для восстановления содержания гемоглобина при анемии. Кроме того, при длительно продолжающихся кровотечениях, связанных с атретическими фолликулами, особенно в юношеском возрасте, кровотечение может быть следствием плохой регенерации слизистой оболочки, и дозы эстрогенов при гемостазе, достаточные для регенерации, окажутся недостаточными для полноценной пролиферации эндометрия. В таких случаях после остановки кровотечения следует продолжать введение эстрогенов в течение 2—3 нед. При этом одни авторы (Jeffcoate, 1962; Kaiser, Bickenbach, 1962) рекомендуют вводить те же дозы в течение того же времени, другие (Bishop, 1958; Teter, 1968) советуют постепенно уменьшать дозу вводимых эстрогенов на 30—50%, что является более рациональным.

Через 2—3 нед после применения эстрогенов назначают прогестерон по 10 мг в течение 6—8 дней или 125 мг (одна инъекция) депо-гидрокси-прогестерона, после прекращения введения которых наступает менструальноподобная реакция (рис. 58).

Если у больной нет резко выраженного малокровия, а кровотечение связано с персистенцией фолликула или атретическими фолликулами при достаточной подготовке эндометрия эстрогенами после гемостаза, обычно наступающего в первые сутки, сразу переходят к прогестеронотерапии, создавая искусственно вторую фазу менструального цикла. Прогестерон назначают по 5—10—15 мг в течение 6—8 дней. После прекращения введения прогестерона наступает менструальноподобная реакция (рис. 59).

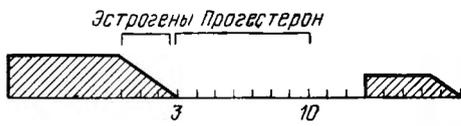


Рис. 59. Схема применения эстрогенов для гемостаза и регуляции менструальноподобной реакции.



Рис. 60. Разновидность первого типа реакции на прогестерон.

Остановка кровотечения прогестероном. Назначение прогестерона и других гестагенов с гемостатической целью основано на их способности вызывать десквамацию и полное отторжение эндометрия. Это свойство прогестерона, впервые описанное Albright в 1938 г., дало ему право назвать применение прогестерона «медикаментозным кюретажем».

Остановка кровотечения при прогестеронотерапии объясняется не секреторным преобразованием эндометрия¹, а повышением уровня гормонов, необходимого для сохранения эндометрия, повышением числа тромбоцитов, ускорением свертывания крови, увеличением проконвертина, АС-глобулина, повышением резистентности капилляров (Hoffmann, 1959; Graber, 1961).

Прогестерон вводят внутримышечно по 10—15 мг в течение 5—6 дней, по 25—30 мг в течение 3—5 дней, per os (прегнин) по 50—60 мг в течение 6—8 дней. При обильном кровотечении быстрый гемостаз можно получить при внутривенном введении 20 мг (редко 40 мг) воднорастворимого прогестерона. Е. Тетер (1968) с успехом применяет в самом начале кровотечения ударные дозы прогестерона (100 мг). Через 3—4 дня после последней инъекции наступает менструальноподобная реакция.

При назначении прогестерона с гемостатической целью всегда следует учитывать следующее: 1) после его прекращения на спад уровня гормонов наступает менструальноподобная реакция и 2) существуют различные варианты реакции на его введение.

1. Во время назначения прогестерона прекращается или уменьшается кровотечение. После лечения возникает менструальноподобная реакция в течение 5—6 дней, во время которой эндометрий отторгается (Hoffmann, 1959) (рис. 60 и 61).

2. Некоторые авторы (Г. В. Труевцева, 1963; Е. И. Кватер, 1967) считают наиболее часто встречающимся другой вариант реакции на прогестерон: после 2—3 инъекций кровотечение значительно усиливается и продолжается от дня усиления еще 6—7 дней с постепенным уменьшением количества теряемой крови (рис. 62).

3. Иногда второй вариант сочетается с первым, когда усиленные кровотечения во время лечения сочетаются с возобновлением

¹ Для перевода эндометрия в секреторную фазу надо 280—400 мг прогестерона, что в практике никогда не применяют (Hoffmann, 1959).



Рис. 61. Разновидность первого типа реакции на прогестерон.

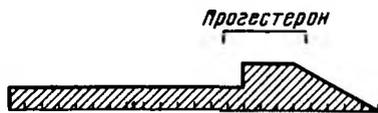


Рис. 62. Разновидность второго типа реакции на прогестерон.



Рис. 63. Разновидность третьего типа реакции на прогестерон.

кровянистых выделений на 2—4-й день после инъекций; полный гемостатический эффект наступает на 14-й день от начала лечения (рис. 63).

Е. Тетер (1968) считает, что назначение прогестерона, если кровотечение длится долго и можно ожидать отторжения всей гиперплазированной слизистой оболочки («выжженная гиперплазия») противопоказано. В таких случаях наступает расширение кровеносных сосудов, расслабление миометрия, запаздывание регенерации эндометрия, и кровотечение резко усиливается.

Учитывая возможные варианты на прогестерон, при очень обильных кровопотерях и выраженной анемизации, особенно в период полового созревания, внутримышечное и пероральное введение прогестерона нежелательно, так как это может вызвать усиление анемии у больной. В этих случаях перед применением прогестерона следует назначить повторные переливания крови, антианемические средства, а для уменьшения кровопотери одновременно с прогестероном целесообразно давать эстрогены или андрогены (Rilley, 1959; Jeffcoate, 1962).

Комбинация эстрогенов с прогестероном (обычно назначают 1 : 10) приостанавливает отторжение эндометрия в связи с уменьшением спада гормонов, вызывает уплотнение сосудистых стенок.

Иногда с целью остановки кровотечения назначают «депо-препараты», содержащие прогестерон (125 мг) в сочетании с эстрогенами (10 мг) (Kaiser, Vickenbach, 1962). В результате одной инъекции через 36—40 ч полностью останавливается кровотечение с последующим наступлением менструальноподобной реакции через 7—8 дней. Менструальноподобная реакция в 30% случаев продолжается 8 дней и бывает иногда очень обильной за счет медленного снижения уровня прогестерона. Поэтому депо-препараты при выраженной анемии у больной следует применять с осторожностью.

С целью остановки кровотечения рекомендуют применение только андрогенов, рассчитывая на подавление ФСГ, по-

вышение уровня гормонов, усиление сокращения миометрия. Тестостерон-пропионат вводят внутримышечно 2 раза в день по 25 мг в течение 2—3 дней (Е. И. Кватер, 1967; Rilley, 1959; Jeffcoate, 1962) с последующим переходом на прогестерон. Е. Тетер (1968) для гемостаза применяет тестостерон до 250 мг суммарно в течение 10 дней, а затем назначает прогестерон (60—80 мг) в течение 6 дней. Не все авторы признают целесообразность гемостаза андрогенами. Так, Г. В. Труевцева (1963), мнение которой мы разделяем, считает назначение андрогенов во время кровотечения нежелательным, так как кровавистые выделения могут не уменьшаться, а усиливаться (возможно, что тестостерон-пропионат задерживает процессы эпителизации в матке).

Синтетические прогестины, состоящие из гестагенов и эстрогенов (инфекундин, эслютон, овулен, метрулен, ановлар), имеют наибольшие преимущества перед гестагенами при применении с целью гемостаза. Они обладают более выраженным ингибирующим действием на гипоталамо-гипофизарную систему и лишены нежелательного влияния только гестагенов. В нашей стране с целью гемостаза чаще всего применяется инфекундин, в который входит 0,1 мг местранола и 2,5 мг норэтинодрела. Взрослым женщинам синтетические прогестины типа инфекундина с целью гемостаза назначают по 4—6 таблеток в день до остановки кровотечения, что обычно происходит через 24—48 ч. После наступления гемостаза дозу инфекундина постепенно (по 1 таблетке в день) снижают до 1—2 таблеток и в таком количестве продолжают давать в течение 20—21 дня (суммарно, начиная с 1-го дня гемостаза). Через 2 дня после окончания приема синтетических прогестинов, как правило, наступает менструальноподобная реакция, продолжающаяся обычно 5—6 дней.

Для гемостаза при ювенильных кровотечениях синтетические прогестины девочкам до 14—15 лет назначают по 2—3 таблетки в день, старше 16 лет можно назначать по 4—6 таблеток в день. Кровотечение останавливается в течение 1—3 сут.

Как показывает наш опыт, при резко выраженной анемии ослабленные девочки иногда плохо переносят синтетические прогестины (более 2 таблеток в сутки), у них появляется чувство постоянной тошноты и рвоты. В связи с этим приходится назначать эстрогены и только при уменьшении дозы эстрогенных гормонов после остановки кровотечения и улучшения общего состояния эстрогены снова заменяют прогестинами. После гемостаза у девочек продолжительность приема прогестинов определяется их состоянием. При наличии анемии сроки приема препарата определяются показателями гемоглобина, но обычно они бывают не более 21—25 дней. Одновременно с приемом указанных выше гормонов ведется борьба с анемией. При отсутствии выраженной анемии синтетические прогестины дают в течение 10—12 дней и после их отмены, так же как и у взрослых женщин, через 2—3 дня наступает менструальноподобная реакция.

Регуляция функции яичников с восстановлением нормальных овуляторных циклов. Гормонотерапия наряду с общими мероприятиями, направленными на поднятие тонуса всего организма, имеет решающее значение в нормализации менструальной функции с целью не только предупреждения рецидивов ановуляторных маточных кровотечений, но и восстановления овуляторных циклов.

Терапевтический подход зависит от характера нарушения функции яичников при дисфункциональных маточных кровотечениях по типу персистенции или атрезии, с одной стороны, и от возраста больной и сопутствующих заболеваний — с другой.

После гормонального гемостаза и первой менструальноподобной реакции для решения вопроса, по какому типу нарушена функция яичников, рекомендуется проследить по тестам функциональной диагностики степень насыщенности организма эстрогенными гормонами. Быстрое нарастание симптома «зрачка» до+++ наряду с появлением большого количества ороговевающих клеток в вагинальных мазках (КПИ в пределах 60—70%) характерно для персистенции фолликула, в то время как при атретических фолликулах симптом «зрачка» хотя и появляется рано, но не превышает к 10-му дню ++ при КПИ ниже 40%.

При кровотечениях в юношеском и детородном возрасте по типу персистирующих и атретических фолликулов регуляцию менструальных циклов проводят путем назначения прогестерона, синтетических прогестинов, реже гонадотропинов или сочетания эстрогенов и прогестерона. Эта терапия в большей или меньшей степени является заместительной (во время приема препаратов особенно), но одновременно она имеет определенный регулирующий эффект, что способствует, во-первых, выработке ритмических реакций со стороны центральной нервной системы, а во-вторых, дает «отдых» системе гипоталамус—гипофиз—яичники во время их приема, оказывает стимулирующий эффект после прекращения приема, как результат rebound, или отраженного эффекта.

Регуляция менструальных циклов прогестероном. Применение прогестерона основано на том, что она не только вызывает удаление эндометрия («медикаментозный кюретаж»), но и влияет на функцию гипоталамо-гипофизарной системы, регулируя взаимоотношения ФСГ и ЛГ. Подражание нормальному менструальному циклу, по-видимому, стимулирует гормональную функцию яичников, нормализуя и нервнорефлекторные связи между половыми органами и гипоталамо-гипофизарной системой.

Регуляцию менструальных циклов гестагенами проводят индивидуально, причем учитывают имевшие место до заболевания менструальные циклы. При ювенильных кровотечениях с менархе целесообразно «создавать» 28-дневные менструальные циклы. Существуют различные дозы гестагенов для регуляции цикла, но принцип терапии всегда одинаков. Гестагены во второй фазе менструального цикла назначают с таким расчетом, чтобы менструальноподобная реакция, наступающая, как правило, на 2—4-й день



Рис. 64. Схема применения прогестерона для регуляции циклов при персистирующих фолликулах.

после введения гормона, началась в тот день, когда ее следовало бы ожидать для присущего нормального менструального цикла (чаще 28-дневного) (рис. 64).

За 8 дней до предполагаемого срока менструации назначают прогестерон внутримышечно по 10—15 мг или прегнин по 30—60 мг в день под язык в течение 5—7 дней. Некоторые авторы (М. Г. Арсеньева, 1964; Rilleу, 1959; Hoffmann, 1959; Jeffcoate, 1962) рекомендуют назначать прогестерон по 25—30 мг в течение 1—4 дней также за 8 дней до менструации.

С целью регуляции удобны пролонгированные гестагены, содержащие 125 мг прогестеронкапроната, или гестагены в комбинации с небольшим количеством эстрогенов (с 2,5 мг эстрадиол-валерата) — делают одну инъекцию этого препарата (Jeffcoate, 1962; Kaiser, Bickenbach, 1962). После такой инъекции менструальноподобная реакция наступает через 6—8 дней.

Подобные регулирующие менструальные циклы проводят в течение 3 мес подряд, после чего могут наступить спонтанные овуляторные циклы. Для установления последних после 3 мес лечения рекомендуется проследить по тестам функциональной диагностики (прежде всего по базальной температуре) наступление овуляции. В случае наступления овуляции (повышение базальной температуры, исчезновение симптома «зрачка», уменьшение КПИ во второй половине овуляторного цикла) лечение можно прекратить, но еще в течение 2—3 овуляторных циклов измерять базальную температуру, чтобы не пропустить рецидива ановуляции. Если в течение 3-месячного лечения спонтанные овуляторные циклы не появятся, можно продолжить лечение до 6 мес или перейти на применение синтетических прогестинов.

Лечение синтетическими прогестинами. За последние годы, исходя из современных представлений о центральном механизме регуляции процессов овуляции, большинство авторов для лечения ановуляции стали применять новые гормональные препараты — синтетические прогестины, обладающие выраженным центральным действием и поэтому более эффективно стимулирующие овуляцию. Механизм действия синтетических прогестинов основан на их способности снижать секрецию ФСГ и ЛГ аденогипофизом, в результате чего уменьшается синтез стероидов яичниками и происходят временные атрофические изменения в эндометрии (Ф. Зонга, 1968; Disfalysy, 1965). После их отмены возникает стимуляция яичников по типу rebound-effect.

При назначении синтетических прогестинов с целью регуляции менструальной функции следует учитывать, что действие одних и тех же препаратов может быть различным на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в зависимости от ее исходного состояния, дозы препарата и длительности лечения. Особенно это необходимо учитывать при применении препаратов в период полового созревания. Кроме того, сочетание различных видов гестагенов и эстрогенов в разных соотношениях позволяет получить преимущественно гестагенный, эстрогенный, андрогенный или анаболический эффект. Поэтому в зависимости от возраста больной, характера нарушения функции яичников и данных гистологического состояния эндометрия возникает необходимость в назначении различных видов синтетических прогестинов.

Для регуляции менструальной функции у больных с дисфункциональными ановуляторными кровотечениями на фоне гиперэстрогении с выраженными гиперпластическими процессами в эндометрии следует назначать синтетические прогестины типа инфекундина, стедерила, ановлара, содержащих гестагены, обладающие сильным ингибирующим действием на гипоталамо-гипофизарную систему и вызывающие выраженные децидуальные изменения в гиперплазированном эндометрии, что приводит его в состояние нормализации. Лечение начинают с 5-го дня искусственного (после выскабливания или первой менструальноподобной реакции после гормонального гемостаза) или естественного менструального цикла по 1 таблетке в день в течение 21 дня. Через 2—3 дня после лечения появляется менструальноподобная реакция. На 5-й день менструальноподобной реакции начинают следующий курс лечения. У взрослых женщин проводят 4—6 таких циклов лечения с перерывом в 7 дней, у девушек не больше двух циклов, причем желательно проводить их не с 5-го дня, а с 15-го по 25-й день цикла. В случаях аденоматозной гиперплазии или атипической слизистой оболочки тела матки после трех курсов лечения (с 5-го по 25-й день менструального цикла) необходимо сделать контрольное выскабливание эндометрия с обязательным гистологическим исследованием соскоба. Лечение проводят прерывистыми курсами. Если после 6 мес лечения у взрослых женщин и после 2 мес у девушек после отмены препаратов в течение 3—4 мес менструальные циклы не налаживаются, можно продолжить лечение синтетическими прогестинами еще 3—4 мес.

Для регуляции менструальной функции при атретических фолликулах также проводят прерывистые курсы лечения в течение 2—3 мес с последующим перерывом в 2 мес. Девушкам при гипоэстрогеном фоне синтетические прогестины назначают только во вторую половину менструального цикла (с 15-го по 25-й день цикла). При атрезии фолликулов желательно назначать синтетические прогестины типа мегестранола (эслютон), бисекурина, метрулена, что лучше позволяет оказывать стимулирующий эффект на

систему гипоталамус—гипофиз—яичники, способствуя наступлению овуляторных циклов.

Регуляция менструальных циклов гонадотропинами. При дисфункциональных маточных кровотечениях, особенно при персистенции фолликулов, целесообразно в юношеском и детородном возрасте регуляция менструальных циклов проводить гонадотропинами, что является причинным лечением и при правильном применении дает хороший терапевтический эффект. При применении гонадотропинов фолликулы должны быть в стадии готовности к реакции на них, что наблюдается при их персистировании, в то время как при атретических фолликулах лечение может оказаться безуспешным. В связи с этим гонадотропины обычно не оказывают эффекта, если их применяют при кровотечениях с целью гемостаза, так как при кровотечениях фолликулы всегда находятся в состоянии атрезии (Hoffmann, 1959). Предложены различные схемы применения гонадотропинов для получения овуляции. Одни авторы рекомендуют применять хорионические гонадотропины, обладающие лютеинизирующим действием, по 1500 ЕД в течение 3—4 дней в дни пика ЛГ в организме, т. е. с 11-го по 14-й день менструального цикла при 28-дневном менструальном цикле (Г. В. Труевцева, 1963) или на курс лечения 3000—5000 ЕД между 14-м и 16-м днем менструального цикла (Hoffmann, 1959). Рекомендуют комбинацию ФСГ в среднем с 5-го по 14-й день по 400 ЕД СЖК с последующим введением ЛГ (хорионический гонадотропин по 500 ЕД) (Hoffmann, 1959; Rilleу, 1959). Во второй фазе менструального цикла для стимуляции желтого тела рекомендуют по 500—2000 ЕД ХГТ через день (Kaiser, Bickenbach, 1962). С целью воздействия хориогонином назначают переливание плацентарной крови и крови беременных, в которой содержится высокий титр ХГТ (40—50—60 мл через 3 дня; Е. И. Кватер, 1967; Н. В. Кобозева, 1970). Лечение гонадотропинами проводят в течение 1—2 мес, причем повторное введение гонадотропинов должно быть не раньше, чем через 6 мес, так как образуются антигормоны (антитела к гормонам). Лечение гонадотропинами не следует проводить массивными дозами, которые могут привести к образованию лютеиновых кист большого размера и к кровоизлияниям в кисты, что может быть связано с необходимостью срочной операции. Считают, что в большинстве случаев не следует превышать суммарную дозу 2000 ЕД СЖК и 2000 ЕД ХГТ при дробном введении, не превышающем 400—800 ЕД на инъекцию.

При кровотечениях в юношеском и детородном возрасте по типу атретических фолликулов, когда в яичниках, как правило, продукция эстрогенов постоянна, но вырабатывается в сравнительно небольших количествах, регуляция менструальных циклов может проводиться и циклической гормонотерапией в различных дозировках.

Регуляция менструальных циклов эстрогенами и прогестероном. При атретических фолликулах эндометрий, отражая степень



Рис. 65. Схема гормонотерапии для регуляции циклов при атретических фолликулах.



Рис. 66. Схема гормонотерапии для регуляции циклов при атретических фолликулах.



Рис. 67. Схема гормонотерапии для регуляции циклов при атретических фолликулах.

эстрогенной насыщенности организма, к середине менструального цикла не бывает достаточно подготовлен к воздействию прогестероном. В связи с этим при регуляции менструальной функции показано добавление эстрогенов в первую фазу менструального цикла. Схемы гормонотерапии различны. Одни авторы (Г. В. Труевцева, 1963; Jeffcoate, 1962) с 6—8-го дня добавляют небольшие «физиологические» дозы эстрогенов по 5000 — 10 000 МЕ через день в течение 10—12 дней до получения полноценной пролиферации, после чего переходят на прогестеронотерапию (рис. 65).

Другие авторы (Е. И. Кватер, 1967) рекомендуют в середине менструального цикла на 14-й, 16-й и 18-й день давать эстрогены по 5000 — 10 000 МЕ в сочетании с прогестероном по 5—10 мг, после чего переходят на введение прогестерона (рис. 66).

При ювенильных кровотечениях в случаях сочетания с гипопластической маткой, что нередко бывает при атретических фолликулах, для уменьшения кровопотери при менструальноподобной реакции целесообразно добавлять в конце цикла гормонотерапии к прогестерону небольшие количества эстрогенов, например 1000 — 2000 МЕ на 5—10 мг прогестерона (рис. 67). Такие циклы проводят в течение 3—4 мес, причем суммарную дозу применяемых эстрогенов с каждым циклом гормонотерапии постепенно уменьшают.

После 2—3 циклов гормонотерапии для выявления спонтанных овуляций рекомендуется проследить по тестам функциональной диагностики за наступлением овуляции. Если базальная температура двухфазная, симптом «зрачка» с 16—18-го дня исчезает, КПИ уменьшается, следующий менструальный цикл можно оставить без лечения, но под контролем тестов функциональной диагностики. Если в период полового созревания и в детородном возрасте при дисфункциональных маточных кровотечениях лечение направлено на регуляцию функции яичников с восстановлением нормальных овуляторных циклов, то в климактерическом периоде терапевтический подход принципиально отличается. В возрасте от 40 до 46 лет можно сохранить менструальную функцию, но без применения только эстрогенов, а с помощью прогестерона, андрогенов, в комбинации прогестерона с андрогенами, синтетических прогестинов. Прогестерон или прегнин, прогестерон с андрогенами применяют только по принципу заместительной терапии с целью периодического удаления из матки разрастающейся слизистой оболочки и предотвращения рецидива кровотечения. С этой целью за 8 дней до предполагаемого срока менструаций в течение 4—6 дней назначают прогестерон или прегнин, или прогестерон с метилтестостероном, с тестостерон-пропионатом в обычных дозировках. Первые 3—4 курса лечения проводят ежемесячно, в дальнейшем по одному курсу через 6—8 нед, если по тестам функциональной диагностики можно ожидать кровотечения (резко выраженный симптом «зрачка», высокий КПИ, монофазная базальная температура). Для регуляции менструальных циклов М. Д. Моисеенко (1959) с успехом назначала малые дозы метилтестостерона по 10 мг в день под язык в течение длительного времени (несколько лет), причем данный метод лечения, нормализуя менструальный цикл, не ускоряет, по данным автора, наступление менопаузы. При дисфункциональных маточных кровотечениях у женщин в климактерическом периоде после выскабливания слизистой оболочки тела матки (с диагностической целью) назначают синтетические прогестины типа инфекундина по обычной схеме (с 5-го по 25-й день менструального цикла по 1 таблетке ежедневно) в течение трех курсов.

Назначение синтетических прогестинов по указанной выше схеме является своеобразной функциональной пробой для оценки гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и помогает в определении дальнейшей тактики ведения больной. У половины женщин после проведения «пробы» наступает стойкая аменорея, что указывает на истощение этой системы и целесообразность назначения любой гормонотерапии. У половины же больных, с меньшими возрастными изменениями системы гипоталамус — гипофиз — яичники, проведение пробы предоставляет «отдых» этой системе, оказывая одновременно и лечебный, и стимулирующий эффект с появлением нормальных овуляторных циклов. А. С. Аронович и И. А. Мануилова (1969), применяя инфекундин у больных

с дисфункциональными маточными кровотечениями в возрасте от 43 лет до 51 года, получили хороший эффект у всех больных. Через год рецидив кровотечения наступил у 4 из 20 больных, что потребовало повторного курса лечения.

При возникновении дисфункциональных кровотечений у больных старше 46 лет нужно стремиться подавлять менструальную функцию и только в случае отказа больной от искусственного прекращения менструации регулировать последнюю приведенными выше методами терапии.

Женщинам старше 50 лет с дисфункциональными маточными кровотечениями следует подавлять функцию яичников и прекращать менструации, что достигается применением мужских половых гормонов. Используя свойство андрогенов подавлять деятельность яичников и вызывать атрофические изменения в половых органах, разработаны различные схемы применения мужских половых гормонов. Перед применением мужских половых гормонов необходимо сделать выскабливание эндометрия или назначить прогестерон и после окончания менструальноподобной реакции приступить к лечению. Для этого используют тестостерон-пропионат в ампулах, метилтестостерон, метиландростендиол в таблетках для сублингвального применения.

Н. В. Свечникова (1966) рекомендует введение в течение месяца 300 мг тестостерон-пропионата для получения скудных менструальноподобных кровотечений при удлиненном менструальном цикле и 500 мг тестостерон-пропионата в течение месяца для полного подавления менструальной функции. Г. В. Труевцева (1963) предлагает для подавления менструальной функции на курс лечения назначать не менее 2,5 г метилтестостерона или метиландростендиола (начиная с 50—60 мг/сут и в дальнейшем снижая до 30 мг/сут) или 0,55—0,65 г тестостерон-пропионата (25 мг сначала 3 раза, затем 2 раза в неделю). Курс лечения тестостероном длится около 2 мес, во время которых могут появиться кровянистые выделения, но они, как правило, бывают скудными и не требуют перерыва в лечении.

В связи с тем что андрогенные препараты могут давать побочные явления (повышение libido, acne vulgaris, небольшая пастозность лица, огрубение голоса), необходимо наблюдать за больной и в случае возникновения этих явлений предупредить ее о продолжении лечения, так как через 7—10 дней после окончания приема препарата все они исчезают. Исключение составляет огрубение голоса, что требует немедленного прекращения лечения, так как такое изменение может оказаться стойким.

Противопоказаниями к применению андрогенов являются: 1) гипертония (выше 160 мм рт. ст.), 2) выраженный гипертрихоз, 3) сочетание дисфункциональных маточных кровотечений с субмукозной миомой матки. Не всегда при применении андрогенов наступает стойкий менопауз. Как показали исследования А. Р. Аранович и И. А. Мануиловой (1969), у женщин с климак-

терическими дисфункциональными маточными кровотечениями нередко наступают рецидивы после применения андрогенов (в 22,5% случаев). В связи с частыми рецидивами и многочисленными побочными действиями авторы отдают предпочтение при климактерических кровотечениях синтетическим прогестинам.

Хирургическое лечение при дисфункциональных кровотечениях в основном сводится к выскабливанию слизистой оболочки тела матки и очень редко прибегают к удалению матки. Выскабливание слизистой оболочки тела матки в борьбе с кровотечением должно быть «последним методом у молодых девушек и первым у больных старше 40 лет» (Jeffcoate, 1962). Выскабливание, являясь надежным методом борьбы с кровотечением, при существующих методах терапии должно производиться больше с диагностической, чем с терапевтической целью. Исходя из этого, у женщин детородного возраста желателно, а старше 40 лет обязательно лечение начинать с выскабливания (если перед этим не было выскабливания с гистологическим исследованием соскоба), чтобы исключить злокачественные заболевания матки. У девушек при стойких, рецидивирующих, не поддающихся терапии маточных кровотечениях следует для исключения рака матки делать диагностическое выскабливание. Наш опыт и литературные данные свидетельствуют о возможности возникновения рака матки в возрасте 16—24 лет. От выскабливания следует воздержаться у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями при повышенной температуре, ускоренной СОЭ и других признаках острого и подострого воспаления гениталий.

Помимо исключительной диагностической ценности, выскабливание нередко приводит к восстановлению правильного менструального цикла, что отмечают некоторые авторы у 63, 4—75% больных с климактерическими кровотечениями (П. Я. Лельчук, 1955; Brewer, Miller, 1954).

О необходимости выскабливания свидетельствует исследование, проведенное Л. Г. Вишневской (1961), при котором было установлено, что часть гиперплазированного эндометрия остается в матке и после остановки кровотечения. Тем не менее в практической гинекологии все-таки не следует возлагать большие надежды на выскабливание в отношении регуляции последующих менструальных циклов и после остановки кровотечения. Выявив по тестам функциональной диагностики характер нарушения функции яичников, следует назначать гормонотерапию во избежание рецидивов кровотечения. Кроме того, необходимо учитывать, что повторные удаления эндометрия небезразличны для функционального состояния яичников, в связи с чем не рекомендуется злоупотреблять выскабливанием матки, применять его только по строгим показаниям.

Удаление матки при дисфункциональных маточных кровотечениях производят очень редко, лишь после безуспешного лечения другими методами и в основном при сочетании их с миомой

матки, внутренним эндометриозом и др. Следует помнить, что при рецидивирующих аденоматозных гиперплазиях, стойких атипических гиперплазиях эндометрия, подтвержденных гистологическими исследованиями его на фоне рациональной гормонотерапии, также нужно удалять матку во избежание образования рака матки.

В зависимости от возраста все перечисленные выше методы лечения имеют различный удельный вес.

Лечение в зависимости от возраста

При ювенильных кровотечениях с гемостатической целью целесообразно применять гемостаз эстрогенами и синтетическими прогестинами при обильных кровотечениях и выраженной анемизации большой и остановку кровотечения прогестероном при умеренных кровопотерях у девушек старше 15—16 лет. К выскабливанию с целью гемостаза следует прибегать только по жизненным показаниям.

Регуляция менструальной функции проводится прогестероном, синтетическими прогестинами, гонадотропинами и эстрогенами в сочетании с прогестероном в течение 3—6 мес. Graber (1961) считает, что в 90—95% случаев наступает выздоровление.

При изучении отдаленных последствий ювенильных кровотечений выявляется, что от 12,6 до 20% женщин, страдавших ювенильными кровотечениями, имеют стойкие нарушения менструальной функции в период половой зрелости (Г. М. Лещинюк, 1962, 1967; Л. Р. Аветисова, 1972), отмечается и высокий процент эндокринных форм бесплодия [35,5—55,5%, под данным Southam и Richard (1966), Л. Р. Аветисовой (1972)]. Более того, отдаленные последствия свидетельствуют об образовании у них чаще, чем в популяции, гормональнозависимых гинекологических заболеваний. Так, Л. Р. Аветисова (1972) выявила у 5,3% больных склерокистозные яичники, у 2,4% — предраковое состояние эндометрия. Это позволяет считать не обходимым диспансерное наблюдение за больными с рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями для оказания им своевременной и рациональной помощи.

Наряду с гормонотерапией в остановке кровотечения и регуляции функции яичников в юношеском возрасте большое, а часто решающее значение имеют общие мероприятия, устраняющие анемию, неправильное и недостаточное питание, авитаминозы и гиповитаминоз, физическое и умственное переутомление, нерациональный режим дня, общие интоксикации и инфекции, заболевания других желез внутренней секреции.

В детородном возрасте гемостаз можно осуществлять путем выскабливания слизистой оболочки матки, что преследует прежде всего диагностические цели, а если в анамнезе уже были выскабливания с гистологическим исследованием соскоба,

гемостаз вызывают путем назначения прогестерона или эстрогенов, синтетическими прогестинами.

Лечение у молодых женщин должно быть направлено не только на регуляцию менструальной функции, но и на восстановление и сохранение детородной функции, что достигается, помимо рациональной гормонотерапии (такой же, как и при ювенильных кровотечениях), устранением основной причины заболевания.

В зрелом возрасте, кроме общих заболеваний, а также заболеваний печени, нервных и эндокринных расстройств, дисфункциональные маточные кровотечения чаще всего являются следствием перенесенных воспалительных процессов гениталий. Поэтому, кроме общих мероприятий, однотипных с мерами борьбы в юношеском возрасте, особое внимание следует обратить на устранение остаточных воспалительных изменений. С этой целью рекомендуется шире применять противовоспалительное лечение.

При климактерических кровотечениях гемостаз обязательно следует начинать с выскабливания с непрерывным гистологическим исследованием соскоба для исключения злокачественных новообразований. Если выскабливание произведено незадолго до возникновения кровотечения, по поводу которого больная снова обращается к врачу, с гемостатической целью можно применить прогестерон или синтетические прогестины.

С. Н. Давыдов (1963) с успехом применял для гемостаза при климактерических кровотечениях электростимуляцию шейки матки (кровотечение прекращается после первых сеансов). Благоприятный эффект объясняется воздействием на шеечно-гипофизарный рефлекс, а также непосредственным влиянием импульса на мускулатуру матки.

Дальнейшая терапия зависит от возраста больной. После 46 лет целесообразно, а после 50 лет необходимо при дисфункциональных маточных кровотечениях искусственно вызывать менопаузу. С этой целью применяют андрогены и синтетические прогестины. Специальные методы лечения и в этом возрасте сочетают с общими мероприятиями, направленными на поднятие тонуса всего организма.

При ановуляторных циклах с кратковременной персистенцией фолликула лечение проводят только в случае бесплодия (при стойких ановуляторных циклах, что встречается редко) или если ановуляторные циклы сопровождаются обильными кровопотерями при укороченных циклах. Лечение проводится по принципу регуляции менструальных циклов при ановуляторных кровотечениях с длительной персистенцией фолликулов. Как показали исследования И. А. Мануиловой и Т. Я. Пшеничниковой (1972), при бесплодии, обусловленном ановуляторными циклами, хороший эффект оказывает кломифен (на цикл лечения назначают 50—100 мг препарата в течение 5 дней). Механизм действия препарата изучен недостаточно. Считают, что кломифен способен оказывать непосредственное действие на гипоталамо-гипофизар-

ную область, но не исключается возможность непосредственного действия его на стероидогенез в яичниках.

При овуляторных кровотечениях терапия, по мнению большинства авторов (Jeffcoate, 1962; Kaiser, Bickenbach, 1962), оправдана только при повышенных кровопотерях и при бесплодии. Общее лечение однотипно с таковым при ановуляторных кровотечениях и с него всегда следует начинать, так как в большинстве случаев устранение неблагоприятных условий в широком понимании этого слова приводит к нормализации менструальной функции. Если общие мероприятия не помогают, лечение овуляторных кровотечений проводят следующим образом.

При сохраненном, но ускоренном овуляторном цикле за счет укорочения фолликулярной фазы в сочетании с гиперполименореей показано назначение сокращающих средств до и во время менструации и очень редко при кровопотерях, вызывающих анемию, для удлинения первой фазы назначают средние дозы эстрогенов, андрогенов (по 2—5 мг) на 2—4—6-й день менструального цикла, что тормозит овуляцию, не подавляя ее. Можно рекомендовать и применение синтетических прогестинов прерывистыми курсами. При гипопластической матке одновременно с сокращающими средствами назначают перед менструацией малые дозы эстрогенов (по 0,02 мг этинил-эстрадиола).

При укороченной лютеиновой фазе с недостаточностью желтого тела при длительных менструациях показано лечение прогестероном, гонадотропинами по методам, описанным при ановуляторных кровотечениях. Предлагаются и специальные схемы лечения неполноценной второй фазы менструального цикла (Hoffmann, 1959; Kaiser, Bickenbach, 1962).

1) Прогестерон 20 мг + 2 мг эстрадиола — 2—3 инъекции через день на 5—6-й день повышения базальной температуры.

2) Прогестерон или прогестерон в сочетании с эстрогенами (10 : 1) назначают за 3—6 дней до ожидаемой менструации и продолжают первые 3 дня во время предполагаемого срока менструации во избежание преждевременного отторжения эндометрия.

Е. Тетер (1968) считает, что прогестерон надо давать по обычной схеме (за 8 дней до предполагаемой менструации), но сочетать его с витаминами С и Е, усиливающими функцию желтого тела. Автор рекомендует назначать витамины с 14-го дня менструального цикла: витамин С — 500 мг, Е — 50 мг внутримышечно через день. Таких циклов рекомендуется провести 3—6.

3) Прогестерон (200 мг) и эстрадиол (10 мг) вводят за 10—12 дней до предполагаемого срока менструации.

И. А. Мануилова и Т. Я. Пшеничникова (1972) предлагают при неполноценной лютеиновой фазе применять синтетические прогестины 1—2 цикла подряд с интервалом в 2 мес. По их данным, у каждой второй больной после лечения наступает беременность.

При удлинённой лютеиновой фазе, вызванной персистенцией желтого тела, встречающейся крайне редко, следует начинать лечение с выскабливания слизистой оболочки тела матки (на 5—8-й день менструации), что может привести к выздоровлению. В рецидивирующих случаях с обильным кровотечением все предлагаемые методы терапии (андрогены во второй фазе менструального цикла по 10 мг ежедневно, эстрогены по 2 мг этинил-эстрадиола со 2-го по 25-й день менструального цикла для подавления овуляции) помогают не всегда, поэтому приходится прибегать к удалению матки (Rilley, 1959; Jeffcoate, 1962).

Литература

- Аветисова Р. Д.* Отдаленные последствия ювенильных кровотечений. — В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. Под ред. Л. С. Персианинова. М. Н. Кузнецовой. М., «Медицина», 1973, с. 96.
- Акишина Н. И., Тихонов Е. П.* Электроэнцефалограмма при болезни Шихана. — В кн.: Физиология и патология эндокринной системы. Харьков, 1965, с. 29.
- Алешин Б. В.* Общие принципы физиологии инкреторного процесса. — В кн.: Руководство по эндокринологии. Под ред. Б. В. Алешина, С. Г. Генеса, В. Г. Вогралика. М., «Медицина», 1973, с. 3.
- Алов И. А.* Очерки физиологии митотического деления клеток. М., «Медицина», 1964, с. 302.
- Алов И. А.* Механизм патологии митоза. — «Вестн. АМН СССР», 1966, №11, с. 3.
- Аронович А. С., Мануйлова И. А.* Особенности экскреции эстрогенов при лечении дисфункциональных климактерических кровотечений тестостероном и синтетическими прогестинами. — «Сов. мед.», 1968, № 8, с. 14.
- Арсеньева М. Г.* Лечение дисфункциональных маточных кровотечений большими дозами прогестерона. — Тезисы докл. конференции по вопросам физиологии и патологии эндокринной системы женщин. Душанбе, 1964, с. 10.
- Арсеньева М. Г.* Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. Л., «Медицина», 1973, с. 255.
- Арсеньева М. Г., Савченко О. Н.* Заболевания половых желез. — В кн.: Многотомное руководство по внутренним болезням. Т. 7, М., 1966, с. 546.
- Баранов В. Г.* Болезни эндокринной системы и обмена веществ. — В кн.: Многотомное руководство по внутренним болезням. Т. 7, М., 1966, с. 500.
- Богданова А. Г.* О диагностике и лечении функциональных маточных кровотечений. — «Здравоохран. Казахстана», 1965, № 9, с. 31.
- Богоров И. И.* Гинекология детского возраста. Л., «Медицина», 1966, с. 298.
- Бодяжина В. И.* Вопросы диагностики и терапии ановуляторных маточных кровотечений. — «Акуш. и гин.», 1967, № 6, с. 70.
- Бодяжина В. И., Жмакин К. Н.* Учебник гинекологии. М., «Медицина», 1967, с. 364.
- Бодяжина В. И., Крымская М. Л., Жуковская Л. Н.* О некоторых особенностях клиники сальпингоофоритов. — «Сов. мед.», 1969, № 8, с. 10.
- Бодяжина В. И., Крымская М. Л., Стругацкий В. М.* Возможности физиотерапии при некоторых формах нарушения менструальной функции. — «Акуш. и гин.», 1972, № 2, с. 6.
- Борима Т. В.* Диагностика генитального туберкулеза у женщин. — «Акуш. и гин.», 1972, № 6, с. 59.
- Ванина Л. В.* Беременность и роды при пороках сердца. М., «Медицина», 1971, с. 400.

- Васина И. М., Горгул П. М.* Об изменениях в аденогипофизе после массивных кровопотерь в родах. — «Вопр. охр. мат.», 1970, № 10, с. 70.
- Вельтишев Ю. Е.* Водно-солевой обмен ребенка. М., «Медицина», 1967, с. 307.
- Вилляева Е. М.* Климактерический синдром и его лечение. М., «Медицина», 1966, с. 139.
- Вишневская Л. Г.* Клинико-морфологические параллели при диспластической слизистой оболочке матки. — «Акуш. и гин.», 1966, № 8, с. 33.
- Гинчерман Е. З.* Дизонцефальный синдром по типу болезни Иценко—Кушинга в дифференциальном аспекте. — «Пробл. эндокринолог.», 1966, № 12, с. 44.
- Давиденкова Е. Ф., Верлинская Д. К., Тисячнюк С. Ф.* Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом. Л., «Медицина», 1973, с. 198.
- Давыдов С. Н., Непсонова Г. К.* Галакторея, сочетающаяся с аменореей. «Акуш. и гин.», 1966, № 2, с. 68.
- Доброжанская А. К.* Электроэнцефалографическое отражение корково-подкорковых взаимоотношений при некоторых церебрально-гипофизарных заболеваниях. — В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., 1966, с. 181.
- Добротина А. Ф.* Возрастные особенности выделения эстрогенов с мочой при дисфункциональных маточных кровотечениях. — «Акуш. и гин.», 1967, № 9, с. 7.
- Добротина А. Ф., Загрядская Л. П.* Экскреция эстрогенных гормонов при некоторых формах дисфункциональных маточных кровотечений. — «Акуш. и гин.», 1965, № 1, с. 103.
- Добротина А. Ф., Загрядская Л. П., Хамадянова У. Р.* Дисфункциональные маточные кровотечения. М., «Медицина», 1972, с. 159.
- Епифанова О. И.* Гормоны и размножение клеток. М., «Наука», 1965, с. 243.
- Железнов Б. И.* К вопросу о предраковых изменениях в эндометрии. — «Акуш. и гин.», 1968, № 2, с. 33.
- Жмакин К. Н.* Некоторые вопросы этиологии, патогенеза и классификации аномалий менструальной функции. «Акуш. и гин.», 1966, № 1, с. 45.
- Жмакин К. Н.* Клинические лекции по гинекологии. Л., «Медицина», 1966, с. 334.
- Загрядская Л. П.* К вопросу об отдаленном прогнозе ювенильных кровотечений. — В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Ученые труды Горьковского мед. ин-та. Вып. 20, Горький, 1966, с. 61.
- Заславская М. Г.* Случай гигантизма с акромегалией. — «Пробл. эндокринолог.», 1964, т. 10, № 3, с. 58.
- Златкис Л. С.* Гипоталамус и беременность. — В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., 1966, с. 293.
- Зонтаг Ф. Е.* Терапевтическое и контрацептивное применение оральных прогестагенов. — «Сов. мед.», 1968, № 6, с. 45.
- Казанцева И. А.* Некоторые морфологические особенности предраковых процессов гортани. — «Арх. пат.», 1966, № 11, с. 31.
- Казанцева И. А.* Изменение митотического режима многослойного плоского эпителия гортани при гиперпластических процессах и в опухолях. — В кн.: Материалы конференции по патологии клетки. М., 1967, с. 75.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А.* Клиническая гематология. М., «Медицина», 1970, с. 800.
- Казана М. С.* Гипоталамические синдромы. Кишинев, «Карта молдовеняскэ», 1965, с. 216.
- Кватер Е. И.* Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М., «Медицина», 1967, с. 356.
- Кириллова Е. А., Саркисян Р. К.* Клинико-цитологические исследования при «чистой» форме дисгенезии гонад. «Акуш. и гин.», 1972, № 2, с. 15.
- Кирошченков А. П., Узьянова В. Л.* Особенности функции и экскреция эстрогенов у больных с циррозами печени и хроническими гепатитами. — «Акуш. и гин.», 1968, № 6, с. 19.
- Кобозева Н. В.* Лечение ювенильных кровотечений. Л., 1970.

- Колачевская Е. Н.* Диагностика генитального туберкулеза. — «Акуш. и гин.», 1974, № 6, с. 56.
- Колачевская Е. Н.* Критерии активности туберкулезного процесса женских половых органов. — «Акуш. и гин.», 1970, № 10, с. 17.
- Кравкова Е. В.* Функциональные маточные кровотечения, осложненные нарушением свертывающей системы крови. — «Акуш. и гин.», 1966, № 3, с. 9.
- Крупко-Большова Ю. А.* Физиология становления овариально-менструальной функции и маточные кровотечения у девочек. Дис. докт. Киев, 1965.
- Крутьковская Н. П.* Значение определения патологических митозов в гиперплазированном эндометрии при дисфункциональных маточных кровотечениях. — «Сов. мед.», 1969, № 8, с. 57.
- Кузменок В. Ф.* Психозы генерационного периода. — «Акуш. и гин.», 1966, № 9, с. 47.
- Латаш Л. П.* Гипоталамус, приспособительная активность и электроэнцефалограмма. М., «Наука», 1968, с. 295.
- Лебедева В. Н., Моисеенко М. Д., Белижова С. Г.* Об особенностях клиники лейкоза у гинекологических больных. — «Акуш. и гин.», 1970, № 8, с. 74.
- Лейтес С. М.* Патологическая физиология гипоталамо-гипофизарной системы. — В кн.: Многотомное руководство по патологической физиологии. Т. 4. М., 1966, с. 194.
- Лейтес С. М.* Патофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. — В кн.: С. М. Лейтес и Н. Н. Лаптева. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М., 1967, с. 347.
- Лесакова А. С., Григорьев М. Ю.* Гипофизарно-яичниковые взаимоотношения у женщин с миомой матки. — В кн.: Очерки акушерско-гинекологической нейро-эндокринологии. Под ред. А. А. Лебедева. М., 1968, с. 111.
- Лещинюк Г. М.* Менструальная и детородная функция женщин, перенесших ювенильные кровотечения. — В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Вып. 3, М., 1967, с. 77.
- Мажбиц А. М.* Оперативная урогинекология. Л., «Медицина», 1964, с. 415.
- Мандельштам А. Э.* Семiotика и диагностика женских болезней. Л., «Медицина», 1964, с. 784.
- Мануилова И. А.* О применении синтетических прогестинов с лечебной и контрацептивной целью. — В кн.: Некоторые вопросы акушерско-гинекологической эндокринологии. М., 1971, с. 125.
- Мануилова И. А., Аронович А. С.* О лечении инфекундиом дисфункциональных кровотечений у женщин в климактерическом периоде. — «Сов. мед.», 1968, № 8, с. 25.
- Мануилова И. А., Пшеничникова Т. Я.* Диагностика и лечение эндокринных форм бесплодия. — «Акуш. и гин.», 1972, № 6, с. 17.
- Мануилова И. А., Аронович А. С., Басс Ж. Ж.* Результаты фракционного определения 17-кетостероидов у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями при лечении тестостероном и инфекундином. — «Акуш. и гин.», 1969, № 10, с. 21.
- Маркина В. П.* Кровотечения в менопаузе. — «Сов. мед.», 1966, № 1, с. 55.
- Меньшиков В. В., Усватова И. Я.* Проблема оценки глюкокортикоидной функции надпочечников. — «Сов. мед.», 1967, № 10, с. 36.
- Патрикия И. Т.* Содержание цитоплазматической РНК в клетках желез эндометрия при нормальном менструальном цикле и некоторых его расстройствах. — В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Т. 3. М., 1967, с. 86.
- Паша С. П.* Нарушение нейро-эндокринной регуляции у женщин, перенесших массивные кровотечения в родах. — «Акуш. и гин.», 1966, № 5, с. 28.
- Петров-Маслаков М. А.* Современное состояние вопроса о гигиене женского труда и очередные задачи его развития. — В кн.: Труды 2-го съезда акушеров-гинекологов РСФСР. М., 1967, с. 13.
- Петрова Е. Н.* Гистологическая диагностика заболеваний матки. М., «Медицина», 1964, с. 170.
- Поленов А. Л.* Гипоталамическая нейросекреция. Л., «Наука», 1968, с. 159.

- Раскин А. М.* Болезни гипофиза и диэнцефало-гипофизарной системы. — В кн.: Многотомное руководство по внутренним болезням. Т. 7, М., 1966, с. 373.
- Саркисян Р. К., Тумилович Л. Г., Побединский Н. М., Золотухина Т. В.* Результаты гормональной терапии дисгенезии гонад у девочек и девушек. — В кн.: Актуальные вопросы акушерства. Киев, 1970, с. 123.
- Савицкая Л. К.* Результаты лечения мочеполовых свищей с использованием синтетических полимерных сетчатых протезов. — «Акуш. и гин.», 1972, № 2, с. 27.
- Сантукций М. И., Бугман А. И.* Основы рентгенодиагностики и рентгенотерапии эндокринных болезней. М., «Медицина», 1965, с. 212.
- Саутина В. О.* Беременность и роды при болезни Верльгофа. — «Акуш. и гин.», 1965, № 4, с. 42.
- Свечникова Н. Ф.* Функциональное состояние яичников при маточных кровотечениях в климактерическом периоде. — В кн.: Маточные кровотечения в акушерстве и гинекологии. Киев, 1966, с. 193.
- Серебров А. И.* Вопросы раннего распознавания рака женских половых опухолей. — «Труды 3-й Всесоюз. конф. онкологов», 1967, с. 121.
- Серебров А. И.* Рак матки. Л., «Медицина», 1968, с. 326.
- Серов В. Н.* Нейро-эндокринные заболевания после патологической беременности и родов. — «Акуш. и гин.», 1970, № 2, с. 25.
- Серов В. Н.* Новые данные о гипоталамо-гипофизарных послеродовых нейро-эндокринных заболеваниях. — «Труды 12-го Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов», М., «Медицина», 1971, с. 460.
- Серов В. Н.* Диагностика и лечение послеродовых нейро-эндокринных заболеваний. — «Акуш. и гин.», 1973, № 4, с. 35.
- Серов В. Н., Макацария А. Д.* Некоторые гормональные пробы в диагностике послеродового гипопитуитаризма. — В кн.: Сборник научных работ аспирантов и ординаторов 1 Московск. мед. ин-та. М., 1969, с. 76.
- Серов В. Н., Гришина Н. Б., Денисов П. И.* Изменения в передней доле гипофиза у беременных животных после острой кровопотери. — В кн.: Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. Ч. 1, М., 1967, с. 135.
- Саатеев К. Н., Серов В. Н., Евдокимова В. И.* Нейроэндокринные заболевания у больных, перенесших инфицированный аборт. В кн.: Современные методы исследования и терапии в акушерстве и гинекологии. М., 1968, с. 147.
- Скипетров В. П.* Тканевые факторы свертывания крови плаценты в динамике беременности. — «Акуш. и гин.», 1968, № 1, с. 8.
- Соколов Е. Г.* Об уровне гонадотропных гормонов в моче больных, страдающих дисфункциональными маточными кровотечениями. «Акуш. и гин.», 1970, № 2, с. 59.
- Соколова Э. П.* Значение определения лютеинизирующего гонадотропина для характеристики ановуляции. — «Сов. мед.», 1968, № 8, с. 18.
- Старкова Н. Т., Писарская И. В.* Диагностика и лечение послеродовой гипоталамо-гипофизарной недостаточности. — «Акуш. и гин.», 1966, № 5, с. 25.
- Струков А. И.* Современные представления о соотношении структуры и функции. — «Вестн. АМН СССР», 1970, № 3, с. 3.
- Табачник Б. И.* Связь между железистой гиперплазией эндометрия и развитием рака тела матки. — «Вопр. онкол.», 1967, № 9, с. 40.
- Табачник Б. И.* Диагностика карциномы in situ эндометрия. — «Труды 3-й Всесоюз. конф. онкологов». М., 1967, с. 262.
- Тараканов Е. И.* Нейросекретия в норме и патологии. М., «Медицина», 1968, с. 219.
- Толстых А. С.* Отдаленные последствия массивных кровопотерь и шока в родах. — «Акуш. и гин.», 1967, № 2, с. 69.
- Топчиева О. И.* Гистологическая диагностика по соскобам эндометрия. М., «Медицина», 1967, с. 136.
- Угрюмова Р. П.* Специфические функции женского организма при опухолях

- головного мозга первично и вторично воздействующих на гипоталамус. — «Акуш. и гин.», 1966, № 10, с. 26.
- Утевский А. М. О взаимосвязи гормонов с другими группами биорегуляторов и биокатализаторов (ферментами, витаминами, микроэлементами, генами). — В кн.: Руководство по эндокринологии. Под ред. Б. В. Алешина, С. Г. Генеса, В. Г. Вогралика. М., «Медицина», 1973, с. 8.
- Флейшман Е. В. Система гипофиз — кора надпочечников при длительной кортикостероидной терапии. Л., «Медицина», 1967, с. 199.
- Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. Под ред. Н. И. Гращенкова. М., 1964.
- Физиология и патология климактерия женщины. Л., «Медицина», 1965, с. 270. Авт.: В. Г. Баранов, М. Г. Арсеньева, А. М. Раскин, Я. Д. Рафальская, О. Н. Савченко, Г. С. Степанов.
- Физиология и патология переходного периода женщины. Киев, 1967, Авт.: А. Ф. Макаrenchко, Н. В. Свечникова, В. Ф. Саенко-Любарская, А. Д. Динабург.
- Хамадьянов У. Р. Экскреция гонадотропных гормонов при дисфункциональных маточных кровотечениях. — «Казанск. мед. ж.», 1969, № 5, с. 63.
- Целибева Б. А. Психические нарушения при эндокринных заболеваниях. М., «Медицина», 1966, с. 206.
- Шабад Л. М. Некоторые экспериментальные данные о предраке. — «Вестн. АМН СССР», 1964, № 11, с. 17.
- Шабад Л. М. Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте. М., «Медицина», 1967, с. 384.
- Шеффер Д. Г. Гипоталамические (диэнцефальные) синдромы. М., «Медицина», 1971, с. 384.
- Ювенильные кровотечения, осложненные нарушением свертывающей системы крови. — «Акуш. и гин.», 1964, № 2, с. 69. Авт.: Л. Д. Заяц, Ч. С. Гусейнов, Н. Я. Лагутина, Г. А. Чернов, Л. Э. Ярустовская.
- Alimone V. Difficolta nella diagnosi istopatologica dell adenocarcinoma tuertino. — «Minerva ginec.», 1965, v. 17, p. 1093.
- Armenia C. S. Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. — «Obstet. and Gynec.», 1967, v. 30, p. 524.
- Boczkowski K., Teter J. Chromosomal endoreduplication in a case of Turner's syndrome with 46/XX karyotype. — «Lancet», 1965, v. 1, p. 659.
- Brown J. B. The normale menstruale cycles. In: Recent advances in ovarian and synthetic steroids. Searle, 1965.
- Canfield C. J., Bates R. W. Nonperperal galactorrhoea. — «New. Engl. J. Med.», 1965, v. 273, p. 897.
- Calström K., Furuhejelm M. Mechanisma of action of clomiphene. — «Acta Obstet. Gynec. Scand.», 1969, v. 48, Suppl. 3, p. 35.
- Чамов П. Дисфункционални маточни кръвотечения. София. «Медицина и физкультура», 1971, 212 с.
- Cohen M. M., Shaw M. W., The XV—fibrings with gonadal disgenesis and female phenotype. — «New Engl. J. Med.» 1965, v. 272, p. 1083.
- Diszjalusy E. Probable mode of action of oral contraceptives. — «Brit. med. J.», 1965, v. 2, p. 1395.
- Gemzell C. Ovum and foetus. — In: Scientific foundation of obstetrics and gynaecology. London, 1970, p. 131.
- Goldfarb A. F. Advances in the treatment of menstrual dysfunction. Philadelphia, 1964.
- Guinet P., Laurent C., Tourniaire J. Le syndrome de Turner XO—XX. In: Actualitis endocrinologiques. 6 seria. Paris, 1964, p. 47.
- Hild J. Zur Frage des Sheehan — Syndrome. — «Zbl. Gynäk.», 1965, Bd 44, S. 1502.
- Kase N., Andriole J. P., Sobrino L. Endocrine diagnosis of pituitary tumor in galactorrhoea syndroms. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1972, v. 114, p. 321.
- Kosowicz J. Adenihypophysis czesc gruczolowa przysadki. In: Endokrinologia kliniczna. Red. W. Hartwiga. Warszawa, 1972, t. 1, p. 139.

- Les agenesies ovariennes isolées avec taille normale.* — «Ann. endocr. (Paris)», 1964, v. 25, p. 25. Aut.: C. Laroche, L. Aubert, P. Deoille, P. Armand.
- Leone U., Franceschelli A., Ferreri A.* Analisi differenziale dell'FSH dell' LH urinari nel ciclo menstruale. — «Monit. obstet. gynec.», 1965, v. 26, p. 11.
- Lim N. Y., Dingman J. F.* Androgenic adrenal hyperfunction in acromegaly. — «New Engl. J. Med.», 1964, v. 271, p. 1189.
- Lorraine J. A., Bell E. T.* Fertility and contraception in the human female. Edinburgh, 1968.
- Magat A.* Posnamky k histologickým nálezom pri recidivujúcich dysfunkčných krvacaniach. — «Čsl Gynek.», 1966, m. 31, c. 25.
- Maneschi M.* Le anomalie del ciclo menstruale e loro terapia. — «Minerva Gynec.», 1974, v. 26, N 2, p. 95.
- Martius H.* Lehrbuch der Gynäkologie. Leipzig, 1964.
- Molitor K.* Akute postpartale Hypophysenschädigung (Morbus Sheehan) mit tödlichem Ausgang. — «Zbl. Gynäk.», 1965, Bd 47, S. 1616.
- Netter A., Netter—Lambert A., Clauvel J. P.* Maladie de Sheehan. — «Rev. franc. Gynec.», 1966, v. 61, p. 399.
- Polani P. E., Hunter W. F., Jennox B.* Chromosomalsex in Turner's syndrome with coarctation of the aorte. — «Lancet», 1964, v. 2, p. 120.
- Prolactin secretion in sixty-five patients with galactorrhea* — «Am. J. Obstet. Gyn.», 1974, v. 118, N 1, p. 91. Aut.: G. Tolis, M. Somma, J. van Campenhout, H. Friesen.
- Reed P. I., Clayman C. B., Palmer W. I.* Adrenocortical and pituitary responsiveness following long-term high dosage corticotropin administration. — «Ann. intern. Med.», 1964, v. 61, p. 1.
- Reinberg A.* Chronobiologie et cycles menstruels. — «C. R. Soc. franc. Gynec.», 1972, v. 42, p. 273.
- Sheehan H. L.* The recognition of chronic hypopituitarism resulting from postpartum pituitary necrosis. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1971, v. 111, p. 852.
- Sheehan H. L., Davis J. C.* Pituitary necrosis. — «Brit. med. Bull.», 1968, v. 24, p. 59.
- Sheehan-Syndrom* und Growiditat. — «Gebarts. u. Frauenheilk.», 1974, Bd 34, H. 2, S. 121. Aut.: A. Chrijssikopulos, B. Coutifaris, D. Ikkos, N. Gnafakis.
- Schval A. T.* The syndrome of pure gonadal dysgenesis. — «Am. J. Med.», 1965, v. 38, p. 615.
- Souham A., Richart R.* The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1966, v. 94, p. 637.
- Staemmler H.* Grundrisse der gynäkologische Endocrinologie. Stuttgart, 1965.
- Тетер Е.* Гормональное нарушение у мужчин и женщин. Варшава, «Польское гос. мед. изд-во», 1968, 700 с.
- Teter J.* Cytodiagnostyka hormonalna. Warszawa, 1970, 132 S.
- Teter J., Boczkowski K.* Testicular feminization with and without clitoral enlargement. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1966, v. 94, p. 813.
- Toih J., Szanyi I.* The inhibiting effect of a norsteroid on tumor formation and on the metabolism of tumor cells. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1966, v. 94, p. 518.
- Truskett J.* The treatment of endometrial carcinoma by the instillation of a progestational agents. Recent advances in ovarian and synthetic steroids. Sydney, 1964.
- Uher M.* Vyskyt a klinike sledovani atypicke hyperplazie endometria. — «Čsl. Gynec.», 1966, m. 31, c. 20.
- Юлес М., Холло И.* Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний. Будапешт. Изд-во АН Венгрии, 1967, 882 с.
- Wentz W. B.* Treatment of persistent endometrial hyperplasic with progestins. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1966, v. 96, p. 999.
- Уилкинс Л.* Диагностика и лечение эндокринных нарушений в детском и юношеском возрасте. Пер. с англ. М., «Медгиз», 1963, 415 с.
- Zander J., Holzmann K.* Störungen der menstruellen Zyklus und ihre Behandlung. In: Gynakol. u. Geburtshilfe. Hrsg. O. Käser e. a. Stuttgart, 1969, S. 315.

V. Эндокринные формы бесплодия женщины

Эндокринное бесплодие — это бесплодие, обусловленное нарушением циклических процессов в яичнике, в результате чего наступает ановуляция или замедленное созревание фолликула с неполноценной лютеиновой фазой. При обеих формах бесплодия нарушается процесс овуляции и в брюшной полости не появляется яйцеклетки, готовой к оплодотворению. Частота эндокринного бесплодия составляет 35—45% женского бесплодия (Е. П. Майзель, 1965; С. Н. Хейфец, 1970; Bickenbach, Döring, 1967; Staemmler, 1969).

Эндокринное бесплодие может быть обусловлено наличием синдрома склерокистозных яичников или синдрома Штейна—Левенталя, недоразвитием или отсутствием яичников (синдром Тернера), аденогенитальным синдромом, нарушением функции щитовидной железы, ожирением, различными экстрагенитальными заболеваниями и хроническими интоксикациями, нарушающими циклические процессы в яичниках, а также может являться следствием перенесенного воспалительного процесса гениталий в результате склеротических изменений в яичниках.

При всех этих патологических состояниях возникает нарушение процесса созревания фолликула по типу атрезии или его персистенции с последующей ановуляцией или происходит замедленное созревание неполноценного фолликула с развитием неполноценной лютеиновой фазы. Кроме того, эндокринное бесплодие может быть результатом отсутствия циклических изменений в яичниках при аменореях центрального генеза. Клиника эндокринного бесплодия крайне разнообразна. Бесплодие может наблюдаться на фоне клинически нормального цикла, аменореи, олигоменореи и различных дисфункциональных кровотечений.

Диагноз эндокринной формы бесплодия ставится после исключения мужского бесплодия и анатомических изменений в маточных трубах, матке и малом тазу (перитубарные спайки). Желательно также провести пробу на совместимость спермы и

шеечного секрета по Шуварскому. Сущность теста заключается в следующем: через 1—2 ч после полового сношения содержимое из заднего свода влагалища и из шейки матки исследуют под микроскопом. Пробу считают положительной (++) , если в поле зрения обнаружены пять подвижных сперм и более. При подозрении на склерокистозные яичники, дисгенезию гонад, туберкулез гениталий следует проводить биконтрастную гинекографию. Необходимо учитывать, что гистеросальпингография водорастворимыми контрастными веществами (кардиотраст, уротраст) позволяет выявлять, кроме анатомических изменений в половой системе, нарушения в перистальтике маточных труб, гиперплазию эндометрия и неполноценность лютеиновой фазы по ширине истмикоцервикального канала во вторую фазу менструального цикла.

Установив диагноз эндокринного бесплодия, следует уточнить степень нарушения функции яичников и определить уровень поражения в кольцевой системе гипоталамус—гипофиз—яичники, исключив при этом поражение других эндокринных желез (надпочечники, щитовидная железа). Это не всегда бывает легко, так как нарушение функции одного из звеньев этой единой в функциональном отношении сложной системы вызывает дисфункцию всей системы в целом. Однако определение экскреции гонадотропинов, эстрогенов, прегнандиола в течение менструального цикла в сочетании с результатами обследования по тестам функциональной диагностики и данными электроэнцефалографии, как правило, позволяет обнаружить первичный уровень поражения и назначить патогенетически обоснованную терапию. В условиях женской консультации достаточно определение кольпоцитогаммы и длины натяжения шеечной слизи на 7-й, 14-й и 21-й день менструального цикла и ежедневное измерение базальной температуры в течение менструального цикла.

Эти простые методы исследования позволяют определить характер нарушения функции яичников по типу ановуляции с гиперили гипоэстрогенией или по типу неполноценной лютеиновой фазы. При последней форме разница в базальной температуре в первую и во вторую фазу менструального цикла бывает незначительная, не больше $0,3-0,5^{\circ}$, а при ановуляции базальная температура всегда монофазная.

При наличии сопутствующего кольпита или беспорядочных кровянистых выделений по данным кольпоцитогаммы КПИ может быть низким (ниже 20—30), несмотря на достаточную насыщенность организма эстрогенами. В этих случаях следует измерять длину натяжения шеечной слизи между браншами корнцанга. Длина слизистой нити свыше 5—6 см указывает на достаточное количество эстрогенов в организме женщины.

Л е ч е н и е больных с эндокринным бесплодием должно быть дифференцированным в зависимости от генеза и характера нарушения функции яичников, а также от длительности бесплодия и сопутствующих заболеваний. При бесплодии, обусловленном

синдромом Штейна—Левентала, показана клиновидная резекция яичников, адреногенитальным синдромом — терапия преднизолоном по 5—10 мг ежедневно или в первую фазу менструального цикла под контролем экскреции 17-кетостероидов мочи на нижней границе нормы. При дисгенезии гонад и выраженных формах недоразвития яичников и гипоплазии матки лечение является безуспешным. Лечение бесплодия при ожирении, различных экстрагенитальных заболеваниях, нарушении функции щитовидной железы следует начинать с основного заболевания, в результате чего, как правило, нормализуется функция яичников и наступает беременность.

Бесплодие, сопровождающееся легкими формами нарушения менструального цикла, можно лечить циклической гормонотерапией (эстрогены в первую фазу и прогестерон во вторую фазу менструального цикла). Сторонниками циклической гормональной терапии являются И. Л. Брауде, М. С. Малиновский (1957), А. И. Серебров (1957) и Е. И. Кватер (1967). Другие авторы (Г. В. Труевцева, 1965; Е. П. Майзель, Г. Ф. Хрусталева, 1965; Е. Терер, 1968; С. Н. Хейфец, 1970) рекомендуют назначать только хориальные гонадотропины во вторую фазу менструального цикла при ановуляции на фоне достаточной насыщенности организма эстрогенами. Однако эти виды терапии недостаточно эффективны и большинство авторов отмечают хороший эффект в результате лечения только в 10—30% случаев при легких формах нарушения менструального цикла (Г. В. Труевцева, 1965; С. Н. Хейфец, 1970).

Исследования последних лет показали, что эти формы эндокринного бесплодия хорошо лечатся прерывистыми курсами синтетических прогестинов типа овулена или бисекурина, а также инфекундином. Лечение эндокринного бесплодия лучше проводить после предварительного выскабливания слизистой оболочки матки для исключения хронического эндометрита и удаления часто встречающихся у этих больных гиперплазии и полипоза эндометрия. На 5—6-й день после выскабливания или менструации назначают синтетические прогестины по 1 таблетке в день в течение 21 дня. Через 2 дня после лечения наступает менструальноподобная реакция, которая обычно продолжается 4—5 дней. С 5-го дня менструального цикла снова назначают синтетические прогестины. Всего проводят 2—3 цикла гормонотерапии с перерывом в 7 дней, после чего делают перерыв в лечении на 2—3 мес. Можно проводить 3—4 подобных цикла лечения. При этом необходимо учитывать, что у больных с гиперплазией эндометрия на фоне гиперэстрогении продолжительность назначения синтетических прогестинов можно увеличивать до 4—5 мес, а у больных с гипофункцией яичников лучше синтетические прогестины давать не более 1—2 мес с последующим перерывом в 2—3 мес.

Эффективность лечения эндокринных форм бесплодия синтетическими прогестинами объясняется появлением стимуляции сис-

темы гипоталамус—гипофиз—яичники вследствие rebound, или отраженного, эффекта после прекращения лечения, так как во время их приема наблюдается выраженное тормозящее влияние на гипоталамо-гипофизарную систему.

Проведенное нами лечение 92 больных с эндокринным бесплодием прерывистыми курсами синтетических прогестинов показало, что этот вид лечения оказался эффективным у каждой второй больной с неполноценной лютеиновой фазой или легкой формой нарушения менструального цикла, сопровождающейся ановуляцией.

Гормонально-электрофизиологические исследования свидетельствуют о том, что беременность наступала чаще у тех больных, у которых после отмены синтетических прогестинов имеется выраженный стимулирующий rebound эффект. У больных с эндокринной формой бесплодия при наличии ановуляции и дисфункциональных кровотечений лечение синтетическими прогестинами следует проводить более длительно (иногда в течение 5—6 мес). Согласно полученным нами данным, беременность при этой патологии наступает у каждой третьей больной.

Что касается бесплодия у больных с аменореей, то лечение этих больных представляет большие трудности и лечение их синтетическими прогестинами малоэффективно (в 10%). Полученные данные указывают на то, что наибольшая эффективность при лечении синтетическими прогестинами может быть достигнута у больных с резко выраженными нарушениями функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Известно, что синтетические прогестины оказывают резко выраженное тормозящее влияние на все уровни системы гипоталамус—гипофиз—яичник, во много раз превышающее влияние применяемой раньше терапии эстрогенами и прогестероном (З. П. Соколова, 1969; Pincus, 1957; Haller, 1970; Szontagh, 1970). Необходимо отметить, что наряду с этим лечение синтетическими прогестинами в течение 2—4 мес дает возможность выяснить функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и ее резервные возможности, что позволяет определить более рациональный выбор метода гормональной терапии с учетом возраста больной и длительности заболевания.

При отсутствии адекватной реакции на отмену прогестинов следует применять препараты, непосредственно стимулирующие овуляцию — кломифен или пергонал. Кломифен — это аналог синтетического нестероидного эстрогена, который имеет структуру стильбэстрола и часть молекулы ТАСЕ (Chlorotrianisen).

Кломифен получил широкое применение в клинике, начиная с 1961 г., когда Greenblatt случайно обнаружил, что кломифен является сильным стимулятором овуляции. В настоящее время в литературе описано рождение свыше 6700 детей благодаря применению кломифена (Maggregor, 1968).

В эксперименте кломифен впервые был описан как эффективный ингибитор плодовитости у крыс (Lednicer, 1961). В дальнейшем

было установлено, что кломифен в малых дозах усиливает, а в больших дозах тормозит секрецию гонадотропинов (Greenblatt, 1967).

Кломифен не обладает эстрогенной или гестагенной активностью и токсичен только при длительном применении больших его доз [5—40 мг на 1 кг веса животного в течение 40—50 нед] (Swyer, 1970).

Установлено, что кломифен вызывает различное действие в зависимости от исходного уровня эстрогенов в организме животного. Так, при малом количестве эндогенных эстрогенов кломифен оказывает умеренное действие, в результате чего происходит увеличение веса матки и ороговение эпителия во влагалище у кастрированных крыс. В то же время при высокой эстрогенной насыщенности кломифен приобретает высокую антиэстрогенную активность, что объясняется его способностью замещать эстрадиол в эстрогенчувствительных рецепторах и тем самым снижать их физиологическое действие (Greenblatt, 1967). Наряду с этим и различные дозы кломифена оказывают однозначные сдвиги в организме животного. Так, оказалось, что кломифен в больших дозах блокирует действие эстрогенов на матку путем торможения синтеза белка и гликогена, а в малых дозах увеличивает рост матки у неполовозрелых животных вследствие усиления синтеза гликогена (Swyer, 1970).

В клинической практике кломифен стал широко применяться в течение последних 10 лет в связи с тем, что он оказался активным стимулятором овуляции (Kistner, Smith, 1961; Greenblatt e. a., 1961; 1967; Jeffcoate, 1967; Robertson, Graut, 1967; Israel e. a., 1967; Jalattae e. a., 1970). Однако механизм действия кломифена до сих пор остается окончательно не выясненным (Kistner, Smith, 1960).

Согласно гипотезе Roy, Greenblatt, Manesh, Jundek (1964), кломифен стимулирует овуляцию вследствие непосредственного влияния на гипоталамо-гипофизарную систему, что вызывает усиленную секрецию гонадотропинов, стимулирующих биосинтез стероидов в яичниках при условии их нормальной энзимной способности отвечать на стимуляцию гонадотропинами. Эти авторы считают, что антиэстрогенная активность кломифена приводит к растормаживанию ФСГ — РФ¹ в гипоталамусе, что в свою очередь обуславливает последовательное увеличение экскреции ФСГ, эстрогенов и затем ЛГ.

Эта гипотеза подтверждается экспериментальными данными Eisenfeld и Axelrood (1967), показавшими, что введение кломифена вызывает снижение концентрации эстрадиола в гипоталамусе у крыс, что указывает на возможность конкурирующего влияния кломифена и эстрогенов на гипоталамическом уровне. Данные Kahwanago с соавторами (1970) о способности кломифена оказы-

¹ Релизинг-фактор ФСГ.

вать тормозящее действие на «связывание» эстрадиола рецепторами гипоталамуса и гипофиза также подтверждают это.

Объяснение механизма действия кломифена на систему гипоталамус—гипофиз только конкурирующим влиянием с эстрогенами осложняется данными о том, что различные дозы кломифена и введение его в различные отделы головного мозга вызывают неоднозначные сдвиги в секреции и выделении ФСГ и ЛГ аденогипофизом. Так, Boyar (1970) показал, что введение малых доз кломифена 0,3 мг/кг стимулирует секрецию ФСГ, а затем ЛГ, в то время как увеличение дозы кломифена в 10 раз вызывает противоположный эффект.

Igarashi, Jburi, Rubo, Kamioka, Jokota, Jlara, Matsumoto (1967) на основании введения кломифена в различные отделы головного мозга показали, что кломифен стимулирует выделение ФСГ, а также синтез и выделение ЛГ аденогипофизом. При этом, согласно данным авторов, кломифен оказывает более сильное действие на гипоталамус, чем на аденогипофиз. Согласно второй гипотезе, предполагается, что кломифен непосредственно стимулирует стероидогенез в яичнике, что в свою очередь оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарную систему (Carlstrom, Furuholm, 1969). Эта гипотеза подтверждается клиническими данными, показавшими возможность увеличения выделения эстрогенов после приема кломифена без предварительного повышения ФСГ (Loraine, Bell, 1961; Smith, 1966; Behrman, Gosling, 1969). Эта гипотеза находит свое подтверждение и в экспериментальных исследованиях. Так, Smith и Doy (1963) показали, что при добавлении кломифена в среду, содержащую тестостерон и плацентарные микросомы, происходит усиление продукции эстрогенов из тестостерона в 1,6 раза.

Данные Hammerstein (1969, 1971) указывают на возможность усиления синтеза прогестерона из ацетата в желтом теле человека (*in vitro*) при добавлении небольших количеств кломифена путем активизации энзимной системы 3- β -ол-дегидрогеназы. В то же время при увеличении дозы кломифена синтез прогестерона резко тормозится.

Israel (1967) считает, что обе гипотезы должны быть приняты как важные рабочие гипотезы, и, очевидно, кломифен обладает возможностью двойного действия, что подтверждается увеличением экскреции как гонадотропинов у женщин с удаленными яичниками, так и эстрогенов. Это может быть объяснено энзимными изменениями в биосинтезе эстрогенов не только в яичнике, но и в надпочечнике, что вызывает увеличение синтеза эстрадиола, который в свою очередь обуславливает выход необходимых для овуляции гонадотропинов.

Кломифен нашел широкое применение для лечения больных с эндокринными формами бесплодия в результате его способности стимулировать овуляцию. Кломифен можно применять у больных с нерезко выраженной гипофункцией яичников, неполноценной

лютеиновой фазой, при дисфункциональных маточных кровотечениях, а также у больных со склерокистозными яичниками и при тяжелых нарушениях функции яичников по типу аменореи. Кломифен также применяют у больных с аменореей как функциональную пробу перед лечением гонадотропинами (Crooke, 1970; Usubiga e. a., 1970; Arrighi e. a., 1970) и при комбинированном лечении в сочетании с гонадотропинами (Таумог, 1971). Кломифен обычно назначают по 50—100 мг, начиная с 5—7-го дня менструального цикла или с 5—7-го дня от начала менструальноподобной реакции, вызванной прогестероном. Курс лечения обычно продолжается 5—7 дней. При отсутствии эффекта дозу кломифена увеличивают до 100—150 мг в день и назначают повторные курсы лечения, иногда до 5—6 курсов (Kistner, 1961; Wider e. a., 1968).

Для иллюстрации зависимости эффективности лечения от дозы препарата приводим данные Roland (1970) (табл. 8).

Таблица 8

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КЛОМИФЕНОМ ОТ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Доза на курс лечения, мг	Показания		
	вторичная аменорея, %	ановуляторные циклы, %	синдром Штейна — Левенталя, %
250	13—33	26—30	5—33
500	7—27	20—32	2—20
750	2—11	17—40	1—13
Всего . . .	22—26	63—33	8—24

Из данных табл. 8 видно, что чаще всего овуляция наступает при первом курсе лечения малыми дозами (50 мг в течение 5 дней).

Эффективность лечения кломифеном принято оценивать по количеству появившихся овуляций. Однако конечной целью такой терапии обычно является наступление беременности. Среди больных, у которых возникла овуляция, процент наступления беременности колеблется в пределах 5—30 (Black 1964; Johnson e. a., 1966; Ferriman e. a., 1967; Alvarez-Bravo e. a., 1967; Jeffcoate, 1967). По сводным данным лаборатории Merrell, впервые синтезировавшей кломифен для клинического применения, у 1450 (24%) из 5569 больных было отмечено наступление 1654 беременностей. Из 1654 беременностей 1223 были доношены, причем у 100 женщин роды были двойней или тройней. В 22% беременность закончилась самопроизвольным абортom. Эти показатели являются довольно высокими, если их сравнить с количеством самопроизвольных абортов у здоровых женщин (10%). В то же время у женщин, страдавших в течение длительного времени первичным бесплодием, процент самопроизвольных абортов составляет 20,3, а вторичным бесплодием — 24,8 (Vuxton, 1958).

Таким образом, частота самопроизвольных абортс у больных, леченных кломифеном, примерно такая же, как и у женщин, страдавших бесплодием, при лечении другими методами.

По сводным данным той же лаборатории, у 28 из 1938 плодов, т. е. в 1,44% случаев, были отмечены такие пороки развития, как расщепление верхней губы и неба, полидактилия, болезнь Дауна, микроцефалия.

Согласно литературным данным, кломифен при разумном и осторожном применении почти не вызывает тяжелых осложнений, обладает незначительными побочными действиями. Данные о характере и частоте побочных явлений приведены в табл. 9. Такие побочные явления, как приливы, увеличение яичников, дискомфорт в животе (боли, метеоризм) и меноррагия, асцит, образование лютеиновых кист с последующим разрывом и кровотечением в брюшную полость, являются симптомами гиперстимуляции яичников.

Таблица 9
ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КЛОМИФЕНА

Характер побочных явлений	Частота побочных явлений в %	
	по Johnson	по Swyer
Приливы	14	14,7
Увеличение яичников	14	19,5
Дискомфорт в животе	6	3,3
Тошнота, рвота	2	4,4
Расстройство зрения	2	2,6
Нагрубание молочных желез	1,8	—
Неврозы и бессонница	1,5	—
Головные боли	1,4	—
Головокружение	1,4	—
Учащение мочеиспускания	1,4	—
Депрессия и усталость	1,0	1,5
Меноррагия	1,0	—
Прибавление в массе	0,8	—
Дерматит	0,8	—
Выпадение волос	0,3	—
Усиление аппетита	0,5	—

Нарушение зрения, дерматит и выпадение волос относятся к симптомам токсического действия кломифена и появляются обычно только при приеме больших доз кломифена. Эти осложнения бывают крайне редко и наступают только при передозировке препарата и повышении экскреции эстрогенов до 500—600 мг/сут.

Согласно литературным данным, применение кломифена в дозах не более 100—150 мг в течение 5 дней, как правило, не вызывает тяжелых осложнений, связанных с гиперстимуляцией яичников. В литературе описан случай чрезмерного увеличения размера яичников у больной, страдавшей синдромом поликистозных яичников, при применении кломифена по 100 мг в течение

14 дней (Southam, Janovski, 1962). Увеличение яичников при их гиперстимуляции связано с возникновением в яичниках лютеиновых кист, которые постепенно подвергаются обратному развитию после отмены лечения кломифеном.

При клиническом применении кломифена возможно появление трех типов реакции: увеличение секреции эстрогенов, появление овуляции и отсутствие эффекта (Bell, Loraine, 1966; Fowsend e. a., 1966; Johnson e. a., 1966; Maggregor e. a., 1967). Различная реакция яичников в ответ на применение кломифена зависит от индивидуальности больных, дозы препарата и длительности лечения. Анализ сводных данных (Maggregor, 1967) показал, что при лечении 3220 больных кломифеном с различными эндокринными нарушениями овуляция возникла у 70,9% (табл. 10).

Таблица 10

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОВУЛЯЦИИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОМИФЕНА

Диагноз	Число больных	Овуляция, %
Синдром поликистозных яичников	658	77,2
Синдром аменорей и галакторей	104	36,5
Аменорея после применения контрацептивов	53	75,5
Психогенная аменорея	128	58,6
Олигоовуляция (менструация с интервалом в 1—6 мес)	1 596	80,1
Олигоовуляция (менструация с интервалом в 6 и более мес)	497	52,9
Гипофизарно-яичниковая дисфункция	72	5,6
Другие показания	112	68,8
Всего	3 220	70,9

Из приведенных в табл. 10 данных видно, что кломифен оказался наиболее эффективным у больных с редкими менструациями (1 раз в 3—6 мес) — у 80,1%, т. е. у больных, у которых функция яичников была снижена, но сохранилась способность гипоталамо-гипофизарной системы периодически вызывать овуляторные циклы в яичниках.

Достаточно высокая эффективность терапии кломифеном отмечена также у больных с аменореей, возникшей после длительного применения контрацептивов (у 75,5%). Причиной ановуляции после применения контрацептивов обычно является состояние торможения гипоталамо-гипофизарной системы, хотя функциональные резервы этой системы обычно сохранены. Отмечается также большой процент овуляции (77,2) у больных с поликистозными яичниками. Высокую чувствительность к лечению кломифеном у больных с поликистозными яичниками отмечали также другие авторы (Kistner, 1965; Wider e. a., 1968).

Интересно отметить, что несмотря на высокий процент появления овуляции у больных со склерокистозными яичниками на фоне лечения кломифеном, беременность наступает редко, что, по-видимому, связано с замедленным выходом яйцеклетки вследствие утолщения коркового слоя яичника или с затрудненной выдачей оплодотворенной яйцеклетки на слизистую оболочку матки, измененную под влиянием большого количества андрогенов, синтезирующихся обычно в поликистозных яичниках (Ferriman e. a., 1967). Наряду с этим Roland (1970) отмечал наиболее высокую эффективность лечения больных с ановуляцией и дисфункциональными кровотечениями (у 72%) по сравнению со склерокистозными яичниками (у 53%).

Такие противоречивые данные об эффективности лечения кломифеном можно объяснить трудностью диагностики склерокистозных яичников и отсутствием единого взгляда на эту патологию разных авторов. Кроме того, эффективность терапии кломифеном, очевидно, определяется резервной способностью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Большинство авторов отмечают высокую эффективность лечения кломифеном у больных с достаточно высокой эстрогенной насыщенностью организма. Так, по данным Townsend (1966), кломифен эффективен только при суточной экскреции эстрогенов не менее 10 мкг/сут. По мнению других авторов (Kistner, 1965; Ferriman e. a., 1967), стимуляция овуляции кломифеном возможна только у больных с экскрецией эстрогенов не менее 20 мг/сут.

Имеются указания некоторых авторов (Greemblatt e. a., 1964; Bell, Loraine, 1966) на малую эффективность кломифена у больных с исходной высокой секрецией гонадотропинов. Очевидно, это относится к больным, у которых яичниковая ткань не способна отвечать на стимуляцию гонадотропинами и кломифеном. Такое расхождение между частотой овуляции и наступлением беременности принято объяснять появлением циклической секреции ЛГ в несоответствующее время, в результате чего наступает преждевременная лютеинизация фолликулов без полноценной овуляции.

Применение кломифена у больных с нарушенным выделением гонадотропинов выявило его малую эффективность по сравнению с гонадотропинами. Кроме того, необходимо отметить, что у каждой пятой женщины (у 18,5%) с наступлением беременности после применения кломифена возникает ее прерывание во втором триместре.

Наш опыт применения кломифена у больных с наличием ановуляции показал, что овуляция возникла почти у всех больных, но беременность наступила лишь у немногих (И. А. Мануилова, Т. Я. Пшеничникова, 1972). Вместе с тем применение кломифена у больных с неполноценной лютеиновой фазой менструального цикла менее эффективно, чем применение синтетических прогестинов.

У большинства больных через 10—12 дней после приема кломифена наступает повышение экскреции эстрогенов до 50—70 мкг/сут и происходит овуляция с последующим повышением базальной температуры и экскреции прегнандиола. Если беременность не наступила, то через 10—12 дней после повышения базальной температуры происходит менструальноподобная реакция.

Эффективность лечения кломифеном у больных с экскрецией эстрогенов ниже 10 мкг/сут была незначительна. Только у 1 из 8 больных с длительной аменореей нам удалось наблюдать наступление беременности. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение больных с неполноценной лютеиновой фазой синтетическими прогестинами оказывается более эффективным, чем применение кломифена. Данные Arrighi (1970) подтверждают низкую эффективность кломифена при данной патологии.

Имеются литературные данные о том, что при отсутствии эффекта от лечения кломифеном хороший результат может быть получен от комбинированного лечения в сочетании с хориальным гонадотропином при нарушении выделения ФСГ и продукции ЛГ или в сочетании с ЧМЗ при нарушении продукции ФСГ и выделения ЛГ (Kistner, 1966, Rabau e. a., 1968).

Из приведенных данных видно, что кломифен является активным стимулятором овуляции, однако применение его требует тщательного предварительного обследования больных, установления правильного диагноза, осторожного подбора дозы препарата и внимательного наблюдения за больной в процессе лечения во избежание нежелательных побочных действий и гиперстимуляции яичников.

При бесплодии на фоне аменореи центрального генеза и низкой экскреции гонадотропинов и эстрогенов (ниже 10 мкг/сут) показано лечение гонадотропинами. В настоящее время применяются только ЧМЗ, полученные из гипофизов или из мочи женщин в периоде менопаузы, в связи с тем, что к гонадотропинам из СЖК или гипофизов овец при повторном введении вырабатываются антитела, которые существенно снижают их активность.

Установлено, что хотя гипофизарные гонадотропины и гонадотропины из мочи беременных женщин отличаются химически (Butt, 1970) и иммунологически (Таушот, Тамادا, 1967), клинически они обладают одинаковым эффектом (Dizsfalussy, 1964). Имеются также данные о том, что наибольшим эффектом обладают гонадотропины, содержащие ФСГ и ЛГ в соотношении 1 : 1 (Jacobsen, Marshall, 1969; Jones e. a., 1969).

В литературе описано наступление больше 1000 беременностей в результате лечения гонадотропинами. При этом большинство авторов (Shearman, 1969; Gemzell, 1970; Thompson, Hansen, 1970; Butler, 1971) считают, что беременность в среднем наступает в 36% случаев (от 25 до 46%).

Анализ эффективности лечения гонадотропинами в зависимости от исходного уровня гормонов показал наилучшие результаты

у больных с аменореей при низком уровне гонадотропинов и эстрогенов. Большинство авторов (Thompson, Hansen, 1970; Marshall, Wider, 1971) рекомендуют ежедневные инъекции гонадотропинов до тех пор, пока экскреция эстрогенов не достигнет 50—60 мкг/сут; после этого через 24—48 ч вводят 9000 единиц хориального гонадотропина однократно или в течение 3 дней. При этом очень важно правильно определить дозу гонадотропинов, продолжительность их введения, время введения хориального гонадотропина и при появлении овуляции оценить функцию желтого тела.

Сложность вопроса заключается в том, что ответная реакция на гонадотропины в значительной мере зависит от степени созревания фолликула в момент начала лечения, о чем можно судить только косвенно. К наиболее частым осложнениям при лечении гонадотропинами относится многоплодная беременность и преждевременное прерывание беременности у каждой пятой женщины (у 19—20%). Что касается синдрома гиперстимуляции яичников, то он встречается в тяжелой форме у 8,4% больных.

Впервые Posefto и Montianino в 1964 г. описали появление больших лютеиновых кист после введения гонадотропинов, причем разрыв этих кист обычно появляется через 30 дней после вызванной овуляции. В настоящее время получены данные о том, что яичник и именно лютеиновая ткань является источником гиперсекреции стероидов (эстрогенов, 17-кетостероидов, прегнандиола и прегнантриола), которые снижаются только к концу первого триместра беременности по мере регрессии желтого тела (Lunefeld, 1968). Поэтому если после введения гонадотропинов уровень эстрогенов достиг 200 мкг/сут, то никогда не следует вводить хориальный гонадотропин. При этом необходимо отметить, что разница между количеством гонадотропинов, необходимых для наступления беременности и для гиперстимуляции яичников, крайне мала (Lunefeld, 1967; Таумог, 1967). В то же время, несмотря на эти недостатки, терапия гонадотропинами значительно более эффективна по сравнению с эстрогенами (Gemzell, 1970), которые в последнее время для вызывания овуляции вводят внутривенно (Polishuk, Sharf e. a., 1961).

Лечение пергоналом проводилось нами у 10 больных с аменореей длительностью 10 лет и больше с низкой экскрецией гонадотропинов и эстрогенов (ниже 10 мкг/сут). При лечении пергоналом дозу препарата подбирали индивидуально, учитывали различную ответную реакцию яичников на экзогенное введение гонадотропинов. Стимулирующий эффект пергонала определялся на основании ежедневного исследования экскреции эстрогенов. В результате лечения пергоналом у всех больных была вызвана овуляция, но только у 2 из 10 наступила беременность.

Анализ проведенных нами клинико-гормональных исследований показал, что лечение кломифеном и пергоналом при тщательном гормональном контроле позволяет избежать гиперстимуля-

ции яичников. Умеренная гиперстимуляция яичников, выражающаяся в некотором увеличении размера яичников, появлении приливов, метеоризма и незначительных болей внизу живота, наблюдалась нами после лечения кломифеном у 2 и пергоналом у 1 больной. Экскреция эстрогенов у этих женщин увеличилась до 300—600 мкг/сут (И. А. Мануилова и др., 1971).

Проведенные нами сравнительно клинико-гормональные исследования показали, что в выборе метода лечения эндокринных форм бесплодия следует учитывать не только исходный уровень гонадотропинов и эстрогенов, но и выраженность и продолжительность отраженного эффекта после применения функциональной пробы с прогестинами. У большинства больных с выраженным стимулирующим эффектом и наличием достаточных резервных возможностей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы лечение синтетическими прогестинами оказывается эффективным. При отсутствии адекватной реакции на отмену прогестинов следует в зависимости от исходного уровня эстрогенов и гонадотропинов применять кломифен или пергонал.

Литература

- Кватер Е. И. Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М., «Медицина», 1967, 356 с.
- Майзель Е. П. Клиника и терапия бесплодия. Л., «Медицина», 1965, с. 151.
- Майзель Е. П., Хрусталева Г. Ф. Уточнение диагностики некоторых эндокринных нарушений у женщин, страдающих бесплодием. М., 1967.
- Мануилова И. А., Пшеничникова Т. Я. Современные методы диагностики и лечения эндокринных форм бесплодия. — В кн.: Некоторые актуальные вопросы акушерско-гинекологической эндокринологии. М., 1971, с. 104.
- Мануилова И. А., Пшеничникова Т. Я. Диагностика и лечение эндокринных форм бесплодия. — «Акуш. и гин.», 1972, № 6, с. 17.
- Серебров А. И. Рак матки. Л., «Медицина», 1968, с. 326.
- Соколова З. П. Значение определения лютеинизирующего гонадотропина для характеристики ановуляции. — «Сов. мед.», 1969, № 8, с. 18.
- Хейфец С. Н. Бесплодие эндокринного происхождения у женщин. М., «Медицина», 1970, с. 191.
- Behrman S. J., Gosling J. R. C. Fundamentals of gynecology., 1969.
- Bell E. T., Loraine J. A. General discussion on gonadotrophic hormones. In: Recent research on gonadotrophic hormones. Edinburgh, 1967, p. 305.
- Bickenbach W., Döring G. Die Sterilität der Frau. Stuttgart, 1967.
- Boyar R. M. Effects of clomiphene citrate on pituitary FSH, FSH—RF and release of LH in immature and nature rats. — «Endocrinology», 1970, v. 86, p. 629.
- Butler J. K. Clinical results with human gonadotrophins in anovulation, using two alternative dosage schemes. — «Postgrad. Med. J.», 1972, v. 48, p. 27.
- Butt W. Development in the pharmacology and clinical use of human gonadotrophins. In: Proceedings. Royal-Society of Medicine Ed. J. Butler. London, 1970, p. 1.
- Carlström K., Furuhielm M. Mechanisms of action of clomiphene. — «Acta obstet. gynec. scand.», 1969, v. 48, suppl. 3, p. 35.
- Clomiphene citrate in function studies of amenorrhoea. — «Intern. J. Gynaec. Obstet.», 1970, v. 8, part 2, p. 146.
- Clomiphene in infertility. — «Intern. J. Gynaec., Obstet.», 1970, v. 8, part 2, p. 274. Aut.: A. Arrighi, E. Young, E. Retamosa, L. A. Arrighi.

- Crooke A. C. Human gonadotrophins. In: Scientific foundation of obstetrics and gynaecology, 1970, p. 495.
- Eisenfeld A. J., Axelrod J. Evidence for estradiol binding sites in the hypothalamus — effect of drugs. — «Biochem. Pharmacol.», 1967, v. 16, p. 1781.
- Gemzell C. Recent results of human gonadotropin therapy. In: Clinical application of human gonadotropin. Proc. Workshop confer. Hamburg, 1970, p. 6.
- Goldman A. S. Inhibition of 3-hydroxysteroid dehydrogenase from pseudomonas testosteroni by various estrogenic and progestinic steroids. — «J. clin. Endocr.», 1967, v. 27, p. 320.
- Greenblatt R. B., Manesh V. B. Indication of ovulation with clomiphene citrate. — In: Year book of endocrinology, Chicago, 1964—1965, p. 248.
- Haller J. Ovulationshemmung durch Hormone. Stuttgart, 1971.
- Hammerstein J. Mode of action of clomiphene. — «Acta endocr.» 1969, v. 60, p. 635.
- Immunologic relationship between urinary and pituitary follicle — stimulating hormone. — «J. clin. Endocr.», 1967, v. 27, p. 709. Aut.: M. L. Taymor, T. Tamada, M. Soper, W. F. Blatt.
- Induction of ovulation by combined administration of human menopausal gonadotropins and clomiphene citrate. — «Obstet. Gynec.», 1968, v. 31, p. 110. Aut.: E. Rabau, S. Mashiach, D. M. Serr, H. Melmed.
- Israel S. L. Diagnosis and treatment of menstrual disorders and sterility. New York, 1967.
- Jacobson A., Marshall J. R. Ovulatory response rate with human menopausal gonadotropins of varying FSH/LH ratios. — Fertil. and Steril., 1969, v. 20, p. 171.
- Jeffcoate T.N.A. Ovulation and menstruation in relation to lactation. — In: Principles of gynaecology. London, 1967, p. 213.
- Johnson J. E., Bunde C. A., Hoekenga M. T. Clinical experience with clomiphene. — «Pacif. Med. Surg.», 1966, v. 74, p. 153.
- Jones G. S., De Moraes Ruessen M., Johanson A. J. Elucidation of normal ovarian physiology by exogenous gonadotropin stimulation following steroid pituitary suppression. — «Fertil. and Steril.», 1969, v. 20, p. 14.
- Kahwanago I., Heinrichs W., Herrmann W. L. Estradiol receptors in hypothalamus and anterior pituitary glands: inhibition of estradiol binding by SH-group blocking agents and clomiphene citrate. — «Endocrinology», 1970, v. 86, p. 349.
- Kistner R. W. Induction of ovulation with clomiphene citrate (clomid). — «Obstet. Gynec. Survey», 1965, v. 20, 6, p. 873.
- Kistner R. W. Use of clomiphene citrate, human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin for induction of ovulation in the human female. — «Fertil. and Steril.», 1966, v. 17, p. 569.
- Lunenfeld B. Gonadotrophin therapy. I. Studies in female subjects. (Discussion). — In: Recent research on gonadotrophic hormones. Ed. by E. T. Bell, J. A. Lorain. Edinburgh, 1967, p. 257.
- Mac Gregor A. H., Johnson J. E., Bunde C. A. Further clinical experience with clomiphene citrate. — «Fertil. and Steril.», 1968, v. 19, p. 616.
- Marshall J. R., Wider J. A. Results of human menopausal gonadotropins (HMG) Therapy for anovulatory infertility using a nonvariable treatment schedule: comparison with previous reports. — «Fertil. and Steril.», 1971, v. 22, p. 19.
- Mode and site of action of clomiphene. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1967, v. 97, p. 120. Aut.: M. Igarashi, Y. Ibuki, H. Kubo, J. Kamioka, N. Yokota.
- Николов Н., Паназов Бр. Безплодиего в семейството, София, «Медицина и физкультура», 1968, 253 с.
- Pasetto N., Montanino G. Induction of ovulation by human gonadotrophins. — «Acta endocr. (Kbh.)», 1964, v. 47, p. 1.
- Rerriman D., Purdie A. W., Corns M. Factors affecting the response to clomiphene therapy. — «Brit. med. J.», 1967, v. 4, p. 444.

- Roladn M.* Problems of ovulation induction with clomiphene citrate with report of a case of ovarian hyperstimulation. — «Obstet. Gynec.», 1970, v. 35, p. 55.
- Roy S., Mahesh V. B., Greenblatt R. B.* Effects of clomiphene on the physiology of reproduction in the rat. II. Change in the hypophyseal gonadal axis. — «Acta endocr. (Kbh)», 1964, v. 47, p. 645.
- Roy S., Mahesh V. B., Greenblatt R. B.* Effects of clomiphene on the physiology of reproduction in the rat. II. Inhibition of uptake of radioactive oestradiol by the uterus and the pituitary gland of immature rat. — «Acta endocr. (Kbh.)», 1964, v. 47, p. 669.
- Shearman R. P.* Progress in the investigation and treatment of anovulation. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1969, v. 103, p. 444.
- Smith O. W.* The effect of clomid on estrogen secretion and metabolism. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1966, v. 94, p. 440.
- Staemmler H.* Der gynäkologischen Endocrinologie. Stuttgart, 1969.
- Swyer G.* Кломифен. В кн.: Факторы, воздействующие на плодовитость. Пер. с англ. Под ред. К. Р. Остига и Дж. С. Перри. М., «Медицина», с. 171.
- Szontagh P.* Mechanism of action of oral progestagens. Budapest, 1970.
- Taymor M. L.* Gonadotrophin therapy. I. Studies in female subjects (Discussion). — In: Recent research on gonadotrophic hormones. Ed. E. T. Bell, J. A. Lorain. Edinburgh—London, 1967, p. 265.
- Тетер Е.* Гормональные нарушения у мужчин и женщин. Варшава, 1968. Пер. с польск. «Польское гос. мед. изд-во», 1968, 700 с.
- Thompson C. R., Hansen L. M.* Pergolan (menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy: «Fertil. and Steril.», 1970, v. 21, p. 844.
- Townsend S. L., Brown J. B., Johnstone J. W.* Induction of ovulation. — «J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.», 1966, v. 72, p. 529.
- Tyler E. T.* Treatment of anovulation with menotropins. — «J. A. M. A.», 1968, v. 205, p. 86.
- Wall J. A., Franklin R. R., Kaufman R. H.* Reversal of benign and malignant endometrial changes with clomiphene. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1964, v. 88, p. 1072.
- Wider J. A., Newwirth R. S., Wiele R. L.* Use of clomiphene citrate in treatment of wedge resection failures and as a preoperative test for wedge resection succes. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1968, v. 101, p. 740.

VI. Нейро-эндокринные гинекологические синдромы

Современные представления об основных физиологических функциях женского организма свидетельствуют о том, что осуществление менструальной функции возможно лишь при полноценном функциональном состоянии всех звеньев нейрорефлекторной кольцевой структуры, принимающей участие в регуляции деятельности половой системы женщины. Это и определенные области гипоталамо-гипофизарной системы, находящиеся под контролем как внутренних, так и внешних (осуществляемых через кору больших полушарий) стимулов; это и циклические процессы, совершающиеся в яичниках и непосредственно определяющие уровень половых стероидов в крови; это, наконец, процессы, происходящие в гормонально зависимых органах — матке, влагалище, молочных железах.

Регуляция менструальной функции построена по принципу так называемой обратной связи. Это обеспечивает саморегуляцию и автономность всей функциональной системы, с которой связана репродуктивная функция женского организма. Так, уровень половых стероидов в крови оказывает непосредственное регулирующее влияние на состояние гипоталамических структур и процессы нейросекреции — выделение окситоцина и факторов, освобождающих из аденогипофиза гонадотропные гормоны, — это так называемая *н а р у ж н а я о б р а т н а я с в я з ь*. Наряду с этим принцип обратной связи определяет также взаимоотношения между функциональным состоянием гипоталамических структур и функцией гипофиза, в частности между выделением факторов освобождения гонадотропинов и уровнем содержания самих гонадотропинов в крови. Аналогично осуществляется связь и между уровнем содержания в крови гонадотропных и половых стероидных гормонов. Эти функциональные взаимоотношения определяют как *в н у т р е н н ю о б р а т н у ю с в я з ь*.

Таким образом, очевидно, что в регуляции функции половой системы женщины важную роль играют центральные механизмы, и становится понятным, что менструальная функция как функция

целостного организма женщины в немалой степени определяется функциональным состоянием центральной нервной системы, особенно гипоталамо-гипофизарного ее отдела.

Вовлечение в патологический процесс у больных с дисфункцией яичников гипоталамо-гипофизарной системы чаще происходит вторично, по мере прогрессирования нарушений функции яичников. У больных с дисфункцией яичников не так уж редко выявляются признаки обменных нарушений, возникает ожирение, нарушается толерантность к углеводам, развиваются полигландулярные нейро-эндокринные нарушения.

У некоторых больных нарушения менструальной функции обуславливаются первичными и изменениями функционального состояния гипоталамо-гипофизарных структур. Нарушения менструальной функции протекают при этом более тяжело и носят нередко необратимый характер. Чаще они характеризуются развитием гипоменструального синдрома, у некоторых больных возникает аменорея.

Таким образом, нарушения менструальной функции у ряда больных не представляют собой проявление патологического состояния половой системы непосредственно, а служат лишь одним из симптомов других заболеваний — опухоли гипофиза, гипоталамических нарушений, тяжелых невротических состояний и др. Однако не всегда удается установить достаточно отчетливые клинико-морфологические критерии этих заболеваний.

Так возникло учение о нейро-эндокринных гинекологических синдромах — клинических симптомокомплексах, при которых изменения функционального состояния половой системы женщины сочетаются с признаками нарушений со стороны других систем организма, которые так же, как и половая система, регулируются гипоталамо-гипофизарным отделом нервной системы. Эта область гинекологии является пограничной, и обследование больных с нейро-эндокринными синдромами вызывает необходимость использования специальных методов исследования, которые применяются в клинике внутренних болезней, психоневрологии, общей эндокринологии и др.

К упомянутым симптомокомплексам относят описанные в соответствующих главах настоящей книги (см. главы IV, IX) вирильный синдром, послеродовую недостаточность яичников, синдром склерокистозных яичников и др. Однако особое место среди этих заболеваний занимают три патологических состояния женского организма, особенно тесно объединенные общностью патогенеза. К ним относятся предменструальный, климактерический и посткастрационный синдромы, возникновение и развитие которых тесно связано с функциональным состоянием гипоталамо-гипофизарных структур.

Для всех форм поражения гипоталамической области, по Л. С. Соскину (1973), характерны три типичных синдрома: наличие неврозоподобных состояний, приобретающих иногда харак-

тер астено-депрессивных, астено-фобических и др., с обратимым, рецидивирующим, стабильно-затяжным или прогрессирующим течением; появление функциональных нарушений в виде асимметрии черепно-мозговой иннервации, анизорефлексии, нистагма, дискоординации, нарушений статики и походки, изменений мышечного тонуса, обусловленных нарушениями в соседних с гипоталамической областью ножке и стволе мозга, а также повышением внутричерепного давления при поражении межучточного мозга; наличие вегетативных нарушений, которые делят на постоянные и пароксизмальные. К постоянным вегетативным нарушениям относятся общий или локальный гипергидроз, значительная асимметрия артериального давления, асимметрия кожной температуры на симметричных участках тела, достигающая 3—4°, субфебрильная температура тела, нарушение роста волос (выпадение или, наоборот, чрезмерное разрастание), нарушение роста ногтей, шелушение кожи. Пароксизмальные вегетативно-сосудистые проявления выражаются по типу симпатико-адреналовых или вагинулярных кризов, но чаще последние носят смешанный характер.

Обнаружение подобных клинических проявлений у больных нейро-эндокринными гинекологическими синдромами во многом способствует уточнению патогенеза заболевания.

Предменструальный синдром

Предменструальный синдром представляет собой патологический симптомокомплекс, проявляющийся в нейро-психических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушениях. Симптомы предменструального синдрома появляются за 2—14 дней до менструации и исчезают сразу после наступления менструации или в первые ее дни.

Предменструальный синдром описан впервые Frank в 1931 г., но интерес к нему, особенно за последние два десятилетия, резко возрос. Это объясняется не только значительной частотой предменструального синдрома, но и отрицательным влиянием его на здоровье и трудоспособность женщин, особенно отчетливо выраженным при тяжелой его форме.

Литературные данные о частоте предменструального синдрома разноречивы. Так, Arvay и Nyiri (1962) считают, что предменструальный синдром встречается только у 2,14% женщин; большинство авторов (М. Н. Кузнецова, 1968; Hauser e. a., 1959; Sahleanu, Babasa, 1959; М. Юлес и И. Холло, 1967) находят этот синдром значительно чаще — у 25—50% женщин и даже в 75—95% случаев (Pennington, 1957; Meyer, 1963).

Такую большую разницу в частоте предменструального синдрома, по данным различных авторов, можно объяснить неоднородным контингентом обследованных женщин. У горожанок,

особенно у женщин интеллектуального труда, предменструальный синдром встречается значительно чаще, чем у работниц фабрик и заводов (М. Н. Кузнецова, 1968; Sahleanu, Babaca, 1959; Appleby, 1960).

Разницу в частоте предменструального синдрома можно объяснить и тем, что предменструальный синдром иногда сочетается с другими заболеваниями. Так, по нашим данным, предменструальный синдром без соматических заболеваний встречался у $28,8 \pm 1,65\%$ женщин, в то время как у больных с пороками сердца он наблюдался в $41,5 \pm 2,46\%$, а у больных генитальным туберкулезом в $79,7 \pm 2,15\%$ случаев.

Hauser с соавторами (1959), Jeffcoate (1962), Юлес и Холло (1967) на основании своих наблюдений пришли к выводу, что каждая третья из менструирующих женщин прибегает к различным медикаментозным средствам вследствие плохого самочувствия перед менструацией, а каждая четвертая женщина нуждается во врачебной помощи в связи с тяжестью своего состояния.

Разницу в частоте предменструального синдрома можно объяснить и тем, что одни авторы относят к нему даже небольшое изменение самочувствия перед менструацией, другие считают, что диагноз данного заболевания можно ставить, если у больных обнаружено не менее девяти симптомов предменструального синдрома (De Paiva e. a., 1956).

Мы склонны считать, что в понятие «предменструальный синдром» должно входить не всякое ухудшение самочувствия перед менструацией, а патологический симптомокомплекс нейро-эндокринного характера, в котором сочетается не менее 3—4 выраженных симптомов предменструального синдрома за 2—14 дней до менструации, исчезающих с началом или в первые дни менструации и приводящих к снижению трудоспособности.

Предменструальным синдромом страдают женщины детородного возраста. Nyiri и Molnar (1963), Zander и Holzmann (1969) считают, что предменструальный синдром чаще бывает у женщин в возрасте 25—30 лет, Jeffcoate (1962) — после 30—35 лет, а Overstreet (1953) и Bishop (1960) полагают, что этот синдром часто встречается в возрасте, близком к менархе или менопаузе.

По нашим данным, предменструальный синдром чаще всего был выявлен у женщин в возрасте от 26 до 45 лет, причем тяжелая его форма чаще была у женщин более старшего возраста.

Предменструальный синдром возникает иногда сразу с наступлением менструальной функции, чаще — после психических стрессов (в том числе психического и умственного напряжения), родов и аборт, особенно патологических, перенесенных инфекций, особенно таких, как вирусный грипп, малярия, энцефалит, ревматизм и туберкулез.

П а т о г е н е з. Все авторы единодушно признают сложность патогенеза предменструального синдрома. Существование в настоящее время нескольких теорий возникновения предменстру-

ального синдрома также свидетельствует о недостаточной изученности генеза заболевания.

Одной из наиболее распространенных является г о р м о н а л ь н а я т е о р и я. Сторонники гормональной теории считают, что причиной возникновения предменструального синдрома являются нарушения соотношений эстрогенов и прогестерона, причем может быть как абсолютная, так и относительная гиперэстрогения с недостаточностью прогестерона во второй фазе менструального цикла (Morton, 1950; Rees, 1953; Bishop, 1960, и др.).

Увеличение эстрогенов вызывает задержку натрия, что приводит к межклеточной задержке жидкости и отекам. Причину избыточной задержки жидкости объясняют также нарушением соотношения эстрогенов и прогестерона в сторону уменьшения последнего.

Прогестерон, обладая натрийдиуретическим действием, способствует увеличению диуреза. При недостаточности прогестерона жидкость задерживается в организме. Отеки дают ощущение вздутия живота, боли в молочных железах, а отечность мозговой ткани сопровождается раздражительностью, головными болями. Полагают, что преобладание эстрогенов ведет к пролиферативным процессам в молочных железах, что также вызывает боли в результате напряжения. Избыток эстрогенов приводит к гипогликемии (эстрогены увеличивают толерантность к сахару), а гипогликемией объясняют нередкие для предменструального синдрома приступы усталости, адинамии (Morton, 1950; Teter, 1959; Bishop, 1960).

Согласно т е о р и и в о д н о й и н т о к с и к а ц и и, в основе патогенеза предменструального синдрома лежит нарушение водно-солевого обмена. Известно, что задержка жидкости естественна для второй половины менструального цикла. При предменструальном синдроме задержка воды резко увеличивается, превышая физиологические границы нормы, что подтверждается увеличением веса в предменструальный период, высоким уровнем антидиуретической активности сыворотки у этих больных и явными отеками. Наличием же отеков, как упоминалось выше, объясняют все многочисленные симптомы предменструального синдрома. Сторонники «водной интоксикации» подтверждение этой теории находят в экспериментальном получении типичного симптомокомплекса предменструального синдрома после введения антидиуретического гормона (АДГ).

Близко к гормональной и водной теориям стоит теория возникновения предменструального синдрома вследствие гипердренокортикальной активности и увеличения продукции альдостерона (Ferrini, Piliego, 1959; Behrman, Vuxton, 1961). При первичном альдостеронизме происходит обратное всасывание натрия в почечных канальцах с потерей калия и накоплением жидкости в межклеточных пространствах, что ведет к возникновению клиниче-

ской картины предменструального синдрома, в которой преобладают явления гипокалиемии. При вторичном альдостеронизме, что обычно наблюдается при отеках, альдостерон задерживает натрий в организме, в результате чего увеличиваются отеки. Прогестерон, обладая натрийдиуретическим действием, является антагонистом альдостерона; если же прогестерона недостаточно (что часто наблюдается при предменструальном синдроме), то создаются условия для возникновения или усиления вторичного гиперальдостеронизма.

Основоположники а л л е р г и ч е с к о й т е о р и и предменструального синдрома Zondek и Bromberg (1945) впервые обнаружили, что кровь, взятая от женщин, страдавших «предменструальной» сывороточной болезнью, и введенная здоровым женщинам во второй фазе менструального цикла, вызывает у них такую же сывороточную болезнь. Это дало возможность выявить у женщин с предменструальным синдромом различные аллергические состояния. Причиной подобных состояний сторонники аллергической теории считают повышенную эндогенную непереносимость к собственным гормонам, независимо от количественных изменений в гормональном уровне организма (Pedrini Misani, 1962; Nyiri, Molnar, 1963).

Некоторые авторы полагают, что вещества, образующиеся перед и во время менструации (менотоксины), подобны гистамину; источник их следует искать в тканях, участвующих в репродукционном процессе: эндометрии, желтом теле и др. (Argau, Nyiri, 1962).

Сенсибилизирующим фактором считают и генитальную инфекцию, в результате которой возникают извращенные реакции на собственные гормоны (Domart, Henoeg, 1957).

Сторонники т е о р и и н а р у ш е н и я ф у н к ц и о н а л ь н о г о с о с т о я н и я в е г е т а т и в н о й н е р в н о й с и с т е м ы, исходя из имеющегося известного положения о преобладании тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы во второй половине менструального цикла, считают предменструальный синдром следствием перераздражения симпатической нервной системы (Artner, 1963).

Hauser с соавторами (1959) полагают, что предменструальный синдром не является специфическим ответом на гормональные, аллергические или водные нарушения; он обусловлен понижением порога возбудимости симпатической нервной системы. В связи с этим обычное физиологическое, а тем более патологическое раздражение приводит к болезненной реакции.

Изменение вегетативной нервной системы связано уже вторично с нарушением гормонального баланса и с аллергической неустойчивостью организма. Анализ наиболее распространенных теорий патогенеза предменструального синдрома свидетельствует о недостаточной обоснованности многих положений. Так, нельзя полностью согласиться с гормональной теорией, в основе которой

лежит гиперэстрогения. Как известно, выраженные гиперэстрогении при дисфункциональных маточных кровотечениях практически никогда не сопровождаются симптомами предменструального синдрома. Данные лабораторных исследований также подтверждают это. Так, Geller с соавторами (1956), тщательно изучив экскрецию эстрогенов и прогестерона у 200 женщин с предменструальным синдромом, обнаружили недостаточность и эстрогенов, и прогестерона. Prill и Kruger (1963), Peggini с соавторами (1956) не нашли особой закономерности в экскреции эстрогенов по фазам менструального цикла при предменструальном синдроме, а Zasso (1954), применяя массивные дозы эстрогенов, ни разу не наблюдал возникновения предменструального синдрома.

Нельзя не согласиться с этими авторами, поставившими под сомнение теорию гиперэстрогении как единственную причину предменструального синдрома.

Page (1959) ставит под сомнение не только гиперэстрогению, но и нарушение выделения АДГ. При введении АДГ автор не получала симптомокомплекса предменструального синдрома.

Теорией «водной интоксикации» также нельзя объяснить все симптомы заболевания. Golub с соавторами (1963) не обнаружили никакой связи между степенью отеков и выраженностью симптомов предменструального синдрома. Vickers (1952), будучи в начале 50-х годов убежденным сторонником этой теории, в 1959 г. считал задержку воды лишь одной из причин имеющихся нарушений при предменструальном синдроме.

Page (1959) и Е. И. Кватер (1961) высказали предположение об участии гипоталамической области в предменструальном синдроме, а М. Н. Кузнецова (1966) и В. Б. Левинсон (1968) на основе своих исследований доказали функциональные нарушения гипоталамуса при этом синдроме.

Уже изучение этиологических факторов предменструального синдрома (menarche, психические стрессы, роды и аборты, особенно патологические, различные заболевания, особенно часто такие, как ревматизм, туберкулез, вирусный грипп, малярия, энцефалит) позволяет предположить первичное участие гипоталамической области в формировании предменструального синдрома.

Как известно, гипоталамус чрезвычайно чувствителен к вредоносным факторам. «Нет ни единой травмы черепа, нет ни единой инфекции или интоксикации в организме, которая в той или иной степени не влияла бы на него» (Г. И. Маркелов). Среди факторов, повреждающих гипоталамус, большое место занимают ревматизм, туберкулез, роды и аборты, особенно патологические, психические травмы (Н. И. Гращенков, 1964; Ю. Г. Юрацкая и др., 1966; А. Г. Панков, Е. Г. Рябкова, 1966; Е. И. Тараканов, 1968; В. Н. Серов, 1970).

При анализе этиологических факторов предменструального синдрома возникает вопрос, почему не у всех женщин появляется

предменструальный синдром. В этом отношении представляет интерес тот преморбидный фон, на котором происходит формирование развернутой клинической картины предменструального синдрома.

С целью выявления преморбидного состояния мы проанализировали у 834 больных с предменструальным синдромом те факторы, которые, согласно литературным данным, могут явиться неблагоприятным фоном, способствующим ослаблению гипоталамо-гипофизарной системы. К таким факторам были отнесены тяжелое детство с психическими травмами и плохими материально-бытовыми условиями, совпадение менархе с различными неблагоприятными ситуациями, вегетоневроз с детства, инфекционные, вирусные и особенно нейротропные заболевания, хирургические вмешательства, нарушение становления менструальной функции, осложненные роды и аборт, хронические воспалительные процессы половых органов.

Указанные заболевания перенесли 89,1% больных. Следовательно, у больных с предменструальным синдромом было преморбидное состояние, при котором можно предположить если не нарушение, то, несомненно, ослабление гипоталамо-гипофизарной системы.

Сочетание преморбидного состояния, создающего фон для ослабления функции гипоталамо-гипофизарной системы с этиологическими факторами предменструального синдрома, способными вызвать нарушение на уровне диэнцефальной области, подтверждает предположение о преимущественно первичном нарушении гипоталамуса при предменструальном синдроме.

Межюточный мозг, как известно, является местом сочетания нервной и гуморальной регуляции. Интимная связь с железами внутренней секреции, с выше- и нижележащими отделами нервной системы, наличие нейросекреторных элементов в подбурье, а также наличие в заднем отделе гипоталамуса ретикулярной формации обуславливают разнообразие клинических симптомов, наблюдающихся при поражении подбурьевой области головного мозга.

Как показали наши исследования, клиника предменструального синдрома многообразна и проявляется в нейро-психических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушениях. При сопоставлении клинической картины предменструального синдрома и клиники типично диэнцефальной патологии выявляется много сходных симптомов. Как известно, для диэнцефальной патологии характерна симптоматика, проявляющаяся в эмоционально-психических, вегетативно-сосудистых, обменно-эндокринных и трофических нарушениях (Н. И. Гращенков, 1964; Д. М. Вейн, 1966; А. Д. Соловьева 1966).

Результаты специальных исследований также свидетельствуют, на наш взгляд, о нарушении вегетативных функций на уровне гипоталамуса.

При изучении электроэнцефалограммы у больных предменструальным синдромом были выявлены три ее типа. Только у нескольких больных с легкой формой предменструального синдрома электроэнцефалограммы были нормальными в обе фазы менструального цикла. У больных с предменструальным синдромом, в клинике которых преобладали нейро-психические симптомы, с выраженной эмоциональной неустойчивостью и неадекватными реакциями поведения во второй половине менструального цикла преобладала низкоамплитудная десинхронизированная или несколько уплощенная активность ЭЭГ. У больных с наиболее тяжелым течением предменструального синдрома, с преобладанием вегето-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений была характерна регистрация генерализованного альфа-ритма, частота которого сдвинута или к нижней границе его, или к тэта-ритму. У ряда женщин наблюдалось снижение амплитуды колебаний электрической активности, на фоне которой отмечались билатеральные разряды бета-активности.

Сопоставление данных электроэнцефалографии у обследованных нами больных с литературными данными, посвященными изучению электроэнцефалограммы в клинике и эксперименте, при астено-ипохондрических состояниях, дисэнцефальной патологии, поражениях мезодиэнцефалических структур, позволяет сделать заключение о дисфункции нейронных образований верхнестево-вого и гипоталамического уровней с активизирующим влиянием ретикулярной формации на высшие отделы головного мозга (Н. И. Гращенков и др., 1959; Л. П. Латаш, 1968; Daly e. a., 1953).

Изучение тонуса сосудов головного мозга и периферических сосудов, проведенное у больных предменструальным синдромом методом реографии, выявило нарушение сосудистого тонуса у большинства обследованных больных с предменструальным синдромом. В первой половине менструального цикла у многих больных кровенаполнение конечностей увеличено, сосудистый тонус снижен, в то время как у здоровых женщин при нормальном менструальном цикле сосудистый тонус в первой его половине повышен. Во второй половине менструального цикла у большинства больных происходит повышение сосудистого тонуса конечностей, что также не соответствует динамике сосудистых изменений в предменструальном периоде у здоровых женщин при нормальном менструальном цикле.

При изучении реоэнцефалограммы мы выявили в предменструальном периоде тенденцию к уменьшению притока крови к голове при легкой форме предменструального синдрома, в то время как при тяжелой форме, наоборот, была обнаружена тенденция к повышению притока крови к головному мозгу.

Особый интерес представляет сопоставление данных о тонусе сосудов головного мозга и конечностей во второй половине менстру-

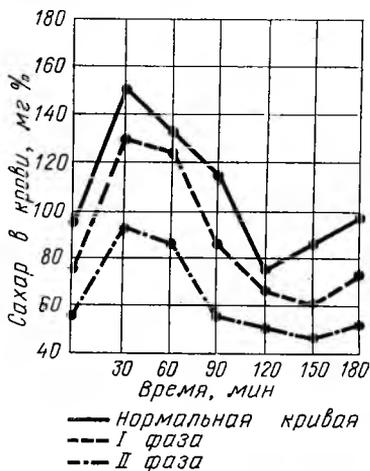


Рис. 68. Торпидный тип сахарной кривой во второй фазе менструального цикла больной С.

у больных предменструальным синдромом, согласуется с утверждением Г. Ф. Ланга (1958), А. Д. Рогова (1951) о том, что особенностью вазомоторного центра является его склонность реагировать при изменении функционального состояния не только ослаблением нормальных сосудистых реакций, но и их извращением.

При исследовании основного обмена у больных с предменструальным синдромом нарушение его в первой половине менструального цикла (как в сторону повышения, так и снижения) было обнаружено в 32,2%, в то время как во вторую половину менструального цикла в 67,8% случаев. Нарушение основного обмена, обнаруженное у обследованных больных, мы склонны объяснить изменением функции гипоталамуса. Как известно, нарушение основного обмена многие авторы (Р. П. Ольянская, 1950; Н. И. Стрелкова, 1958; Е. Ф. Давиденкова-Кулькова, 1959; Д. Г. Шефер, 1962, 1966) связывают с изменением функционального состояния гипоталамуса.

При исследовании углеводного обмена у больных с предменструальным синдромом также обнаружены значительные его нарушения, особенно во второй половине менструального цикла. Определение исходного уровня сахара показало тенденцию его к гипогликемии, высокодостоверное повышение гипергликемического коэффициента и снижение коэффициента использования углеводов при замедленном возвращении содержания сахара к исходной величине.

Во второй половине менструального цикла у 82% больных с предменструальным синдромом мы выявили патологический тип

ального цикла в зависимости от формы предменструального синдрома. У больных легкой формой предменструального синдрома происходит перераспределение крови между различными областями, что выражается в разнонаправленной реакции сосудов головы и конечностей — при увеличении притока крови к конечностям уменьшается приток крови к голове. При тяжелой форме предменструального синдрома реакция сосудистой системы имела генерализованный характер — при повышении тонуса сосудов головы отмечалось повышение сосудистого тонуса конечностей или наблюдалась вазодилатация как сосудов головного мозга, так и конечностей.

Характер нарушений сосудистой реактивности, обнаруженный

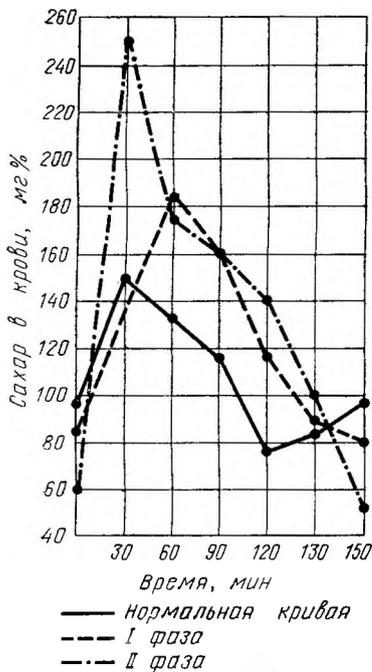
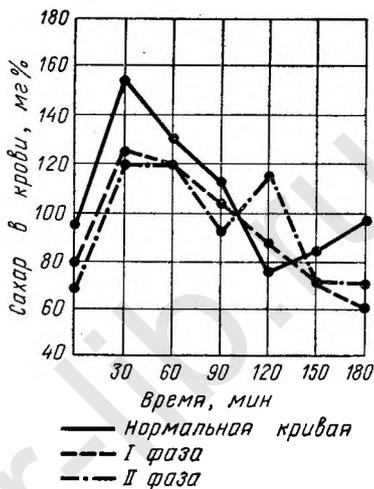


Рис. 69. Ирритативный тип сахарной кривой во второй фазе менструального цикла больной Д.

Рис. 70. Двухвершинный тип сахарной кривой больной З.



сахарных кривых (торпидный, ирритативный и двухвершинный—рис. 68, 69 и 70).

Как известно, изменение углеводного обмена тесно связано с функцией гипоталамуса. Д. Г. Шефер считает, что «наиболее характерными изменениями при диэнцефальных расстройствах следует считать нарушение углеводного обмена». Клинические наблюдения свидетельствуют о значительных изменениях углеводного обмена при диэнцефальных синдромах (А. М. Вялов, 1959; Н. И. Гращенков, Г. А. Севастьянова, 1959). Экспериментально также установлено, что при воздействии на гипоталамус возникает гипер- и гипогликемия (С. М. Лейтес, Н. Н. Лаптева, 1967; Veil, Sturm, 1946).

Сопоставление результатов наших исследований с литературными данными об изменении углеводного обмена при типичной диэнцефальной патологии позволяет сделать заключение, что у больных с предменструальным синдромом отчетливо выражены изменения центров гипоталамуса, регулирующих углеводный обмен.

Нарушение водно-солевого обмена, обнаруженное у больных с предменструальным синдромом, выразилось в отрицательной динамике диуреза во второй половине менструального цикла по сравнению с первой, что проявлялось на фоне

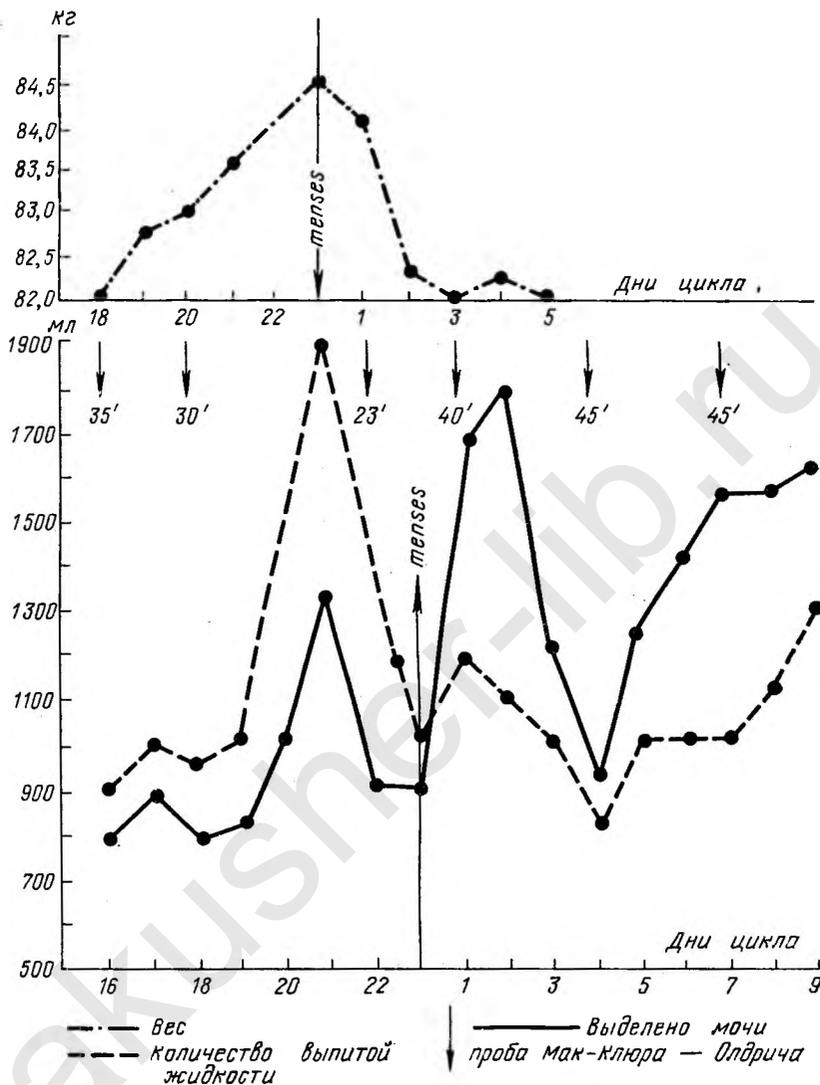


Рис. 71. Кривые веса, диуреза и показатели гидрофильной пробы больной Г.

повышенной гидрофильности тканей (проба Мак-Клюра — Олдрича была ускорена) (рис. 71).

Одновременно во второй половине менструального цикла в сыворотке отмечались гипернатриемия, сопровождавшаяся гиперхлоремией, гипокалиемия при отсутствии заметных колебаний в содержании кальция в обе фазы менструального цикла.

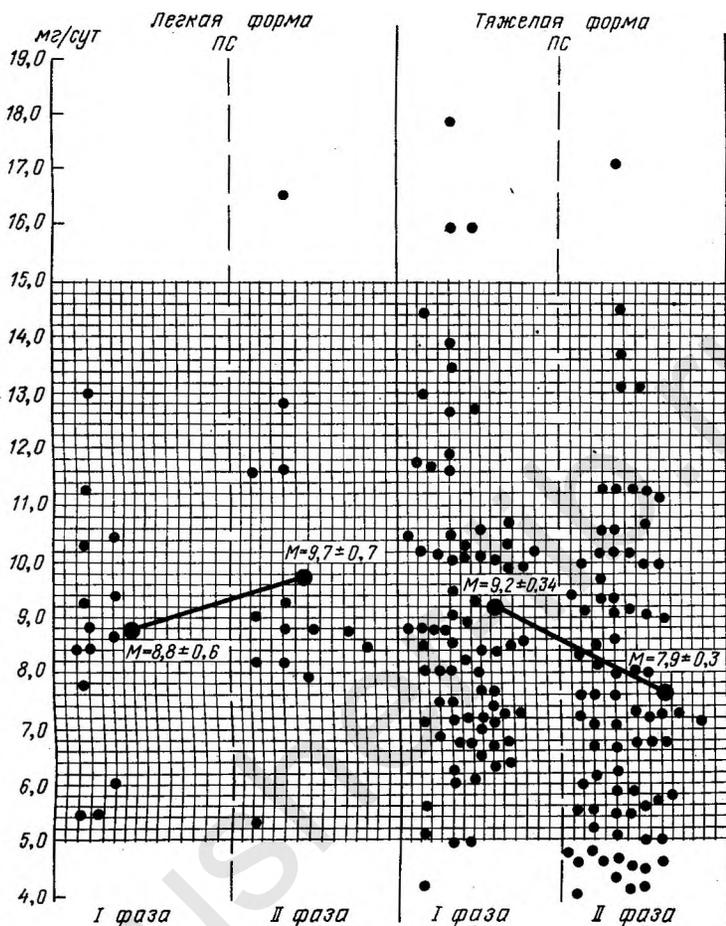


Рис. 72. Экскреция 17-кетостероидов у больных при легкой и тяжелой формах предменструального синдрома.

Обнаруженные изменения водно-солевого баланса также можно отнести к функциональным изменениям в центральных регуляторных механизмах и прежде всего в центрах водно-солевого обмена гипоталамуса.

При типично диэнцефальной патологии многие исследователи находили нарушение водно-солевого обмена с изменением содержания в сыворотке крови уровня натрия и калия, нарушением соотношения калий-кальциевого коэффициента, изменение пробы Мак-Клора — Олдрича (Н. И. Русецкий, 1958; Е. Ф. Давиденкова-Кулькова, 1959; Д. Г. Шефер, 1962; Н. И. Гращенков, 1964).

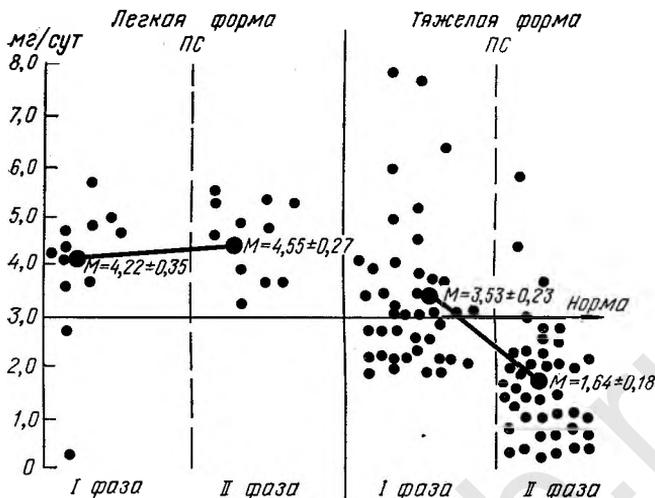


Рис. 73. Экскреция 17-оксикортикостероидов мочи у больных при легкой и тяжелой формах предменструального синдрома.

Экспериментальными и клинико-анатомическими исследованиями доказано наличие в гипоталамусе центров водно-солевого обмена (Hild, Zelter, 1952; Bargmann, 1954). Общеизвестно, что нарушение функции гипоталамуса может проявляться разнообразными эндокринными расстройствами вследствие вовлечения в патологический процесс периферических эндокринных желез.

При изучении показателей функции коры надпочечников у больных с предменструальным синдромом мы выявили достоверную тенденцию к снижению экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов, как суммарных, так и свободных во второй половине менструального цикла при тяжелой форме предменструального синдрома, в то время как при легкой форме отмечалась тенденция к повышению глюкокортикоидной функции коры надпочечников (рис. 72, 73).

Обнаруженные изменения в глюкокортикоидной функции коры надпочечников с разнонаправленной реакцией при легкой и тяжелой форме предменструального синдрома указывают на различную реакцию коры надпочечников в зависимости от выраженности предменструального синдрома. При легкой форме предменструального синдрома имеется тенденция к повышению глюкокортикоидной функции коры надпочечников, что можно расценивать как адаптационную реакцию организма на заболевание. Тенденцию к снижению функции коры надпочечников при тяжелой форме предменструального синдрома можно, по-видимому, рассматривать как истощение адаптационных возможностей организма.

При изучении функции яичников выявлено, что у больных с тяжелой формой предменструального синдрома отмечены достоверно чаще, чем при легкой форме его, позднее начало менструальной функции и поздние сроки установления регулярных менструаций. На фоне заболевания при сохраненной менструальной функции выявлена тенденция к урежению ритма и появлению скудных менструаций.

Как показал анализ тестов функциональной диагностики (базальная температура, симптом «зрачка», кольпоцитограмма, соскоб эндометрия и экскреция прегнандиола), наиболее характерным проявлением нарушения функции яичников у больных с предменструальным синдромом, по нашим данным, была относительная гиперэстрогения; повышенная эстрогенная насыщенность во второй половине менструального цикла была обнаружена у 72,8% больных.

Известно, что гипоталамус имеет непосредственное отношение к регуляции системы гипофиз—яичник—матка. Сопоставление наших данных с литературными, посвященными влиянию гипоталамуса на систему гипофиз—яичник—рецепторные органы позволяет предположить, что имеется нарушение функции гипоталамуса с изменением гормонопоза гипофиза (уменьшение выработки ЛГ и повышение секреции ФСГ), особенно при тяжелой форме предменструального синдрома.

Таким образом, анализ этиологических факторов возникновения предменструального синдрома, преморбидного состояния больных, особенности клиники с типичными нейро-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями, характерными для предменструального синдрома, а также результаты специальных методов исследования многих функций организма, зависящих от деятельности гипоталамуса, дают основание считать гипоталамическую область первичным звеном в нарушении сложной цепи нейро-гуморальной регуляции при предменструальном синдроме. Как показали наши исследования, при нарушении функции гипоталамуса у больных с предменструальным синдромом отсутствует однонаправленность изменения функции гипоталамической области в сторону гипер- или гиподисфункции всех центров.

Наряду с гиперфункцией одних центров имеет место гиподисфункция других, что указывает на дискорреляцию функции гипоталамуса при предменструальном синдроме.

Наши данные согласуются со специальной литературой по диэнцефальной патологии. Большинство авторов считают, что при клинических диэнцефальных синдромах развиваются дискорреляции в эндокринной системе, быстрые несбалансированные переходы от симпатических к парасимпатическим реакциям и обратно, выраженные симпато-адреналовые и ваго-инсулярные кризы (Н. И. Гращенков, Г.Н. Кассиль, 1960; Г. Л. Шрейберг, 1963; С. М. Лейтес, 1967).

По мнению С. М. Лейтеса (1967), даже нарушения функционального характера, а также нарушение взаимоотношения с вышележащими отделами центральной нервной системы и с ретикулярной формацией могут иметь разнообразные последствия. К ним относятся прежде всего нарушение способности адекватно реагировать на внешние и внутренние раздражители. Поэтому при диэнцефальных синдромах приспособительные реакции изменяются в сторону как гипер-, так и гипокомпенсации. Наступающие при диэнцефальной патологии нарушения функциональных взаимоотношений в организме проявляются в пестрой и полиморфной клинической картине. Изучение этиологии, клиники и патогенеза предменструального синдрома позволяет отнести это заболевание к диэнцефальной патологии.

Мы склонны считать, что возникновение предменструального синдрома представляет собой проявление недостаточности адаптационной системы организма на уровне системы гипоталамус—гипофиз—надпочечник.

Как полагают Н. И. Гращенков (1964), С. М. Лейтес, Н. Н. Лаптева (1967), С. Ничков (1969) и М. С. Кахана (1969), в организации адаптационных приспособительных реакций, обеспечивающих сохранение постоянства внутренней среды, особо важное значение имеет состояние нервных центров гипоталамической области головного мозга. При поражении гипоталамуса значительно нарушаются гомеостатические реакции и тем самым уменьшаются возможности организма сохранять гомеостаз. Сущностью диэнцефального синдрома, по мнению Н. И. Гращенкова (1964), является «ослабление способности организма адаптироваться к действию определенных раздражителей, расстройство компенсаторных процессов („меры физиологической защиты“), возникновение неадекватных приспособительных реакций (гипер- и гипокомпенсация)».

Как известно, еще со времен Д. О. Отта и С. С. Жихарева, во многих функциях женского организма отмечаются волнообразные колебания, связанные с ритмической деятельностью половой системы. «Менструальная волна», начинаясь примерно в середине менструального цикла, достигает максимума перед наступлением менструации. Сразу после наступления менструации происходит падение напряженности жизненных функций.

Исходя из современных представлений о роли гипоталамуса в регуляции менструального цикла и значении диэнцефальной области в организации адаптационных приспособительных реакций, можно полагать, что при нормальной функции гипоталамической области и всех связанных с ней высших отделов центральной нервной системы наряду с системой гипофиз—надпочечник компенсаторные возможности организма должны обеспечивать такое состояние гомеостаза, когда не только минимальное, но и достаточно выраженные физиологические колебания при менструальном цикле не отражаются на состоянии женщины.

При врожденной неполноценности гипоталамической области или приобретенной вследствие воздействия многих вредоносных факторов, способных влиять на функцию гипоталамуса (что характерно для больных с предменструальным синдромом), создаются условия «прорыва» адаптационных механизмов гипоталамуса. В условиях нарушенной функции гипоталамической области физиологическая предменструальная напряженность, «гаснущая» на уровне межучного мозга у здоровых женщин, становится патологическим раздражителем, формирующим симптомокомплекс предменструального синдрома.

К л и н и к а. Для клинической картины предменструального синдрома наиболее характерна цикличность патологического симптомокомплекса, т. е. возникновение его во второй половине менструального цикла с исчезновением в основном всех симптомов заболевания сразу же после наступления менструации или в первые ее дни. Характерна также индивидуальность проявления предменструального синдрома, что выражается в различном сочетании симптомов нейро-психических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений.

Во второй половине менструального цикла при предменструальном синдроме за 2—14 дней до менструации появляются жалобы на раздражительность, депрессию, плаксивость, агрессивность, головную боль и головокружение, тошноту и рвоту, нарушение сна, болезненное нагрубание молочных желез, отеки, метеоризм, зуд всего тела или некоторых его частей, боли в области сердца, тахикардию, повышение температуры тела, познабливание и озноб, снижение памяти, зрения, жажду, одышку и др.

В зависимости от количества симптомов, длительности и интенсивности их проявления мы разделяем предменструальный синдром на легкую и тяжелую формы.

К легкой форме предменструального синдрома относится появление 3—4 симптомов его за 2—10 дней до менструации, при значительной выраженности одного или двух симптомов заболевания.

К тяжелой форме предменструального синдрома относится появление 5—12 симптомов за 3—14 дней до менструации, причем 2—5 симптомов заболевания или все резко выражены.

При анализе жалоб у 319 больных с предменструальным синдромом без сочетания с соматическими заболеваниями при легкой форме в среднем жалоб было 3,9 и при тяжелой — 8,6. Продолжительность проявления предменструального синдрома во второй половине менструального цикла для легкой формы была $4,5 \pm 0,21$ дня, а для тяжелой — $8,7 \pm 0,22$ дня. С наступлением менструации все симптомы исчезали в течение $1,2 \pm 0,04$ дня с начала менструации при легкой форме и в $2,1 \pm 0,1$ дня при тяжелой форме предменструального синдрома.

Чаще всего, по нашим данным, отмечались нейро-психические симптомы, что совпадает с мнением Pennington (1957), Appleby

(1960), М. Юлес и И. Холло (1967). Нейро-психические симптомы отмечены у всех наших больных. Особенно часто встречались раздражительность, депрессия и плаксивость. Как правило, при нейро-психических проявлениях предменструального синдрома изменяется не только самочувствие женщин, но и их поведение. Melody (1961), Meyer (1963), Jeffcoate (1962) выявили значительную разницу в поведении больных с предменструальным синдромом в зависимости от фаз менструального цикла.

Неправильность поведения во второй фазе менструального цикла, выражающаяся в раздражительности, мнительности, замкнутости или агрессивности, служит, по мнению Melody (1961), сигналом заболевания и не поддается контролю, так же как стиль почерка, жестов.

Наши наблюдения подтверждают значительные изменения в поведении женщин по фазам менструального цикла. Обычно уже сами больные обращали внимание врача на изменение своего поведения до и после менструации, причем отклонения в поведении женщин отмечали и окружающие как на работе, так и дома. Неправильное поведение женщин в семье и на работе нередко приводило к конфликтным ситуациям, что еще больше отражалось на их самочувствии и поведении. Любопытно, что некоторые больные обращались за помощью к гинекологу по настоянию мужей, которые считали, что «жена становится ненормальной» только перед менструацией.

При ежедневном наблюдении за поведением 103 женщин с предменструальным синдромом в условиях стационара мы выявили значительную разницу по фазам менструального цикла. Если в первую половину менструального цикла все наблюдавшиеся больные были, как правило, выдержаны, вступали в контакт, у них отмечались адекватные реакции на окружающее, сохранялось ровное, спокойное настроение, они были доброжелательны, то во второй половине менструального цикла у них появлялись мнительность, раздражительность, говорливость или, наоборот, замкнутость, ипохондрические мысли, апатия ко всему, повышенная требовательность к окружающим, иногда агрессивное отношение к соседям по палате, медицинскому персоналу. Агрессивное отношение или, наоборот, немотивированный страх перед «несчастьем» особенно проявлялись по отношению к близким, мужу и детям («перед менструацией живу в постоянном ожидании несчастья, вздрагиваю от каждого звонка, считая его вестником какой-нибудь катастрофы»). Некоторые больные отказывались от свиданий с родственниками в эти дни, другие требовали их постоянного внимания. Нередко возникали приступы с трудом сдерживаемой ревности по отношению к мужу, навязчивые идеи психических заболеваний («боюсь сойти с ума»), страх неизлечимости, иногда суицидальные мысли. С наступлением менструации сами больные критически относились к своему поведению и старались

Легкая форма ПС

Тяжелая форма ПС

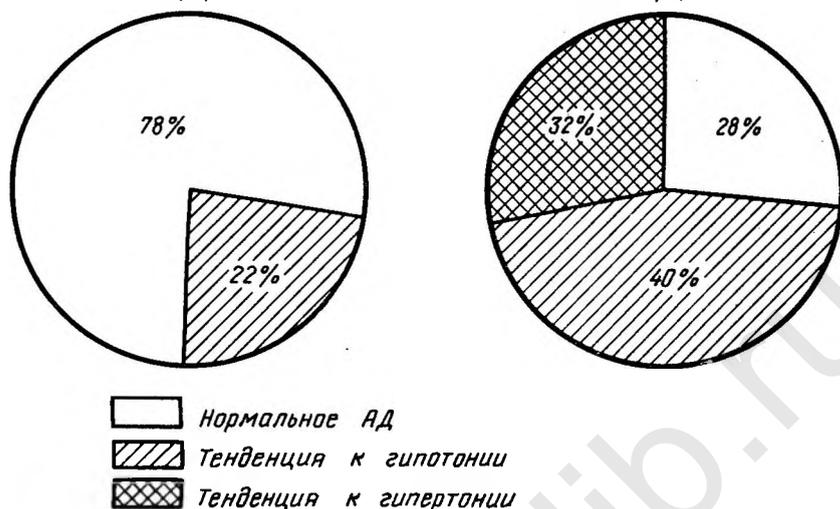


Рис. 74. Частота изменения артериального давления в зависимости от тяжести предменструального синдрома.

«искупить свою вину», но с наступлением очередного предменструального периода без лечения все повторялось.

Учитывая выраженные изменения в психике женщин в предменструальный период, Citterio (1963) предлагает включить предменструальный синдром в группу неврозов.

Из вегетативно-сосудистых нарушений, по нашим данным, чаще всего наблюдались головная боль и головокружение (у 69,9%), тошнота и рвота (у 50,5%), боли в области сердца и тахикардия (у 45,5%), тенденция к изменению артериального давления (у 40% больных тяжелой формой синдрома была тенденция к гипертонии и у 32% к гипотонии) (рис. 74). Головная боль имела различную локализацию, чаще всего наблюдались тупые или распирающие боли, нередко сопровождавшиеся тошнотой и рвотой. У некоторых больных тошнота и рвота были основными симптомами заболевания и настолько мучительными, что больные вынуждены были находиться в постели.

При сопоставлении головной боли и артериального давления постоянной взаимосвязи выявлено не было. Артериальное давление во второй фазе менструального цикла по сравнению с его первой фазой повышалось при тяжелой форме на 13,9% (в среднем было 131/80 мм рт. ст.) и снижалось на 14,2% (в среднем было 93,5/60 мм рт. ст.).

Особого внимания из вегетативно-сосудистых нарушений заслуживают жалобы на боли в области сердца, приступы сердце-

биений. Нередко боли в области сердца были «сжимающего» характера. У таких больных часто ставили диагноз стенокардии, и больные находились под постоянным наблюдением терапевта, а иногда неоднократно госпитализировались.

Если боли в сердце представляют собой проявление предменструального синдрома, то они возникают во второй половине менструального цикла и исчезают с наступлением менструации. Как правило, спазмолитические средства оказывают лишь кратковременный эффект.

При проведении дифференциальной диагностики помогают и данные электрокардиографии. Мы провели электрокардиографическое исследование у 42 женщин, из них у 37 были резко выраженные жалобы «на боли в сердце и перебои». Наиболее характерным изменением электрокардиограммы во второй половине менструального цикла было увеличение вольтажа желудочкового комплекса электрокардиограммы с появлением довольно высоких с заостренной вершиной зубцов *T* (рис. 75). Очень редко в противоположную сторону зубцы *T* изменялись и становились отрицательными или сглаженными. Во второй половине менструального цикла нередко появлялись и диастолические волны *U*.

Сопоставление электрокардиограмм больных предменструальным синдромом с содержанием электролитов в сыворотке крови у них показало снижение калия при сопутствующей гипернатриемии. Мы полагаем, что снижение концентрации калия в плазме больных с предменструальным синдромом может приводить к разрыву между внутри- и внеклеточной концентрацией калия, что создает условия для повышения возбудимости миокарда. Это находит свое отражение на электрокардиограмме в повышении вольтажа зубцов, главным образом комплексом *ORS*, и в появлении увеличенной амплитуды зубца *U*, которая чаще всего регистрировалась вместе с зубцом *T*. Изменения конечной части желудочкового комплекса электрокардиограммы (зубец *T* и интервал *S—T*), по-видимому, связаны с несоответствием в соотношении калия и натрия во вне- и внутриклеточной жидкости. Это предположение основывается на данных С. С. Миловидовой, В. В. Бульчева и Т. Г. Слепушкина (1969), которые при нагрузке хлоридом натрия получали увеличение зубцов *T* во всех отведениях. Авторы считают, что появление остроконечных зубцов *T* на электрокардиограмме является результатом гипернатриемии при нарушении соотношения натрия и калия во вне- и внутриклеточной жидкости миокарда, о чем косвенно можно судить по концентрации этих электролитов и в плазме.

Таким образом, цикличность проявления болей в сердце в сочетании с данными электрокардиограммы может помочь при проведении дифференциального диагноза истинной стенокардии от вегетативно-сосудистого проявления предменструального синдрома, которое целесообразно с точки зрения диагностики отнести к предменструальной кардиопатии.

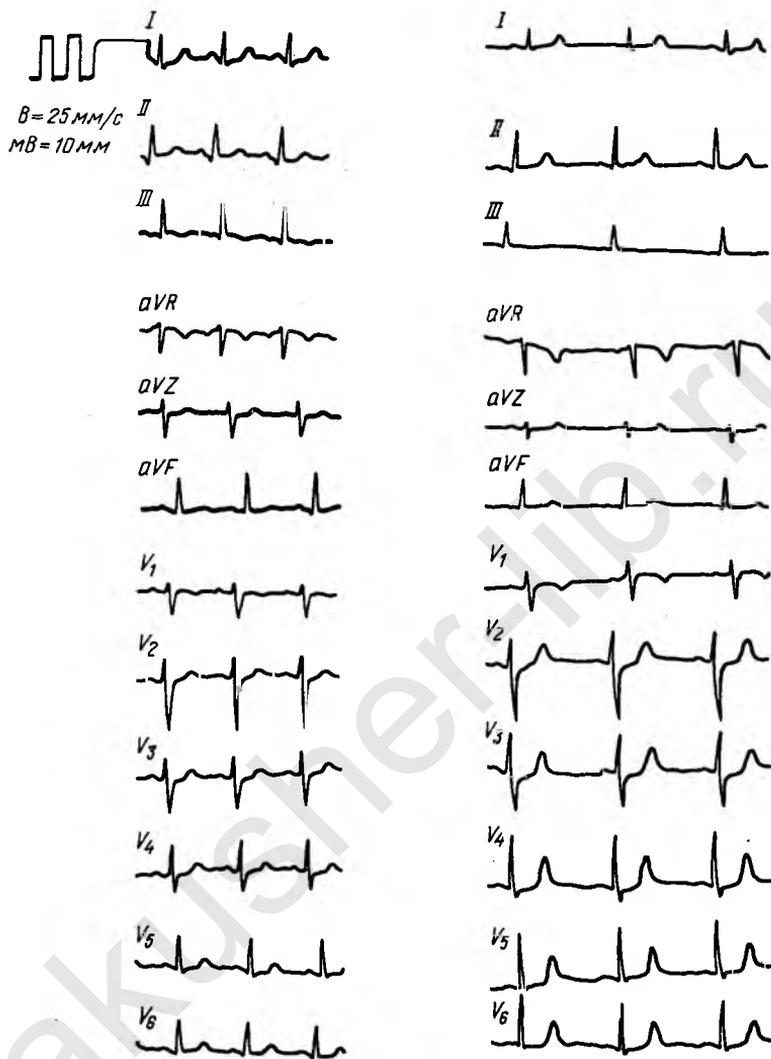


Рис. 75. Электрокардиограмма больной Э., 35 лет, с предменструальной кардиопатией (приступы сердцебиения, боли «сжимающего» характера с иррадиацией в левую руку за 7—10 дней до менструации). Во второй половине менструального цикла по сравнению с первой его половиной в грудных отведениях отмечается увеличение вольтажа желудочкового комплекса с высокими зубцами T.

Из обменно-эндокринных нарушений, по нашим данным, чаще всего наблюдается нагрубание молочных желез (у 66,5%), отеки тела (у 37,9%), нарушение сна (у 31,7%). Нагрубание молочных желез нередко сопровождается некоторым их увеличением и болезненностью при пальпации.

Отеки отмечаются чаще всего на лице, особенно на веках, руках и ногах (некоторые больные вынуждены перед менструацией менять обувь на большие размеры). Отеки, как правило, сопровождаются значительным прибавлением в массе (Bickers, 1952; Teter, 1959). По нашим данным, за 8—10 дней до менструации больные с отеками прибавляли в массе от 600 г до 2,5 кг — суточная прибавка в массе от 60 до 700 г. По данным Williams и Weeks (1952), предменструальное прибавление в массе может составлять 5—7 кг. Сразу после наступления менструации масса тела уменьшается и в течение 3—5 дней возвращается к исходному уровню.

О задержке жидкости говорит и отрицательный диурез. По данным Sarak (1964), диурез уменьшается во второй половине менструального цикла по сравнению со здоровыми женщинами на 18—24%. По нашим данным, диурез у больных с предменструальным синдромом во второй фазе менструального цикла по сравнению с его первой фазой уменьшался на 19,4%.

Показатели пробы Мак-Клора и Олдрича также указывают на повышенную гидрофильность тканей. Соответственно отрицательному диурезу за 10—12 дней до менструации гидрофильная проба исчисляется 15—30 мин (М. Н. Кузнецова, 1963, 1966; В. Б. Левинсон, 1968), в то время как после наступления менструации — 45—60 мин. Одновременно с появлением отеков изменяется солевой баланс. Отмечается тенденция к гипокалиемии, гипернатриемии с гиперхлоремией (М. Н. Кузнецова, 1963, 1971; В. Б. Левинсон, 1968; Jeffcoate, 1962).

Сопоставление у больных клинических проявлений предменструального синдрома с нарушением водно-солевого обмена свидетельствует о более частом появлении у них симптомов, зависящих от изменения водно-электролитного баланса. Так, при выраженных отеках и гипернатриемии у наблюдавшихся нами больных чаще встречались жалобы на ощущение тяжести во всем теле, резкое нагрубание молочных желез, «распирающие» головные боли. При гипокалиемии отмечались симптомы, которые можно связать и с недостаточностью калия — мышечная слабость, метеоризм, тошнота и рвота, боли в области сердца, одышка. Из обменно-эндокринных симптомов обращала на себя внимание и гипернатриемия. Не всегда ощущение жара сопровождалось повышением температуры тела. При систематическом изменении температуры тела из 103 у 70 больных она была повышена, особенно часто при тяжелой форме предменструального синдрома (у 90%). Из 70 больных повышение температуры в обе фазы менструального цикла отмечалось у 9, только во вторую ее

половину у 61 больной. У большинства больных температура повышалась в пределах 37,2—37,4°C и только у 7 она колебалась от 37,6 до 37,8°C, что заставляло больных обращаться за медицинской помощью к врачу.

Т р о ф и ч е с к и е н а р у ш е н и я типа генерализованного или регионарного зуда, крапивницы, акне, экзематозной сыпи встречаются редко и в основном, по нашим данным, были представлены акне и зудом. При динамическом наблюдении во второй фазе менструального цикла у многих больных было обнаружено появление на подбородке, реже на коже лба и щек *aspera vulgaris*. У некоторых больных в предменструальном периоде отмечался мучительный генерализованный или регионарный зуд, чаще в области наружных половых органов. Очень редко наблюдались высыпания типа «крапивницы» и экзематозной сыпи.

Симптомы предменструального синдрома или появлялись за 2—14 дней до менструации все одновременно, или накапливались и нарастали по интенсивности по мере приближения менструации и достигали своего максимума, как правило, накануне, реже в 1-й день менструации и исчезали сразу с наступлением менструации, реже в первые 2 дня, а иногда к концу ее. У некоторых больных на фоне симптомов предменструального синдрома за несколько дней до менструации, чаще за 2—3 дня или накануне, возникали кризы парасимпатического, симпато-адреналового или смешанного характера. Внезапно появлялась или резко усиливалась головная боль, головокружение, артериальное давление снижалось или повышалось, появлялись приступы удушья, дрожания, озноба, тахикардии вплоть до пароксизмальной. Приступы, как правило, заканчивались полиурией. В связи с тем что заболевание возникает перед менструацией, закономерен интерес исследователей к функции яичников.

Предменструальный синдром встречается у менструирующих женщин, причем при появлении этого синдрома менструации или не меняются (Pennington, 1957), или при тяжелой форме этого синдрома становятся более редкими и скудными, реже обильными (М. Н. Кузнецова, 1963, 1971).

При изучении функции яичников получены разноречивые данные. Одни авторы (Melody, 1961; Artner, 1965) считают, что предменструальный синдром встречается только при овуляторных циклах, другие наряду с нормальными овуляторными циклами обнаруживают как гиперэстрогению, так и гипоэстрогению во второй половине менструального цикла. Если Sahleanu и Babasa (1965) при 60% нормальных овуляторных циклов находили у 25% женщин с предменструальным синдромом гиперэстрогению, а у 5% — гипоэстрогению, то Sarak (1964) у 75% женщин выявил гипер-, а у 25% — гипоэстрогению. По данным Geisendorf (1958), Hauser с соавторами (1959), у больных с предменструальным синдромом преобладает гипоэстрогения.

Исходя из динамического изучения базальной температуры, симптома «зрачка», из данных кольпоцитогаммы, соскобов эндометрия и определения прегнандиола в суточной моче, мы из 103 женщин с предменструальным синдромом без соматических заболеваний обнаружили у 17,5% совершенно нормальный менструальный цикл. У 40,7% был выявлен гиполютеинизм, у 25,2% с относительной гиперэстрогенией. Ановуляторные циклы были выявлены у 27,2% (у 17,5% с гипер- и у 9,7% с гиповэстрогенией).

По течению предменструальный синдром является хроническим заболеванием. Согласно нашим наблюдениям, предменструальный синдром не исчезает самостоятельно и без лечения с годами из легкой формы может перейти в тяжелую, а последняя еще больше прогрессирует по количеству симптомов, их интенсивности и продолжительности. Отмечено, что факторы, ухудшающие течение болезни, те же, которые способны вызывать предменструальный синдром. В зависимости от течения болезни и проявления по фазам менструального цикла мы считаем целесообразным разделить предменструальный синдром на три стадии: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

К компенсированной стадии относится предменструальный синдром, при котором симптомы болезни с годами не увеличиваются (по количеству и продолжительности проявления во второй фазе менструального цикла и исчезновению сразу с наступлением менструации). Вне проявления синдрома женщина чувствует себя совершенно здоровой.

К субкомпенсированной стадии относится предменструальный синдром, при котором проявление болезни усугубляется с годами во второй и первой фазах менструального цикла, но ограничено во второй фазе серединой менструального цикла, а в первой — сроками менструации. Вне проявления предменструального синдрома женщина чувствует себя совершенно здоровой.

К декомпенсированной стадии относится предменструальный синдром, когда не только увеличиваются сроки проявления болезни по фазам менструального цикла, но и после менструации остается один или несколько «ослабленных» симптомов болезни. У этих больных характерными являются парасимпатические или симпато-адреналовые «кризы» в предменструальный период. Вне проявления предменструального синдрома женщина не чувствует себя совершенно здоровой, так как в течение всей первой половины менструального цикла сохраняются симптомы болезни.

К компенсированной стадии относится вся легкая и часть тяжелой формы предменструального синдрома, к субкомпенсированной и декомпенсированной — только тяжелая его форма. Декомпенсированная стадия из обследованных нами больных была выявлена у 14,5%.

Д и а г н о з. Основой диагноза предменструального синдрома является цикличность проявления этого синдрома при выраженной индивидуальности симптоматики. Симптомы нервно-психиче-

ских, вегетативно-сосудистых, обменно-эндокринных и редко трофических нарушений появляются во второй фазе менструального цикла, за 2—14 дней до менструации с исчезновением всех симптомов заболевания с наступлением или в первые дни менструации. Лишь при декомпенсированной стадии болезни один или несколько ослабленных симптомов болезни остаются и в первой фазе менструального цикла.

При постановке диагноза часто приходится проводить дифференциальный диагноз с альгоменореей. Nauser с соавторами (1959) указывают на следующие дифференциально-диагностические признаки — оба страдания цикличны, но предменструальный синдром довольно часто возникает после родов, в то время как альгоменорея после родов исчезает или уменьшается. Предменструальный синдром возникает за 2—14 дней до менструации и исчезает с ее появлением, альгоменорея начинается за день или в день менструации и нередко наибольшая интенсивность более проявляется во время менструации. Предменструальный синдром характеризуется ухудшением самочувствия и состояния во второй фазе менструального цикла, а альгоменорея — судорожными болями внизу живота и в крестце.

Дифференциальный диагноз проводится с соматическими и психическими заболеваниями.

По данным большинства авторов, при наличии у женщин каких-либо соматических или психических заболеваний такое частое ухудшение основного заболевания перед менструацией представляет собой естественное ослабление организма в этот период. Считают, что такие заболевания, как неврозы, тиреотоксикозы, многие психические болезни, дерматозы, желудочно-кишечные заболевания и др., имеют тенденцию к обострению в предменструальный период. В то же время высказываются предположения о связи предменструального ухудшения течения основного заболевания с предменструальным синдромом.

Chini с соавторами (1951) высказали мысль, что предменструальное ухудшение сердечно-сосудистой симптоматики у больных пороками сердца связано с предменструальным синдромом. Б. В. Голосовский и Г. М. Коскова (1970) обнаружили, что обострение холецистита перед менструацией наступало только у тех женщин, у которых одновременно отмечался и предменструальный синдром.

Sahleanu и Babasa (1959) считают, что предменструальный синдром является тем фоном, на котором может обостряться любое заболевание в предменструальный период.

По-видимому, при некоторых заболеваниях, особенно при тех, при которых в процесс вовлекается гипоталамус, предменструальный синдром имеет основное значение в формировании предменструального ухудшения основного заболевания.

Мы изучили взаимосвязь предменструального ухудшения основного заболевания с предменструальным синдромом у 515

больных ревматическим пороком сердца и генитальным туберкулезом. И у больных пороком сердца, и у больных генитальным туберкулезом предменструальное ухудшение основного заболевания наступало только тогда, когда больные одновременно страдали и предменструальным синдромом. Более того, была выявлена зависимость тяжести предменструального ухудшения основного заболевания от формы предменструального синдрома: чем тяжелее протекал предменструальный синдром, тем более выражена была степень предменструального ухудшения порока сердца и туберкулеза внутренних половых органов.

Таким образом, проводя дифференциальную диагностику с соматическими заболеваниями, следует обращать внимание, не сочетается ли это заболевание с симптомами предменструального синдрома. В случае сочетания их предменструальное ухудшение основного заболевания уменьшается или исчезает только при лечении предменструального синдрома.

Лечение и прогноз. Недостаточно изученный патогенез и многообразие клинического проявления предменструального синдрома создают и многообразие терапевтических средств при лечении этого страдания. Как правило, исходя из собственного толкования патогенеза предменструального синдрома, авторы рекомендуют и соответствующую терапию, предлагая гормоны или диуретические средства, антигистамины или витамины, различные психотропные средства.

Исходя из патогенеза предменструального синдрома, указывающего на нарушение функции гипоталамуса при данной патологии и учитывая разностороннюю связь гипоталамуса с вышележащими отделами головного мозга, мы при выработке схемы лечения учитывали опыт специалистов по диэнцефальной патологии и опыт лечения больных предменструальным синдромом за рубежом.

Патогенетическая терапия сочетает в себе мероприятия, направленные на наиболее выраженные проявления нарушения функции гипоталамуса и связанных с ним систем.

Наиболее рациональна схема лечения предменструального синдрома, в которой сочетается психотерапия, применение транквилизаторов, витаминов А и Е, диуретических средств и половых гормонов (табл. 11).

1. Психотерапия включает в себя обязательные беседы с больной с объяснением, что данное заболевание нередко встречается, излечимо и больная не должна бояться, что у нее имеется, в зависимости от симптоматики, психическое заболевание или заболевание сердечно-сосудистой системы. Беседы должны обязательно повторяться при встречах врача с больной для снятия страха неизлечимости.

При необходимости беседы должны проводиться с ближайшими родственниками; целесообразно иногда объяснить родственникам, что неадекватное поведение женщин представляет собой проявление болезни, а не «плохого характера».

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Психотерапия и нейролептические средства	Диуретические средства	Витамины	Половые гормоны
<p>Транквилизаторы типа: триоксазина (0,3) мепробамата (0,4) элениума (0,005) френолона (0,005) по 1 таблетке 1—2 раза в день с 10—12-го дня менструального цикла ежедневно по 1-й день менструации</p>	<p>Хлорид аммония (10% раствор по 1 столовой ложке 3 раза в день) или гипотиазид (0,00125 г) в сочетании с препаратами калия (10% раствор хлорида калия по 20—30 мл в день), 10% раствором ацетата калия по 1 столовой ложке 2—3 раза в день и калиевой диетой или альдактоном (0,05 г) с 10—12-го дня менструального цикла, через день до 1-го дня менструации</p>	<p>Сочетание витаминов А и Е (35 мг витамина А и 100 мг витамина Е) по 1 мл через день № 15 или жировой раствор витамина А по 4—5 капель натошак ежедневно или в таблетках (30 мг в день) в сочетании с витамином Е — по 1 чайной ложке 2—3 раза в день или витамином Е — 30% раствор по 1 мл внутримышечно через день № 15</p>	<p>1. При гиполютелизме с гиперэстрогенной — прогестерон (1% раствор 1 мл) за 8 дней до менструации в течение 6 дней 2. При ановуляции с гипоэстрогенной — циклическая гормонотерапия у женщин в возрасте до 40 лет (на 8—10—12—14—16—18-й день менструального цикла по 5000—40 000 МЕ эстрогенов), после 40 лет — гестагены в сочетании с андрогенами (1 мл 1% раствора прогестерона или 30 мг прегнина в день с метилтестостероном или метиландростендионом — 10—20 мг в день) — за 8 дней до менструации в течение 6 дней 3. При овуляторном цикле и тяжелой форме предменструального синдрома — синтетические прогестины типа инфекундина, метрулена, овулена с 5-го по 25-й день менструального цикла ежедневно</p>

2. Для снятия эмоциональной напряженности, помимо психотерапии, применяются препараты с преимущественным нейролептическим действием.

3. Применение салуретиков типа гипотиазида связано не только с выделением из организма хлорида натрия и воды, но и с увеличением калийуреза. Дефицит калия в организме, возникающий под влиянием гипотиазида, иногда протекает при нормальном содержании его в крови, но с уменьшением внутри клеток, в

частности в сердечной мышце. В связи с этим, а также если учесть нередкую гипокалиемию у больных с предменструальным синдромом, одновременно назначают препараты калия, калийную диету.

Альдактон или верошпирон как калийсберегающие средства в небольших дозах предпочтительнее гипотиазида. Одновременно рекомендуется диета с ограничением хлорида натрия, так как, кроме того, что натрий способствует отекам, он, как известно, становится токсичным при недостатке калия в организме.

Для усиления диуреза при выраженной отеочной форме предменструального синдрома показано применение прогестерона, если учесть его способность выделять натрий без потери калия и повышать диурез даже в тех случаях, когда диуретическое средство недостаточно эффективно (за 8 дней до менструации в течение 6 дней).

4. Витамины А и Е применяют с учетом их действия на гипоталамо-гипофизарную систему и способность витамина А оказывать антиаллергическое и антиэстрогенное воздействие.

5. В зависимости от функции яичников стероидные половые гормоны применяются по-разному (см. схему лечения). Больные с пороком сердца и генитальным туберкулезом из половых гормонов получали только гестагены по обычной схеме.

6. При аллергическом компоненте предменструального синдрома рекомендуется дополнительно к указанной выше схеме димедрол по 0,05 г или супрастин по 0,025 г по 1—2 таблетке в день с 10—12-го дня менструального цикла по 1-й день менструации.

7. При наличии сопутствующих воспалительных заболеваний внутренних половых органов показана соответствующая терапия.

У больных с пороком сердца, в зависимости от стадии нарушения кровообращения (при консультации терапевта), мы назначали сердечные гликозиды в индивидуально подобранной дозировке.

Больным генитальным туберкулезом до лечения предменструального синдрома и на фоне его лечения проводилась специфическая противотуберкулезная терапия.

Первый курс лечения предменструального синдрома продолжается три менструальных цикла (при этом витамины А и Е применяют только в первый менструальный цикл) с последующим перерывом от 3 до 6 мес. Ближайшие результаты были хорошими и удовлетворительными у 91,6%, отрицательными у $8,4 \pm 3\%$ больных. Отдаленные результаты были отрицательными у $12,4 \pm 4\%$ больных, причем у всех больных имела место декомпенсированная стадия заболевания. Наилучшие результаты были получены при легкой форме предменструального синдрома; из 29 больных с легкой формой только у 1 был отрицательный результат. У остальных больных результаты лечения были хорошими.

Как показало изучение ближайших и отдаленных результатов лечения предменструального синдрома, такие симптомы, как раздражительность, депрессия, плаксивость, слабость, головная

боль и головокружение, тошнота и рвота, нагрубание молочных желез, отеки, метеоризм, нарушение сна, боли в области сердца, тахикардия на фоне лечения, исчезали или резко уменьшались с высокой степенью достоверности ($P < 0,001$). Более стойкими оказались кожные аллергические проявления и гипертермия.

Анализ состояния предменструального ухудшения основного заболевания у больных с пороком сердца и генитальным туберкулезом также указывает на улучшение состояния больных перед менструацией на фоне лечения.

У больных с пороком сердца и предменструальным синдромом все симптомы предменструальной сердечно-сосудистой недостаточности (одышка, боли в области сердца, тахикардия, отеки, боли в области печени, предотек и отек легких) на фоне лечения исчезали или резко уменьшались с высокой степенью достоверности ($P < 0,001$ и $P < 0,05$). У больных генитальным туберкулезом с предменструальным синдромом такие симптомы, как боли в животе, в поясничной области, повышение температуры тела, слабость, потливость, познабливание и озноб на фоне лечения исчезали или резко ослабевали перед менструацией; эти изменения в высокой степени достоверны ($P < 0,001$). При дополнительных методах исследования было выявлено отчетливое улучшение состояния больных с предменструальным синдромом на фоне лечения.

Анализ динамики частоты пульса и артериального давления, сравнение энцефалограмм, электрокардиограмм, алиментарно-гликемических показателей, результатов изучения водно-солевого обмена и функции надпочечников по фазам менструального цикла как у больных с предменструальным синдромом без соматических заболеваний, так и у больных с пороками сердца до и на фоне лечения показал статистически достоверную положительную динамику всех показателей на фоне лечения. Наблюдалось приближение или полное совпадение всех анализируемых данных во второй фазе менструального цикла на фоне лечения к таковым в первой фазе менструального цикла без лечения.

Изучение функции яичников на фоне лечения предменструального синдрома также показало статистически достоверное улучшение за счет увеличения нормальных овуляторных циклов и уменьшения гиперэстрогении.

Таким образом, положительные результаты лечения как предменструального синдрома, так и предменструального ухудшения основного заболевания у больных с пороками сердца и туберкулезом внутренних половых органов с применением терапии, направленной на нормализацию функции гипоталамической области и связанных с ней систем, еще раз подтверждают участие гипоталамуса в формировании клинического симптомокомплекса предменструального синдрома.

Прогноз предменструального синдрома представляется сложным, так как данная патология, к сожалению, еще недоста-

точно известна широкому кругу врачей не только гинекологов, но и терапевтов, невропатологов и др. Этим частично объясняется встречающаяся тяжелая форма синдрома, так как многие годы больные не получают рационального лечения, в то время как именно своевременное и как можно раньше начатое лечение дает наилучшие результаты.

Сложность прогноза заключается и в том, что без лечения под влиянием неблагоприятных факторов могут быть рецидивы предменструального синдрома и переход его в более тяжелые формы. Поэтому, кроме своевременного лечения, как показали наши наблюдения, во избежание рецидива при возникновении неблагоприятной ситуации в жизни больной (патологические роды и аборты, психические стрессы, нейроинфекции и др.) целесообразно проводить повторный курс лечения. При возникновении рецидива заболевания следует проводить два курса лечения. Своевременная постановка диагноза и правильное лечение способствуют и значительному облегчению состояния больных с пороком сердца и генитальным туберкулезом с предменструальным ухудшением основного заболевания.

Разработка профилактических мероприятий должна исходить из патогенеза предменструального синдрома и включать в себя «охрану» гипоталамической области. Разумное чередование труда и отдыха, закаливание организма с детства, борьба с инфекциями и интоксикациями, снижение частоты осложненных родов и абортов могут способствовать созданию условий для повышения адаптационных возможностей организма.

Литература

- Вейн А. М. Вопросы клиники, классификации и диагностики гипоталамических расстройств. — В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., 1966, с. 38.
- Голосовский Б. В., Коскова Г. М. Особенности течения хронического холецистита у женщин с предменструальным синдромом. — «Акуш. и гин.», 1970, № 8, с. 51.
- Гращенко Н. И. Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. М., «Наука», 1964, 368 с.
- Катана М. С. Патофизиология эндокринной системы. М., «Медицина», 1968, 314 с.
- Кватер Е. И. Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М., «Медицина», 1967, 356 с.
- Кузнецова М. Н. Некоторые вопросы диагностики, клиники и терапии предменструального синдрома. — «Сов. мед.», 1964, № 2, с. 67.
- Кузнецова М. Н. Предменструальный синдром. — «Акуш. и гин.», 1966, № 6, с. 3.
- Кузнецова М. Н. Клиника, патогенез и лечение предменструального синдрома. Дис. докт. М., 1971, с. 400.
- Кузнецова М. Н., Груздева З. И., Турлай В. П. К вопросу о частоте и клинике предменструального синдрома. — В кн.: Современные методы исследования и терапии в акушерстве и гинекологии. М., 1968, с. 141.
- Латаш Л. П. Гипоталамус, приспособительная активность и электроэнцефалограмма. М., «Наука», 1968, 295 с.

- Левинсон В. Б. К патогенезу предменструального синдрома. — «Акуш. и гин.», 1968, № 4, с. 15.
- Лейтес С. М., Лаптева Н. Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М., «Медицина», 1967, 424 с.
- Миловидова С. С., Бульчев В. В., Слепушкина Т. Г. Изменения электрокардиограммы у больных с недостаточностью кровообращения в связи с движением электролитов. — «Кардиология», 1969, № 4, с. 109.
- Мицу Я. Я., Кучерова Л. Л. Углеводный обмен при поражениях межучточно-го мозга. — В кн.: Вопросы клинической невропатологии и психиатрии. Вып. 2. Киев, 1958, с. 216.
- Ничков С. Церебровисцеральные (кортико-висцеральные) механизмы регуляции. — В кн.: Акустический стресс и церебровисцеральные нарушения. Гл. 3. М., 1969, с. 15.
- Панов А. Г., Рябкова Е. Г. Дизэнцефальный синдром при ревматических церебральных васкулитах. — В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., 1966, с. 338.
- Юрацкая Е. Г., Шанько Г. Г., Абрамчик Г. В., Стреблянская А. И., Якубовская Ф. И., Усова Ю. Н. Поражение дизэнцефальной области при ревматизме и хроническом тонзиллите. — В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., 1966, с. 341.
- Серов В. Н. Послеродовые нейро-эндокринные заболевания. (Патогенез, клиника, диагностика, лечение). Дис. докт. М., 1970, с. 400.
- Соловьева А. Д. Принципы терапии дизэнцефальных поражений. — В кн.: Физиология и патология гипоталамуса. М., 1966, с. 54.
- Соскин Л. С. Об ограничении диагноза «дизэнцефальный синдром». — «Клин. мед.», 1973, № 9, с. 140.
- Тараканов Е. И. Нейросекреция в норме и патологии. М., «Медицина», 1968, 219 с.
- Шефер Д. Г. Основные вопросы клиники и патогенеза дизэнцефальных расстройств. — В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса. М., 1966, с. 44.
- Appleby B. New treatment of premenstrual tension. — «Practitioner», 1964, v. 192, p. 265.
- Artner Y. Das prämenstruelle Syndrom. — «Zbl. Gynäk.», 1965, Bd 87, S. 145.
- Dalton K. The influence of menstruation on health and disease. — «Proc. roy. Soc. Med.», 1964, v. 57, p. 262.
- Golub L., Menduke H., Con Y. S. Weight changes in college women during the menstrual cycle. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1965, v. 91, p. 89.
- Sapak K. Premenstrualny syndrome a jeho terapia. — «Lek. Obz.», 1964, t. 13, s. 29.
- Temer E. Гормональные нарушения у мужчин и женщин. Пер. с польск. Варшава, «Польское гос. мед. изд-во», 1968, 700 с.
- Юлес М., Холло И. Диагностика и патофизиологические основы нейро-эндокринных заболеваний. Будапешт, 1967, 882 с.
- Zander J., Holzmann Y. Prämenstruelles Spannungssyndrom und seine Behandlung. — In: Die geschlechtsspezifischen Functionen der Frau und ihre Störungen. Stuttgart, 1969, p. 429.

VII. Климактерический синдром

Климактерический синдром — это своеобразный симптомокомплекс, осложняющий у некоторых женщин естественное течение климактерического периода. Многообразные клинические проявления его выступают как следствие нервно-психических, вазомоторных и обменных нарушений, возникающих на фоне общей возрастной инволюции организма.

Наиболее типичными признаками климактерического синдрома являются приливы жара к лицу, голове, верхней половине туловища, учащенное сердцебиение, потливость, головокружение, нарушение сна, слабость, общая утомляемость, повышенная эмоциональная лабильность. Особенности течения климактерического синдрома обусловлены также нередким сочетанием с гипертонической болезнью, атеросклерозом и другими заболеваниями, возникающими у женщин в возрасте старше 45—50 лет.

Этиология и патогенез. В течение длительного времени было распространено представление о том, что развитие климактерического синдрома связано со снижением эстрогенной насыщенности организма вследствие угасания функции яичников. Более поздние исследования опровергли эти представления и показали, что снижение эстрогенных влияний не является основным и единственным патогенетическим фактором, приводящим к возникновению характерного для климактерического синдрома симптомокомплекса.

Различные клинические проявления последнего могут обнаруживаться у некоторых женщин не только в период климактерических изменений менструальной функции, но и при ненарушенном еще менструальном цикле или, наоборот, при менопаузе различной продолжительности и связаны с изменением функционального состояния гипоталамических центров. У больных с климактерическим синдромом обычно уровень эстрогенных влияний снижен до состояния так называемого умеренного эстрогенного дефицита и сохраняется в течение довольно длительного времени вне зависимости от продолжительности менопаузы. Дальнейшее снижение эстрогенных влияний совпадает обычно



Рис. 76. Электротермометрия различных областей тела во время приливов (по Hauser, Müller, 1957).

a — в прямой кишке; *б* — во влагалище; *в* — на коже лба; *г* — на коже бедра. Стрелками обозначены приливы.

со временем исчезновения основных симптомов заболевания и происходит иногда лишь спустя 5—15 лет после прекращения менструальной функции.

При разработке вопросов патогенеза климактерического синдрома внимание исследователей прежде всего было направлено на изучение механизма возникновения феномена «прилива». Связь этого основного клинического признака климактерического синдрома с изменениями в состоянии вегетативной нервной системы была впервые показана Б. Цондеком (1938). С помощью одномоментной электротермометрии кожи различных участков тела Hauser и Müller (1957) выявили, что при приливе происходит расширение кожных сосудов головы и области грудины с одновременным повышением температуры на остальной поверхности кожного покрова туловища и конечностей; в прямой кишке и влагалище уровень температурной кривой существенно не меняется (рис. 76). Во время прилива ток крови в кожных капиллярах ускоряется, при капилляроскопии обнаруживается просветление фона, число открытых капилляров увеличивается.

Исходя из современных представлений, приливы жара у больных климактерическим синдромом рассматриваются как пароксизмальные вегетативные симпатикотонические проявления; между приливами отмечается некоторое вегетативное равновесие. Характерное ощущение жара возникает вследствие центральной гипертермии и появляется спустя 30—60 с после обнаружения при капилляроскопии спастического состояния в артериальных коленах капилляров, что совпадает по времени с развитием венозного застоя. Так же и прекращение прилива больные ощущают раньше, чем исчезают изменения в капиллярной сети (А. И. Ступко, 1959). У здоровых людей феномен прилива жара удается воспроизвести при введении адреналина или кофеина.

Характерная для больных климактерическим синдромом вегетативная дистония ведущей роли в развитии заболевания не играет и служит косвенным показателем нарушения функционального состояния высших вегетативных центров.

Современная концепция о патогенезе климактерического синдрома придает большое значение возрастным изменениям гипоталамических структур центральной нервной системы. Показателями возрастных функциональных изменений в состоянии высших нервных центров наряду с вазомоторными симпатикотоническими проявлениями (приливами жара) служат и другие признаки — нарастание титра гонадотропинов, повышение уровня артериального давления, нарастание веса и холестеринаемии. Эти изменения выявляются у женщин после 35 лет и предшествуют появлению изменений менструальной функции в связи с климактерическим периодом (В. Г. Баранов, В. М. Дильман, 1949; В. М. Дильман, 1961). Установлено, что для климактерического синдрома характерна повышенная возбудимость гипоталамических центров, а появление приливов жара чаще всего в климактерическом периоде обусловлено непосредственной функциональной связью между структурами гипоталамуса, принимающими участие в регуляции циклического выделения гонадотропных гормонов и центрами, имеющими отношение к возникновению вегетоневротических проявлений при осложненном течении климактерического периода (В. Г. Баранов, 1961).

Для изучения функционального состояния коры больших полушарий при климактерическом синдроме были использованы разнообразные условнорефлекторные методы исследования — сосудистые реакции по данным плетизмографии, условные двигательные рефлексy, темновая адаптация, исследования биоэлектрической активности головного мозга. С помощью упомянутых клинико-физиологических исследований были выявлены выраженные нарушения — лабильность сосудистых реакций, снижение общего коркового тонуса, ослабление внутреннего торможения и инертность нервных процессов, а также нарушения взаимоотношений между корой больших полушарий и нижележащими нервными образованиями.

При неосложненном течении климактерического периода у здоровых женщин изменения высшей нервной деятельности выражены в меньшей степени; они выявляются, по нашим данным, в 54—55 лет и в основном характеризуются недостаточностью внутреннего торможения и некоторым ослаблением подвижности нервных процессов.

Таким образом, многочисленные клинико-физиологические исследования указывают на сложный и многообразный патогенез климактерического синдрома, в возникновении которого важную роль играют возрастные изменения в различных отделах центральной нервной системы и особенно в коре больших полушарий и гипоталамических структурах.

Ряд исследователей рассматривают описанные нарушения высшей нервной деятельности как невроз, развивающийся при осложненном течении возрастной физиологической перестройки организма женщины. Однако на начальных этапах развития климактерического синдрома описанные изменения не всегда соответствуют представлениям об истинном неврозе. С нашей точки зрения, понятие «невроз» более применимо к длительно текущим тяжелым формам заболевания, а также к тем его вариантам, при которых удастся выявить непосредственную зависимость между появлением вегето-невротических нарушений, нередко в сочетании с внезапным прекращением менструаций, и воздействием чрезвычайных раздражителей, например психической травмы. Функциональные нарушения в различных отделах центральной нервной системы фиксируются при этом в своеобразный динамический стереотип, соответствующий представлению о классическом неврозе.

До сих пор еще не совсем ясно, на каком уровне центральной нервной системы появляются первые возрастные физиологические изменения, приводящие к развитию климактерического синдрома. Однако если учесть, что последние возникают на фоне общих возрастных сдвигов в организме женщины, можно полагать, что они развиваются одновременно в различных отделах центральной нервной системы, включая и область, через которую осуществляется нейро-гуморальная регуляция половой системы. При функциональной слабости того или иного отдела центральной нервной системы, обусловленной перенесенными ранее заболеваниями, особенностями предшествовавшей жизни и рядом других моментов, патогенез и клиника климактерического синдрома приобретают различный характер. В результате этого в клинике климактерического синдрома может наблюдаться преобладание одного из основных патогенетических его компонентов — кортикального, вегетативного или соматического, и клиническое течение заболевания приобретает соответственно определенное своеобразие.

Вместе с тем несомненно, что наиболее существенное значение в патогенезе климактерического синдрома принадлежит изменениям в функциональном состоянии гипоталамических структур, и особенности течения климактерического периода у женщин в значительной степени определяются резервными функциональными возможностями высших отделов центральной нервной системы ко времени наступления этого физиологического периода жизни женщины. По мнению С. Н. Давыдова (1961), осложненное течение климактерического периода с проявлениями неврологического и вазомоторного симптомокомплексов следует рассматривать как «декомпенсированное» течение климактерического периода. Состояние значительной лабильности гипоталамического отдела центральной нервной системы сочетается у больных климактерическим синдромом с заметным снижением устойчивости к различным эндо- и экзогенным воздействиям, в том числе и метео-

факторам. Последние могут способствовать появлению или обострению вазомоторных вегетативных нарушений. Женщины в климактерическом периоде чаще болеют; в это время нередко выявляются протекавшие ранее латентно заболевания, например гипертоническая болезнь.

Имеются также данные (А. В. Супрун, Н. Е. Логинова, 1974) о том, что возникающие при осложненном течении климактерического периода изменения в состоянии гипоталамо-гипофизарной системы могут обуславливать появление симптоматической интраокулярной гипертонии. Так, было обследовано 1150 женщин в возрасте 40—60 лет, в том числе и 200 больных климактерическим синдромом. Из 200 больных первичная глаукома была выявлена у 6%, симптоматическая интраокулярная гипертония — у 11,5% больных. В то же время из 950 женщин при физиологическом течении климактерия и менопаузы первичная глаукома была диагностирована у 1,6%, что соответствует норме для женщин старше 40 лет.

Разработанные особенности патогенеза типичны для климактерического синдрома, развивающегося у женщин при своевременном развитии климактерия в возрасте 45—50 лет. Появление приливов и других вегето-невротических нарушений у женщин более молодого возраста, особенно до 40 лет, патогенетически чаще бывает связано не с климактерическим периодом, а с первичными гипоталамическими нарушениями (М. Л. Крымская, Е. И. Кватер, А. Д. Соловьева, С. В. Уголева, 1961).

К л и н и к а. Литературные данные о частоте возникновения климактерического синдрома у женщин довольно разноречивы. Ряд авторов указывают, что он встречается в климактерическом периоде у 40—50% женщин, другие отмечают большую частоту — до 60—90%. Эти противоречия связаны преимущественно с неоднородностью обследуемых контингентов женского населения. Более точное представление о развитии этого осложнения в климактерическом периоде дают результаты массового обследования женщин переходного возраста. По наблюдениям Е. М. Вишневой (1966), различные по тяжести проявления климактерического синдрома обнаруживаются в возрасте старше 40 лет у 39% женщин.

Первые признаки климактерического синдрома появляются у женщин чаще в возрасте 45—50 лет, причем кривая их появления носит волнообразный характер и связана с изменениями функционального состояния межюточного мозга соответственно разным временам года. Женщины отмечают появление приливов чаще всего в весеннее (февраль—март) или осеннее (сентябрь—октябрь) время. В остальные времена года клинические проявления климактерического синдрома обнаруживаются значительно реже.

Развитие климактерического синдрома имеет также определенную связь с функциональным состоянием женской половой сис-

темы и, в частности, связано с изменениями менструальной функции, возникающими в связи с климактерическим периодом. В литературе, однако, можно встретить иногда тенденцию рассматривать характерные для климактерического синдрома вегето-невротические проявления как независимые от климактерического периода симптомы. Приведенные в табл. 12 сводные статистические данные опровергают это положение и показывают, что у большинства женщин симптомы климактерического синдрома появляются в непосредственной связи с климактерическим периодом — в периоде климактерических изменений менструальной функции или в пределах первого года после наступления менопаузы.

Таблица 12

ЗАВИСИМОСТЬ ВРЕМЕНИ РАЗВИТИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА ОТ ХАРАКТЕРА МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Авторы	Число наблюдений	Частота возникновения проявлений климактерического синдрома. %			
		при нормальной менструальной функции	в период климактерических изменений менструальной функции	в менопаузе	
				в пределах 1 года	спустя 1 год
М. Г. Арсеньева, А. М. Раскин (1960)	270	16,3	44,1	39,6	—
К. Н. Щудульковская (1961)	126	26	26	31	17
Е. М. Вихляева (1963)	279	17,8	37,2	31	14

Возникновение же симптомов климактерического синдрома при ненарушенной менструальной функции или спустя ряд лет после наступления менопаузы чаще наблюдается при гипертонической болезни или гипоталамическом синдроме, что нередко совпадает с выявлением первых симптомов этих патологических состояний.

Для клинической картины заболевания типичны, как уже указывалось, своеобразные нарушения, развивающиеся в виде внезапных приливов жара к лицу, голове и верхней половине грудной клетки. Это состояние длится от 30 с до 1—2 мин и сопровождается интенсивной гиперемией кожи, сменяющейся обильными потоми на лбу, лице, шине, иногда на всем теле. Наряду с этим больные отмечают мельканье искр перед глазами, стесненное дыхание, чувство беспокойства и боязливости, сердцебиения, головокружение. Нередко отмечается и эмоциональная неустойчивость. Указанные симптомы настолько характерны, что сами больные отождествляют их появление с наступлением климактерического периода.

В литературе можно встретить большое число довольно разнообразных клинико-статистических данных относительно частоты

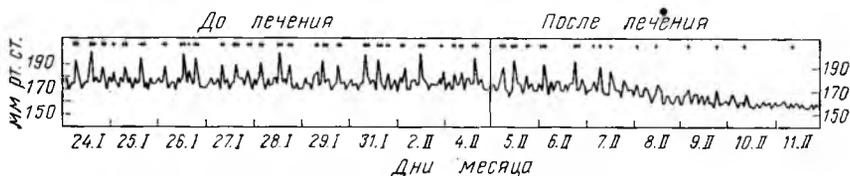


Рис. 77. Суточная динамика артериального давления у больной с тяжелым климактерическим синдромом до и после лечения (по Wagner, 1959).
 Интенсивность вазомоторных проявлений: +++ тяжелая форма; ++ средней тяжести; + слабая.

различных симптомов климактерического синдрома. Наибольшее внимания заслуживают наблюдения Н. В. Свечниковой (1960), разработавшей данные диспансерного наблюдения за 3000 женщинами спатологическим климактерическим периодом. Приливы жара отмечены у 98% больных климактерическим синдромом, нервозность и раздражительность у 91,7% головная боль у 82,4%, потливость у 73,5%, бессонница у 70%, ознобы у 33,2%, боль в суставах у 30%, шум в ушах, головокружение и другие вестибулярные симптомы у 28,7%, умственная депрессия у 3,39%, зуд половых органов у 4% больных.

Несмотря на значительное разнообразие некоторых клинических проявлений климактерического синдрома, что характеризует возникновение функциональных нарушений в различных системах женского организма, основное место занимают вегето-невротические сосудистые проявления. Функциональное состояние сосудистой системы характеризуется склонностью к спазмам сосудов мелкого калибра; показатели осциллографического индекса, как правило, снижены. При капилляроскопии обнаруживается сужение петель, зернистость и замедление тока крови. Наиболее характерна значительная лабильность пульса и артериального давления (рис. 77). Нарушен и суточный ритм колебаний этих показателей гемодинамики (см. рис. 81). Пароксизмы артериального давления могут возникать в различных условиях, как в покое, так и в активном состоянии, а также иногда и при психическом возбуждении. В интервале между пароксизмами артериальное давление держится на нормальном уровне.

Наши наблюдения дают основания считать, что выраженные колебания артериального давления при климактерическом синдроме, превосходящие крайние пределы физиологических колебаний, следует рассматривать как первые клинические проявления латентно протекавшей до того гипертонической болезни.

Нарушения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы у больных с климактерическим синдромом проявляются также и в извращении сосудистых ортостатических рефлексов (рис. 78).

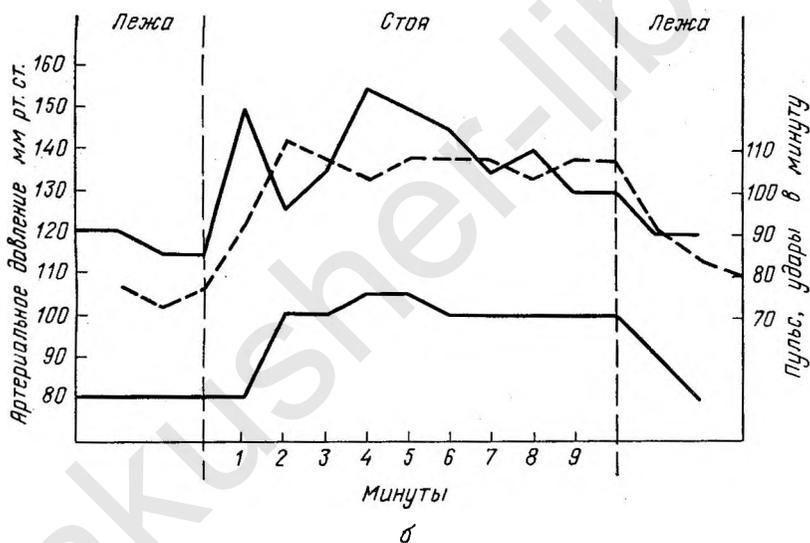
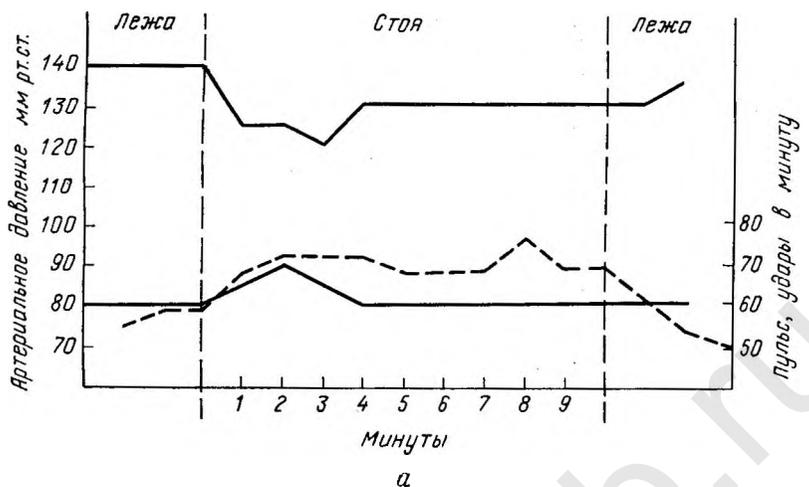


Рис. 78. Особенности ортостатических сосудистых реакций (проба Шеллонга I) при неосложненном течении климактерического периода (а) и климактерическом синдроме средней тяжести (б) (по Т. М. Довдуковой, 1966).

Среди жалоб, предъявляемых больными климактерическим синдромом, особое место занимают боли в области сердца, появление которых нередко ставит врача перед необходимостью проведения дифференциального диагноза со стенокардией и инфарктом миокарда. Возникновению приступа болей обычно предшествуют проявления диэнцефальных нарушений в виде тошноты, прилива

жара к лицу, рукам, озноба или холодного пота, онемения конечностей, ощущения нехватки воздуха. Появление болей в области сердца со временем суток не связано. Боли чаще локализуются в области левого соска или третьем — четвертом межреберье слева от грудины и иррадируют в левую лопатку или в левую руку. Они не стихают при строгом постельном режиме, от приема нитроглицерина. Значительно лучший эффект оказывают препараты корня валерианы.

Г. Ф. Ланг (1950), М. Г. Арсеньева и А. М. Раскин (1960) указывали, что боли в области сердца, отмечаемые большинством больных при климактерическом синдроме, не представляют собой проявления стенокардии. Авторы связывали возникновение болей в сердце с повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к обычным, не выходящим за грани физиологических, эндогенным раздражителям. В их возникновении известную роль играют нарушения обменных процессов в сердечной мышце (изменение электролитного баланса, снижение содержания гликогена, и др.).

Для определения приведенного выше своеобразного симптомокомплекса с длительным и тяжелым болевым синдромом в области сердца А. И. Воробьев и Т. В. Шишкова (1967) предложили термин «климактерическая кардиопатия». В. Г. Попов и Т. И. Белякова (1973) рекомендуют при определении этого осложнения климактерического периода пользоваться термином «вегетативно-эндокринная дистрофия миокарда».

Распознавание климактерической кардиопатии основано на характерных изменениях биоэлектрической активности миокарда. Основные изменения касаются зубца T , который может оказаться сниженным, изоэлектрическим или даже отрицательным. В некоторых случаях сегмент ST смещен книзу от изоэлектрической линии (не более 1 мм). Амплитуда отрицательного зубца T колеблется в пределах 1—20 мм, и он фиксируется во многих отведениях (рис. 79). Описанное состояние не сопровождается признаками деструкции миокарда — ни клиническими, ни биохимическими, характерно также отсутствие параллелизма между динамикой электрокардиографической картины и клиникой заболевания.

Весьма существенным доказательством связи этой формы кардиопатии с климактерическим периодом служит положительный лечебный эффект, отмеченный А. И. Воробьевым, Т. В. Шишковой и З. М. Медведевой (1967), при назначении больным препаратов половых стероидных гормонов.

Больных климактерическим синдромом беспокоят также кожные парестезии и нарушения опорно-двигательного аппарата; ночные боли в области конечностей сопровождаются иногда ощущением холода. Нередко при этом наблюдаются поражения позвоночного столба по типу артроза с явлениями дегенерации. Наряду с выявляющимися при этом подагрическими изменениями воз-

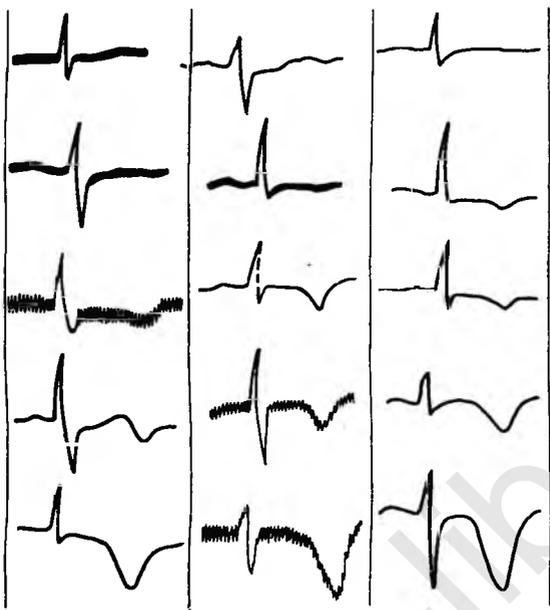


Рис. 79. Варианты изменений зубца *T* и сегмента *ST* электрокардиографического отведения $V_3 - V_4$ при климактерической кардиопатии (по А. И. Воробьеву, Т. В. Шишковой и З. Ф. Медведевой, 1967).

никновение перечисленных выше симптомов может быть связано с циркуляторными нарушениями в венозных сплетениях вокруг корешков спинномозговых нервов и является следствием повышенной возбудимости гипоталамических структур, усиливающейся при горизонтальном положении тела.

Особенности клиники климактерического синдрома во многом связаны с состоянием щитовидной железы и коры надпочечников. По наблюдениям Н. В. Свечниковой (1960), В. Г. Баранова (1961), О. С. Маркаровой (1964) и Е. М. Вихляевой (1966), изменения функционального состояния щитовидной железы в сторону ее гипо- или гиперфункции обнаруживаются у большинства больных климактерическим синдромом. Лишь у $\frac{1}{3}$ женщин функция щитовидной железы в климактерический период не изменена.

Что касается функционального состояния коры надпочечников, то следует учесть, что в процессе возрастной инволюции организма до 60—70 лет функциональная активность этого органа существенно не изменяется и во многом определяет устойчивость женского организма в переходном периоде. Уровень выделения с мочой 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов не меняется, и сохранена нормальная реакция на АКТГ и адреналин.

Наряду с этим установлено, что морфологические изменения в корковом слое коры надпочечников в виде расширения пучковой зоны за счет истончения клубочковой и сетчатой зоны появляются уже в 45—55 лет. У женщин старше 40 лет снижается уровень выделения с мочой дегидроэпиандростерона (с 2,72 мг/сут в зрелом возрасте до 0,80 мг/сут в возрасте 40—60 лет). По нашим данным, у здоровых женщин в период, непосредственно предшествующий наступлению менопаузы, несколько повышается уровень выделения с мочой 17-кетостероидов, а выделение с мочой 17-оксикортикостероидов снижается до нижних пределов физиологических колебаний. Некоторое повышение уровня экскреции 17-кетостероидов с мочой наблюдалось нами при спонтанном обратном развитии климактерического синдрома, что указывает на определенное значение в течение климактерического периода компенсаторно-адаптационных механизмов, связанных, в частности, с андрогенной функцией организма.

Таблица 13

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Группа обследованных	Экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов		
	свободные	суммарные	свободные / суммарные, %
Здоровые			
В возрасте 20—40 лет	0,54	3,1 ± 0,26	16
В климактерическом периоде	0,55	2,9 ± 0,25	19
С климактерическим синдромом			
Типичная форма	0,44	2,9 ± 0,63	16
Осложненная форма	0,41	2,1 ± 0,24	26

Как видно из данных табл. 13, особенности глюкокортикоидной функции надпочечников при климактерическом синдроме в известной степени определяются сопутствующими заболеваниями, в частности нередко осложняющей течение климактерического периода гипертонической болезнью. У больных осложненным климактерическим синдромом имеются выраженные нарушения функции надпочечников со снижением экскреции не только свободных, но и связанных 17-оксикортикостероидов с нарушением метаболизма их в печени (критерий вероятности различий Р по сравнению с контрольной группой < 0,01 для суммарных 17-оксикортикостероидов и < 0,002 — для процентных соотношений между свободными и общими 17-оксикортикостероидами).

Функциональные резервы коры надпочечников при введении АКГГ оказались, по нашим данным, неизменными лишь у половины больных климактерическим синдромом. К аналогичному

заключению о более значительном нарушении функции коры надпочечников при климактерическом синдроме у больных гипертонической болезнью пришла и К. Г. Беляева (1966).

У больных климактерическим синдромом отмечены изменения и функции мозгового слоя надпочечников. В первые годы после наступления менопаузы наблюдается резкое увеличение содержания в крови адреналиноподобных веществ. Однако отчетливого соответствия между показателями функции коркового и мозгового слоя надпочечников при климактерическом синдроме не наблюдается.

Таким образом, приведенные данные показывают, что у большинства больных, особенно у больных с тяжелым течением климактерического синдрома, изменено функциональное состояние питовидной железы и коры надпочечников, что, естественно, нарушает физиологическое равновесие в женском организме в климактерическом периоде и затрудняет возможность спонтанного обратного развития проявлений климактерического синдрома. Следует также считать, что более тяжелое течение климактерического синдрома у больных гипертонической болезнью может быть объяснено снижением адаптационных способностей организма, в частности вследствие изменений функционального состояния коры надпочечников.

Д и а г н о з. Наиболее характерные симптомы климактерического синдрома (приливы жара, потливость, учащенное сердцебиение, повышенная возбудимость и др.) настолько типичны, что дают возможность большой связать их появление с осложненным течением климактерического периода. Вместе с тем не всегда установление диагноза представляет легкую задачу, особенно при стертой клинической картине заболевания.

Значительные трудности возникают и при установлении диагноза у больных климактерическим синдромом, развившимся на фоне хронических соматических заболеваний. У этих больных заболевание климактерическим синдромом протекает обычно тяжело и нередко атипично, и течение соматических заболеваний обостряется.

При изучении общего анамнеза следует уделять внимание перенесенным заболеваниям, выделяя среди них те, которые могут способствовать осложненному течению климактерического периода: хронические истощающие заболевания, инфекции, неврологические страдания. Выясняют также вопрос о перенесенных сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности о гипертонической болезни, атеросклерозе, об особенностях их течения со времени появления признаков настоящего заболевания.

Подробно изучают гинекологический анамнез, особенности менструальной и детородной функции, уточняют время наступления последней беременности, что дает возможность составить представление о функциональном состоянии половой системы женщины. Основываясь на жалобах больных, врач стоит перед

необходимостью сопоставления их с возрастом и особенностями функционального состояния женской половой системы.

Хотя время возникновения климактерического синдрома, так же как и время становления менструальной функции в период полового развития и угасания ее в связи с климактерическим периодом, и подвержено индивидуальным колебаниям, наиболее часто первые признаки климактерического синдрома появляются у женщин в возрасте 45—55 лет.

В дальнейшем следует выяснить, существует ли связь между симптомами, отмеченными больной, т. е. приливами и другими клиническими проявлениями, и изменениями менструальной функции в связи с климактерическим периодом. Как уже указывалось, у большинства больных климактерический синдром возникает в период климактерических изменений менструальной функции или в первые 1—2 года после наступления менопаузы. В подобных случаях связь вегето-невротических нарушений с климактерическим периодом очевидна. При сохраненной менструальной функции возникает необходимость уточнения особенностей менструального цикла. Выявление с помощью тестов функциональной диагностики одно- или двухфазного менструального цикла даст возможность подтвердить или исключить наступление климактерического периода, а следовательно, и связь с ним диагностируемого заболевания.

При общем обследовании больной обращают внимание на общий ее вид, выражение лица, развитие подкожной жировой клетчатки, а также внешние признаки эндокринных нарушений. У больных климактерическим синдромом нередко обнаруживается ожирение, возникающее вследствие функциональных сдвигов в гипоталамо-гипофизарной системе. Повышенное отложение жира в подкожной жировой клетчатке обычно предшествует наступлению климактерического периода. Реже обнаруживают пониженное развитие подкожного жирового слоя.

Для выявления нарушений функции щитовидной железы и коры надпочечников отмечают характерные симптомы и в случае необходимости применяют специальные тесты (см. главу II). Пальпируют молочные железы для исключения фиброзно-кистозной мастопатии, которая иногда сопутствует гормональным сдвигам в организме женщины в климактерическом периоде.

При специальном гинекологическом обследовании, кроме необходимости исключить патологические изменения в половых органах, уделяют внимание признакам возрастных функциональных изменений в половой системе. На появление этих изменений указывают гипоплазия клитора и малых половых губ, бледность и истончение слизистой оболочки влагалища, уменьшение размера матки и срединное положение ее оси.

Из тестов функциональной диагностики наиболее целесообразно проводить изучение кольпоцитогаммы. У женщин с климактерическим синдромом в первой фазе климактерического

периода чаще выявляются колебания уровня эстрогенной насыщенности соответственно ановуляторному циклу гипозэстрогенного характера. Для климактерического синдрома в период менопаузы (вторая фаза климактерического периода) наиболее характерен промежуточный тип кольпоцитогаммы с низким КПИ и атрофическим индексом. Реже обнаруживаются сдвиги в сторону гиперэстрогении.

Из элементов общеклинического обследования показаны измерение артериального давления, перкуссия и аускультация сердца, рентгеноскопия грудной клетки и электрокардиография. С помощью этих методов исследования выявляются атеросклероз, часто с нарушениями коронарного кровообращения, гипертоническая болезнь и др.

На основе перечисленных признаков устанавливается диагноз климактерического синдрома, а также удается составить представление об общем состоянии здоровья больной — сопутствующих заболеваниях внутренних органов, эндокринной системы и др. При этом возникает необходимость дифференцировать климактерический синдром от патологических состояний, дающих аналогичные симптомы, но с климактерическим периодом непосредственно не связанных, главным образом с первичными гипоталамическими нарушениями и гипертонической болезнью.

Развитие при упомянутых заболеваниях сходной до некоторой степени с климактерическим синдромом клинической картины обусловлено общностью некоторых патогенетических механизмов, осуществляющихся через гипоталамо-гипофизарные отделы центральной нервной системы. Клиническое течение этих заболеваний подробно изложено в соответствующих руководствах.

Гипоталамические нарушения характеризуются появлением вегето-невротических симптомов в виде своеобразных пароксизмов, нередко у женщин более молодого возраста (до 40 лет), иногда при двухфазном менструальном цикле, и сердцебиениями, болями в области сердца, общей слабостью, адинамией, парестезиями конечностей. После пароксизма выделяется много мочи с низким удельным весом. Реже гипоталамические нарушения обнаруживаются впервые у женщин в пожилом возрасте. При гипертонической болезни также могут возникать вазомоторные нарушения, дифференцировать которые от типичных проявлений климактерического синдрома нередко довольно трудно.

При проведении в соответствующих направлениях дифференциального диагноза приходится учитывать, что у некоторых женщин эти заболевания выявляются впервые в климактерическом периоде и, сочетаясь с климактерическим синдромом, могут способствовать более тяжелому, длительному и иногда атипичному его течению.

Таким образом, после установления диагноза климактерического синдрома целесообразно выделять «типичную» неосложненную его форму, которая возникает у практически

здоровых женщин. Как уже указывалось, приливы жара, головные боли, головокружение, потливость, нарушения сна и другие симптомы обычно возникают непосредственно в период климактерических изменений менструальной функции или в первые годы менопаузы.

Необходимо также выделять второй клинический вариант — «осложненную» форму климактерического синдрома. Особенности клиники заболевания при этом определяются сочетанием с гипертонической болезнью или гипоталамическими нарушениями. Течение его бывает обычно очень тяжелым и протекает длительно и иногда атипично (Е. М. Вихляева, 1966).

При определении показаний к назначению соответствующих лечебных мероприятий нам кажется целесообразным выделять также легкие, средней тяжести и тяжелые формы климактерического синдрома. Хотя подобное деление носит несколько условный характер, в оценке тяжести заболевания и эффекта лечения помогает и подсчет числа приливов жара, отмечаемых больными в течение суток, и уточнение выраженности других симптомов заболевания.

К легкой форме климактерического синдрома можно отнести заболевание с относительно небольшим числом приливов в течение суток (до 10) при ненарушенном общем состоянии и работоспособности. Для синдрома средней тяжести характерны 10—20 приливов в течение суток, выраженные многообразные симптомы климактерического синдрома — головная боль, головокружение, ухудшение сна, памяти и др., что снижает работоспособность и ухудшает общее состояние больных. При тяжелой форме заболевания с резко выраженными клиническими проявлениями больные отмечают полную или почти полную потерю работоспособности. Следует сказать, что при осложненном течении климактерического синдрома, особенно в сочетании с гипоталамическими нарушениями, наблюдается несоответствие между числом приливов и тяжестью заболевания.

Необходимо также уточнять и длительность заболевания. Начальная, или «лабильная», стадия соответствует периоду времени в пределах 1—2 лет с момента возникновения первых симптомов климактерического синдрома. Изменения корковой динамики при этом характеризуются в основном ослаблением внутреннего активного торможения и нарушением подвижности нервных процессов. При большей длительности заболевания — во второй, или «кинертной», фазе, отмечается, кроме того, снижение тонуса возбудительного процесса, возникают фазовые явления. Заметно снижена возбудимость высших нервных центров (рис. 80). При продолжительности заболевания более 1—2 лет, как правило, отмечается тяжелое его течение и значительные трудности возникают при лечении.

Л е ч е н и е. Развиваясь в процессе возрастной перестройки женского организма, некоторые клинические проявления климак-

терического синдрома нередко подвергаются спонтанному обратному развитию, в связи с чем необходимость в назначении лечения возникает, по данным различных авторов, у 10—50% женщин с этим страданием. Показанием для лечения служат тяжелые и средней тяжести проявления заболевания, а вопрос о лечении больных с более легкой формой климактерического синдрома решается обычно в процессе динамического наблюдения.

Для лечения больных с климактерическим синдромом предложено большое число разнообразных методов, но до сих пор почти каждый врач испытывает некоторые затруднения в выборе терапевтических мероприятий. Как уже указывалось, решению этого вопроса должно предшествовать углубленное изучение патогенеза и особенностей клинического течения заболевания.

Общеукрепляющее лечение женщин с климактерическим синдромом является частью рационального гигиенического режима, рекомендуемого в пожилом возрасте. Эти мероприятия следует широко популяризировать и с целью профилактики заболевания.

Прежде всего рекомендуется регулирование диетического режима с включением в пищевой

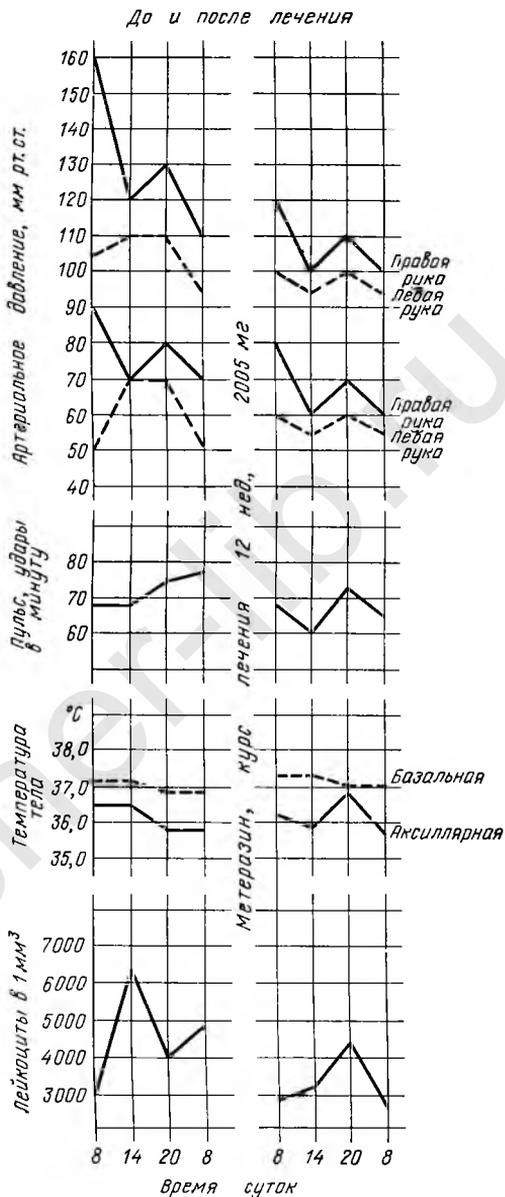


Рис. 80. Влияние метопролола на некоторые показатели суточного периодизма при климактерическом синдроме (по Т. М. Дондуковой, 1967).

рацион витаминных препаратов. Естественный дефицит витаминов в пожилом возрасте покрывается периодическим назначением витаминных комплексов, из которых определенные преимущества имеет выпускаемый отечественной медицинской промышленностью препарат ундевид. Драже ундевида (1 г) содержит: витамина А 0,001 г (3300 МЕ), В₁ 0,00258 г, В₂ 0,002 г, В₆ 0,003 г, В₁₂ 2 мкг, С 0,075 г, Е 0,01 г, никотиамида 0,02 г, фолиевой кислоты 0,0005 г, кальция пантотената 0,03 г, рутина 0,01 г.

В литературе имеются данные о механизме лечебного действия некоторых витаминных препаратов у больных климактерическим синдромом. Так, влияние витамина А обусловлено его антигистаминными свойствами и способностью ускорять внутриклеточные окислительные процессы, витамина С — воздействием на нарушенный липоидный обмен, витамина Е — улучшением капиллярного кровообращения в области гипофиза. Последний оказывает также и коферментативное действие, усиливая синтез холестерина и способствуя синтезу стероидных гормонов.

Разнообразные физические методы лечения в последние годы все больше внедряются в практику лечения больных климактерическим синдромом. Разработаны рациональные основы лечебной физкультуры у женщин в пожилом возрасте. Лечебный физиологический эффект физических упражнений основан на положительном влиянии на регуляторные механизмы центральной нервной системы, улучшении рефлекторной координационной связи между некоторыми органами и системами, нормализации гемодинамики. При климактерическом синдроме рекомендуется лечебная физкультура, в которую входит утренняя гимнастика (в течение 15—20 мин), сеансы лечебной гимнастики (3 раза в неделю по 30—45 мин), элементы спортивных и оздоровительно-тренировочных мероприятий и др.

Для лечения вегето-невротических нарушений при климактерическом синдроме отдельно и в комплексе с методами медикаментозного специального воздействия применяют разнообразные методы физиотерапии с целью регуляции функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы. Из них наибольшее распространение в клинике получили гальванические воротники с новокаином, шейно-лицевая ионогальванизация, анодическая гальванизация головы (С. Н. Давыдов, 1969, и др.). При этом отмечается улучшение общего состояния больных, нормализация сна, уменьшение числа приливов, снижение раздражительности и др. Из медикаментозных методов лечебного воздействия при климактерическом синдроме все большее распространение получают нейролентические препараты, особенно пиперазиновые производные фенотиазинового ряда — френолон, метеразип (прохлорперазин), этаперазин (перфеназин), трифтазин (стелазин, трифлуоперазин) и др. Многосторонний фармакологический эффект и преимущественное влияние на подкорковые структуры центральной нервной системы, функциональное состояние которых в основ-

ном и нарушено у больных с климактерическим синдромом, дают основание считать лечение этими препаратами при климактерическом синдроме основным и патогенетически обоснованным методом терапии.

Успех в результате применения нейролептических средств связан в большой степени с подбором препарата и оптимальной минимальной его терапевтической дозы (Е. М. Вихляева, 1966, 1968; Т. М. Дондукова, 1971). Последнее основано на двухфазности действия пиперазиновых производных фенотиазинов, характеризующейся тем, что при назначении малых доз (2—15 мг/сут) проявляется преимущественно активирующее, стимулирующее, гипертермическое действие, тогда как средние и высокие дозы препаратов оказывают тормозящее влияние на интеллектуальную, психическую, моторную сферы (Е. М. Вихляева, Ю. Ф. Змановский, 1966; Г. Я. Авруцкий, И. Я. Гурович, 1970). Следует также отметить, что хотя активность транквилизаторов с возрастом не меняется, но изменение быстроты всасывания препаратов в желудочно-кишечном тракте, распределения веществ в органах, проницаемости клеточных мембран и химического состава тканей способствует нарастанию побочных влияний, в связи с чем у больных старше 60 лет целесообразно пользоваться меньшими дозами лекарственных препаратов.

Принципы применения нейролептических препаратов у больных с климактерическим синдромом, основанные на опыте нашей клиники (Е. М. Вихляева, 1966; Т. М. Дондукова, 1966, 1967), приведены в табл. 14. Лечение следует начинать с минимальной дозы препарата (1—2,5 мг), оценивая лечебное действие его через 2 нед, после чего продолжают вводить ту же дозу или увеличивают ее в 2 раза при отсутствии эффекта. При появлении признаков передозировки (сонливость, вялость, апатия) дозу рекомендуется снизить в 2 раза по сравнению с первоначальной.

Таблица 14

СУТОЧНЫЕ И КУРСОВЫЕ ДОЗЫ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Рекомендуемые препараты	Дозы, мг		Продолжительность лечения
	суточные	курсовые	
Метеразин	5—15	300—1500	4—12 нед
Этаперазин	2—8	200—800	
Трифтазин	2—5	150—400	
Френолон	2—5	56—240	

Лечение продолжают до достижения терапевтического эффекта, после чего медленно и постепенно прекращают прием препарата. Время появления лечебного эффекта при назначении разных препаратов различно. Так, при лечении этаперазином и трифтазином

улучшение удается отметить уже к концу 1—2-й недели, при лечении метеразином и френолоном — на 2—3-й неделе от начала применения препарата. Полное исчезновение симптомов наблюдается через 1—3 мес.

По нашим данным, среди больных с тяжелыми и средней тяжести формами заболевания пиперазиновые производные фенотиазина дают положительный эффект в 85%, эффект оказывается недостаточным в 13% и полностью отсутствует в 2% случаев. Упомянутые препараты устраняют типичные клинические проявления климактерического синдрома, значительно повышают тонус и общее состояние больных, в том числе и при осложненном и атипичном течении заболевания. Этот лечебный эффект сочетается с благоприятным воздействием на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы: восстанавливается суточная динамика артериального давления и пульса, исчезает сосудистая асимметрия (рис. 80), нормализуются сосудистые ортостатические реакции.

Хорошая переносимость малых доз препаратов позволяет использовать их в течение длительного времени, не опасаясь развития тяжелых побочных видов действия. Отмеченные нами в процессе подбора дозы препарата побочные влияния были нерезко выражены и быстро исчезали после ее снижения. Функциональное состояние половой системы в процессе лечения нейролептическими препаратами существенных изменений не претерпевает, лишь у небольшого числа больных в процессе лечения отмечается некоторое усиление эстрогенных влияний.

Повторные курсы лечения в меньших дозах и менее продолжительные следует назначать при рецидивах заболевания, обычно отмечающихся лишь в пределах первых $1\frac{1}{2}$ лет с момента начала лечения и возникающих в весенне-осеннее время. Как правило, при рецидивах синдрома клинические проявления бывают менее выражены. Исследования с помощью «двойного слепого метода» показывают, что на долю плацебо приходится около 30% терапевтического эффекта в результате применения нейролептических препаратов (Т. М. Дондукова, 1967; Knüsel, Hauser, 1969).

Из нейролептических препаратов при климактерическом синдроме, сочетающемся с выраженными гипоталамическими нарушениями и гипертензивным синдромом, благоприятное действие оказывает резерпин (В. Г. Баранов, 1961, и др.). Лечение рекомендуется начинать с 0,1—0,125 мг 2—3 раза в день, при отсутствии эффекта дозу повышают до 0,25 мг 2 раза в день. Заметное улучшение отмечается при этом у 75% леченных резерпином больных. Резерпин оказывает благоприятное влияние на вазомоторные проявления у больных гипертонической болезнью, а также выраженные нервно-психические симптомы (бессонница, состояние напряжения, эмоциональная неустойчивость). Следует, однако, учесть имеющиеся в литературе указания на то, что у больных в возрасте старше 40 лет возможность возникновения депрессии

в результате применения резерпина удваивается, что обусловлено изменением фармакологической активности веществ, действующих на центральную нервную систему, в зависимости от возрастных изменений функционального состояния последней.

Назначение гормональных препаратов при климактерическом синдроме в течение довольно продолжительного времени было основным методом лечения, так как развитие заболевания связывалось со снижением уровня гормональных влияний, наступающим в процессе возрастной инволюции женского организма. В течение последнего десятилетия при типичных неосложненных формах заболевания гормональные методы лечения уступают место нейролептическим препаратам. Гормональные методы воздействия применяются главным образом при осложненных формах климактерического синдрома, сочетающихся с выраженными атеросклеротическими изменениями сердечно-сосудистой системы и гипертонической болезнью, причем использование гормонов может при этом являться и самостоятельным видом лечения, и дополнением к лечению нейролептическими препаратами. Заслуживает внимания точка зрения Hauser (1969) о целесообразности дифференцированного решения вопроса о том, когда в зависимости от фазы климактерического периода при климактерическом синдроме «нужны, опасны и излишни» препараты половых стероидных гормонов.

В начальных стадиях климактерического периода при относительном преобладании эстрогенных влияний предпочтение следует отдавать прогестинам (норстероиды), у больных после прекращения менструальной функции — эстрогенам или чаще комбинациям их с андрогенами. Принципы гормонального воздействия при климактерическом синдроме основываются также в известной степени на существующих в разных странах традициях. Так, в нашей стране, так же как и в большинстве европейских стран, предпочтение отдается комбинированному применению эстрогенов и андрогенов (Е. М. Вихляева, 1966; Hauser, 1969, и др.), на североамериканском континенте — последовательному назначению эстрогенов в малых дозах и гестагенов и др.

По нашему мнению, комбинированное применение эстрогенов и андрогенов (в соотношении 1 : 50) у больных с климактерическим синдромом, протекающим с выраженными нарушениями в состоянии сердечно-сосудистой системы, в том числе и при климактерической кардиопатии, должно включать в себя основную курс лечения в виде одной инъекции внутримышечно 0,5 мг эстрадиола дипропионата и 25 мг тестостерона пропионата в одном шприце (каждые 5—7 дней на протяжении 5—7 нед), после чего проводят в течение длительного времени лечение поддерживающими дозами — 1 инъекция в тех же дозах каждые 25—30 дней в течение 8—12—16 мес. Благоприятный клинический эффект в отношении проявлений климактерического синдрома и состояния сердечно-сосудистой системы, а также при выраженных явлениях ос-

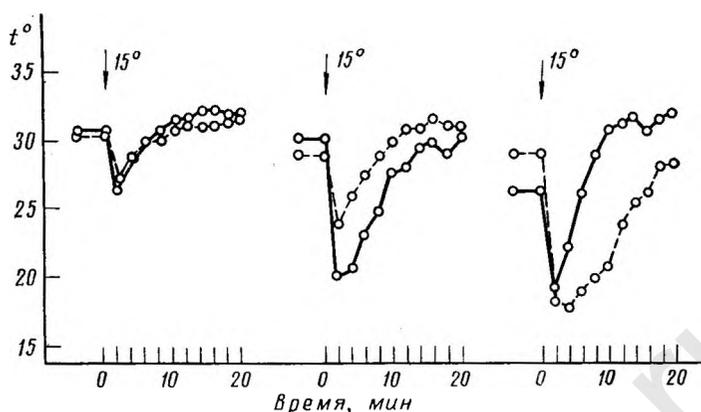


Рис. 81. Особенности восстановления температуры кожи рук по тесту с «обратным согреванием» при тяжелом климактерическом синдроме различной продолжительности: справа — около 1½ лет; в центре — 2½ года; слева — свыше 3½ лет. Сплошная линия — кривая кожной температуры до лечения, прерывистая — после курса комбинированного введения эстрогенов и андрогенов.

теопороза сочетается с отсутствием пролиферативного влияния на эпителий половых органов. При назначении же только эстрогенов, даже в малых дозах, кровотечения отмечаются в 5—33% случаев.

Эффективность гормонального лечения зависит от продолжительности заболевания. При длительном течении синдрома терапевтический эффект развивается в более поздние сроки. Зависимость влияния гормонов на сосудистые рефлекторные реакции от продолжительности заболевания приведена на рис. 81. Из приведенных данных видно, что в конце курса лечения препаратами половых стероидных гормонов сосудистые реакции в ответ на холодовые раздражители остаются инертными у больных со значительной давностью заболевания, тогда как в пределах первых 2 лет со времени появления признаков заболевания гормоны оказывают положительное влияние на динамику сосудистых реакций. Комбинация половых стероидных гормонов способствует стабилизации уровня артериального давления, нормализует нарушенный липоидный обмен (Е. М. Вихляева, В. О. Калмыкова, 1962). Эти препараты оказывают также психостимулирующий эффект.

Одним из вариантов комбинированного применения эстрогенов и андрогенов является лечение больных с климактерическим синдромом при выраженных нарушениях кальциевого обмена амбосексом. Препарат содержит 0,004 мг этинилэстрадиола и 4 мг метилтестостерона, применяется сублингвально по 1—2 таблетки в день, не оказывая побочного действия.

Вместе с тем вопрос о применении комбинации эстрогенов и андрогенов у больных климактерическим синдромом имеет еще и особые аспекты, связанные с возможностью возникновения некоторых признаков дефеминизации, особенно при длительном лечении. К последним следует отнести изменения со стороны кожи в виде акне и себореи, которые обычно сразу исчезают после отмены препаратов и наблюдаются у небольшого числа больных. Еще более сложен вопрос об изменении тембра голоса у женщин, имеющих профессию, требующую напряжения последнего — актрисы, телефонистки, дикторы, что усугубляется также и возрастными изменениями.

Rothe и Felker (1968) рекомендуют назначать андрогены лишь при наличии противопоказаний к использованию других гормональных препаратов — отягощенный семейный анамнез, опухолевые заболевания, рецидивирующая гиперплазия эндометрия, предраковые заболевания молочных желез. Комбинация гормональных препаратов рекомендуется также при тяжелых проявлениях климактерического синдрома с депрессивным компонентом, а также при старческом остеопорозе.

Из эстрогенных гормонов при климактерическом синдроме находят применение главным образом так называемые конъюгированные эстрогены (метаболиты последних преимущественно плацентарного происхождения) в малых дозах, что дает возможность длительного лечения. Циклическое назначение этих препаратов с перерывами снимает угрозу длительной пролиферации эндометрия (Velikau, 1968). Из числа эстрогенных препаратов рекомендуют применять местранол следующим образом: суточную дозу местранола (0,08 мг) назначают каждый месяц в течение 10—20 дней с соответствующими интервалами. Всего рекомендуется 2—4 курса (2—4 мес) лечения. Угроза гиперплазии эндометрия возникает, по Rothe и Felker (1968), лишь при суточной дозе 1,25 мг местранола.

Решению дискуссионного вопроса о целесообразности длительного применения эстрогенов женщинами пожилого возраста могут в известной степени способствовать данные отдаленных (в течение 10 лет) наблюдений, проведенных Soihet (1973) у 180 женщин с различными вегето-невротическими нарушениями как во время периода менопаузы, так и в более молодом возрасте на фоне изменений менструальной функции. В клинике заболевания учитывались наличие «приливов» жара, нервозность, депрессия, бессонница, ограничение подвижности, боли в костях, диспареуния. До начала лечения исключали наличие опухоли эндометрия и молочных желез и другие противопоказания для применения эстрогенных гормонов. Наиболее важное значение в успехе лечения играет, по мнению автора, дифференцированный подбор доз препарата. В частности, при появлении болезненных ощущений со стороны молочных желез дозу снижали. В процессе динамического наблюдения 1 раз в год производили выскаблива-

ние эндометрия, рентгенологическое обследование костного скелета, маммографию. Динамическое снижение дозировок препаратов соответственно наблюдаемому эффекту оказывалось достаточным для снятия тягостных вегето-невротических нарушений и сохранения трофического влияния на слизистую оболочку влагалища без чрезмерной стимуляции эндометрия. Не отмечалось возобновления менструальноподобных кровотечений, развития злокачественных новообразований шейки матки, эндометрия или молочных желез. Применение эстрогенов в так называемом пременопаузальном периоде в комбинации с норгестролом способствует созданию искусственных циклов с адекватным уровнем эстрогенных влияний и подавлению таких симптомов, как «приливы» жара, парестезии, сердцебиения, бессонница, утомление, боли в костях, ожирение, гирсутизм, снижение полового влечения и эмоциональная неустойчивость. Положительные результаты отмечаются при лечении больных синтетическими прогестинами. Их назначают в течение 21 дня с перерывами на 10 дней в дозе, составляющей $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{8}$ от суточной контрацептивной дозы, или непрерывно (И. А. Мануилова и соавт., 1974; Reiffenstuel, Hohlweg, 1968).

Dorangeon (1974) использовал эстрогенно-гестагенные препараты для непродолжительной терапии климактерических расстройств у 127 больных. 51 больная получала 1 мг этинидиолацетата и 0,1 мг местранола в течение 4—5 дней с последующим перерывом на 3 дня и дополнительным 7-дневным назначением тех же доз препаратов. 36 больных получали 1 мг этинидиолацетата и 0,05 мг местранола по той же схеме. 20 больных получали последовательно оба вида терапии. Длительность лечения 10—14 мес, и улучшение больные отмечали через 3—6 мес после начала лечения. Побочные явления, отмеченные у некоторых больных, характеризовались появлением тошноты, нагрубания молочных желез, пастозности голеней, необильного маточного кровотечения.

Прогноз нередко представляет значительные трудности, что объясняется и длительным течением этого чрезвычайно своеобразного и сложного по патогенезу патологического состояния, и нередким сочетанием его с сопутствующими заболеваниями.

Более быстрое выздоровление и наилучшие результаты лечения наблюдаются у больных, подвергающихся комплексному лечебному воздействию в пределах первых нескольких лет со времени появления первых признаков заболевания. При климактерическом синдроме показано возможно более раннее начало лечения, которое следует продолжать до достижения выздоровления.

Профилактика осложнений климактерического периода должна начинаться у женщин в детородном возрасте и включать соблюдение общегигиенического режима, разумное чередование труда и отдыха, предохранение от общесоматических заболеваний. Предпочтение следует отдавать и физкультуре. В переходном возрасте женщины особенно нуждаются в диспансерном обслуживании.

Литература

- Аверуцкий Г. Я., Гурович И. Я.* Применение трифтазина для лечения шизофрении и других психических заболеваний. М., 1970, 34 с.
- Белляева К. Г.* О роли функционального состояния надпочечников у женщин, страдающих гипертонической болезнью в период климакса. — В кн.: Надпочечник в физиологии и патологии женской половой системы. Под ред. Е. М. Вихляевой. М., 1966, с. 116.
- Вихляева Е. М.* Климактерический синдром и его лечение. М., «Медицина», 1966, 139 с.
- Вихляева Е. М.* О целесообразности применения нейролептиков при сердечно-сосудистых нарушениях у женщин пожилого возраста. — В кн.: Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте. Под ред. Д. Ф. Чеботарева. Киев, 1968, с. 313.
- Вихляева Е. М., Дондукова Т. М.* О показаниях к применению нейролептиков при функциональных сердечно-сосудистых нарушениях у женщин в климактерическом периоде. — В кн.: Вопросы фармакотерапии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. М., 1971, с. 78.
- Вихляева Е. М., Змановский Ю. Ф.* Применение малых доз френолона в комплексном лечении больных с климактерическим синдромом. — «Венгерск. мед.», 1966, № 18, с. 3.
- Воробьев А. И., Шишкова Т. В.* К вопросу о климактерической кардиодистрофии. — «Тер. арх.», 1967, т. 39, вып. 3, с. 90.
- Воробьев А. И., Шишкова Т. В., Медведева З. Ф.* Вопросы дифференциальной диагностики и терапии климактерической кардиопатии. — «Кардиология», 1967, № 8, с. 78.
- Давыдов С. Н.* Применение некоторых физиотерапевтических методов для лечения ановуляторных кровотечений и климактерических неврозов. — «Акуш. и гин.», 1969, № 3, с. 60.
- Дондукова Т. М.* Ближайшие и отдаленные результаты лечения климактерического синдрома этаперазином. — «Сов. мед.», 1966, № 7, с. 119.
- Дондукова Т. М.* О применении транквилизаторов в лечении климактерического синдрома. — «Акуш. и гин.», 1967, № 9, с. 28.
- Лечение больных с климактерическим синдромом гормональными препаратами.* — «Клин. мед.», 1970, № 4, с. 129. Авт.: И. А. Мануилова, Ю. Ф. Змановский, М. Ю. Григорьев, В. М. Джафарова.
- Попов В. Г., Белляева Т. И.* Вегетативно-эндокринная дистрофия миокарда. — «Клин. мед.», 1973, № 9, с. 84—89.
- Супрун А. В.* Состояние офальмотонуса у женщин с патологическим климаксом. «Акуш. и гин.», 1974, № 8, с. 10.
- Dorangeon P.* Essai de traitement des troubles ménopausiques. — «Rev. franc. Gynec.», 1974, v. 69, N 1, p. 49.
- Geddes L. A., Hoff H. E.* The measurement of physiologic events by electrical impedance, a review. — «Am. J. Med. Electronic.», 1964, v. 3, p. 16.
- Hauser G.* Richtlinien zur gynakologischen Hormontherapie für die Praxis. — «Ther. Umsch.», 1969, Bd 26, S. 470.
- Israel S. L.* Diagnosis and treatment of menstrual disorders and sterility. New York, 1967.
- Jackson G. W.* Current trends in the management of the menopausal patient. — «J. Med. Ass. Georgia», 1964, v. 53, p. 311.
- Knusel H., Hauser G.* Placebowirkung in Geburtshilfe und Gynakologie. — «Gynaecologia», 1969, Bd 167, S. 120.
- Reiffenstuel G., Hohlweg W.* Die Behandlung klimakterischen Beschwerden mit einem antagonidotropwirkenden Gestagen. — «Med. Klin.», 1968, Bd 63, S. 1194.
- Rothe K., Felker A.* Die Behandlung klimakterischen Ausfallerscheinungen mit Östrogenen. — «Medicamentum», 1968, Bd 9, S. 333.
- Soihet S.* 10 years follow-up of menopausal women with estrogen therapy. — In: VII World congress of Obstetrics and gynecology. Excerpta medica, 1973, N 279, p. 276—277.

VIII. Посткастрационный синдром

Посткастрационный синдром характеризуется развитием у женщин после полного удаления яичников определенного клинического симптомокомплекса с вегетативно-сосудистыми, нервно-психическими и обменно-эндокринными нарушениями на фоне прекращения циклических изменений в организме.

Между тем состояние после удаления яичников иногда неправильно называют «искусственной менопаузой», или «искусственным климактерием» (Е. И. Кватер, 1961; М. Шаш, М. Фаркаш, М. Сегвари, 1963; Е. А. Соболев, 1963). При этом не учитывают, что искусственная менопауза может возникать после удаления матки при сохраненных яичниках, при рентгеноменостазе, а также при гибели базального слоя эндометрия вследствие чрезмерного выскабливания слизистой оболочки тела матки или при внутриматочном введении игл радия, раствора йода и др. При этих патологических состояниях у некоторых больных могут преждевременно появляться климактерические расстройства вследствие постепенной атрофии яичников в результате нарушения кровоснабжения и иннервации их при удалении матки или выключения рецепторов эндометрия.

Однако пользоваться одним и тем же термином «искусственная менопауза» для характеристики этих различных состояний женщин это значит сводить последствия кастрации только к прекращению менструации и недооценивать важной роли функции яичников для организма женщины. Сходство клинических синдромов, развивающихся у женщин после кастрации и в климактерическом периоде, привело к отождествлению их рядом отечественных и зарубежных авторов и назначению аналогичных методов лечения.

Между тем генез этих синдромов различен, так как посткастрационный синдром обуславливается одномоментным полным выключением функции яичников, а климактерический синдром развивается на фоне возрастной перестройки гипоталамических центров и постепенного угасания функции яичников с частичным ее сохранением даже в период менопаузы. Необходимо также отказаться от устаревшего термина «явления выпадения» для характеристики клинических проявлений посткастрационного синдрома.

рома, так как он не соответствует современным представлениям о генезе этого синдрома.

Развитие посткастрационного синдрома, согласно литературным данным, наблюдается в 60—80% случаев (Magendie, 1956; Traissak, 1956; Houene, 1959; Donaldson и др., 1959).

Однако у большинства больных в течение первого года после операции посткастрационный синдром подвергается обратному развитию и только у 25% больных продолжается более года. У каждой четвертой женщины после удаления яичников наблюдается тяжелое течение посткастрационного синдрома и приливы продолжаются в течение 2—5 лет.

П а т о г е н е з. Согласно литературным данным, принято объяснять патогенез посткастрационного синдрома или снижением уровня эстрогенов в организме вследствие удаления яичников, или повышением секреции гонадотропинов в результате выключения их функции. И действительно, многие авторы (Е. И. Кватер, 1961; Е. А. Соболев, 1963; Heller e. a., 1944; Riley, 1959; Mornex e. a., 1963; Jackson, 1964; Israel, 1967) объясняют генез посткастрационного синдрома как результат резкого снижения уровня эстрогенов в организме.

Однако в исследованиях О. Н. Савченко (1959), М. Г. Арсеневой и А. М. Раскина (1959), Graber (1961), Paulsen, Leach, Sandberg и др. (1958), Rogers (1963) не было обнаружено зависимости между уровнем выделения эстрогенов и выраженностью посткастрационного синдрома.

При изучении цитологической картины вагинального мазка у 179 женщин после хирургической кастрации Куррегман и др. (1959) не смогли обнаружить какой-либо зависимости между частотой приливов и степенью эстрогенной недостаточности. М. Г. Арсеньева, А. М. Раскин (1959), И. Б. Хавин (1959), Wied и др. (1958) также не отметили параллелизма между количеством приливов и степенью эстрогенной недостаточности при цитологическом изучении влагалищных мазков. Учитывая литературные данные (В. М. Дильман, 1958; О. Н. Савченко, 1959) о не всегда точном соответствии цитологии вагинального мазка уровню эстрогенов в организме, приведем результаты исследования экскреции эстрогенов с мочой у больных с различной выраженностью посткастрационного синдрома.

Исследования, проведенные в этом направлении Paulsen и др. (1958), также не смогли выявить какой-либо зависимости между тяжестью посткастрационного синдрома и уровнем эстрогенов в организме женщины. Fluhmann (1944) отрицает роль гипоэстрогении как причины приливов на основании того, что падение уровня эстрогенов после кастрации происходит задолго до появления приливов. Негтманн (1957), Rogers (1963) не находят связи между частотой приливов и уровнем эстрогенов в организме. Morigard (1959) также наблюдал у 8 женщин с «немой кастрацией» появление приливов только после начала лечения эстрогенами.

Таким образом, приведенные литературные данные показывают, что патогенез посткастрационного синдрома объяснить только недостатком эстрогенов не представляется возможным. В то же время снижение количества эстрогенов вследствие кастрации вызывает значительное повышение гонадотропной функции гипофиза согласно закону обратной связи между уровнем экскреции эстрогенов и гонадотропинов (П. Вундер, 1962; В. М. Дильман, 1963; Presl e. a., 1963).

Большинство авторов (И. А. Эскин, 1936; М. Л. Хесина, 1949; М. Л. Крымская, 1950; К. С. Раева, 1953) считают, что после кастрации функция передней доли гипофиза повышается и выделение гонадотропинов усиливается; об этом свидетельствует и обнаружение в передней доле гипофиза так называемых клеток кастрации.

Heller и Chandler (1944) объясняют повышенный выход гонадотропинов после кастрации не повышенной секрецией передней доли гипофиза, а прекращением использования гонадотропинов яичниками.

Повышенную экскрецию ФСГ гипофизом у женщин после хирургической кастрации многие авторы (Vezikis, 1956; Loraine, 1958; Zuckerman, Mandl, Eskstein, 1962; Browne, Mac Browne, 1964) рассматривают как причину появления приливов. Эти авторы обнаружили зависимость между титром гонадотропинов в моче и тяжестью посткастрационного синдрома. Williams (1956) объясняет эффект от гормонального лечения посткастрационных расстройств снижением ФСГ под влиянием эстрогенов, что рассматривает как дополнительный аргумент в пользу этой теории.

В противоположность этим данным другие авторы (Heller, Farney, Myers, 1944; Fluhmann, 1944; Guinet, Tourmaire, 1963) не смогли подтвердить такой зависимости. Так, Fluhmann (1944) наблюдал отсутствие приливов у женщин после кастрации с высоким титром гонадотропинов и, наоборот, наличие приливов у женщин с низким титром гонадотропинов. Heller, Farney, Myers (1944) обнаружили высокий титр гонадотропинов в моче у 4 женщин до операции, однако приливы у этих женщин появились только после операции удаления яичников.

Существующие в литературе взгляды на патогенез посткастрационного синдрома Zuckerman, Mandl, Eskstein (1962) в одном из последних руководств для врачей излагают в виде трех возможных теорий: 1) недостаток эстрогенов, 2) избыток гонадотропинов, 3) неизвестные факторы.

Таким образом, приведенные литературные данные показывают, что при изучении проблемы посткастрационного синдрома исследования производились только в отношении выяснения характера гонадотропной функции гипофиза при недостатке эстрогенов вследствие кастрации. И полученные данные относительно снижения уровня эстрогенов и повышения секреции гонадотропинов у всех женщин после хирургической кастрации не могут объяснить

развития только у некоторых из них посткастрационного синдрома.

В то же время снижение уровня эстрогенов после хирургической кастрации несомненно. Это дает основание предполагать, что реакция других эндокринных желез, обусловленная гипоэстрогенией, играет большую роль в развитии посткастрационного синдрома, чем сама гипоэстрогения.

В настоящее время в связи с достижениями в области экспериментальной эндокринологии можно полагать, что вся нейроэндокринная система принимает участие в осуществлении реакций адаптации организма в ответ на кастрацию.

В соответствии с существующим представлением о гипоталамо-гипофизарных отношениях повышение гонадотропной функции гипофиза может оказывать влияние на адренкортикотропную и тиреотропную функцию гипофиза, в результате чего у больных после кастрации может нарушаться функция таких эндокринных желез, как надпочечник и щитовидная железа, которые принимают активное участие в развитии гомеостаза в организме.

Проведенные нами клиничко-физиологические и биохимические исследования показали, что у больных с различным клиническим течением посткастрационного синдрома имеются характерные сдвиги в биоэлектрической активности головного мозга, рентгенологические изменения в костях черепа, изменения в функциональном состоянии коры надпочечников, симпатико-адреналовой системы, щитовидной железы и периферических сосудов.

Анализ изменений, происходящих в нейроэндокринной системе у женщин после кастрации в зависимости от тяжести синдрома, дал возможность установить определенные закономерности. Изучение биоэлектрической активности головного мозга у больных после хирургической кастрации показало, что существует определенная зависимость между клиническим течением посткастрационного синдрома и характером изменений на электроэнцефалограммах у этих больных.

У больных с легким течением посткастрационного синдрома обычно наблюдается незначительное снижение амплитуды доминирующего альфа-ритма и появление медленных волн типа Тхета. У больных с посткастрационным синдромом средней тяжести и частотой приливов от 10 до 20 происходит более выраженное снижение амплитуды альфа-ритма (почти в 3 раза), увеличение количества медленных волн и сдвиг в сторону быстрых частот, в результате чего уменьшается относительное количество альфа-волн.

Эти изменения на электроэнцефалограмме указывают, что у больных с посткастрационным синдромом средней тяжести происходят определенные функциональные сдвиги в подкорковых структурах головного мозга. У больных с тяжелым и длительным течением посткастрационного синдрома (частота приливов свыше 20 в сутки) наблюдается резкое снижение количества альфа-

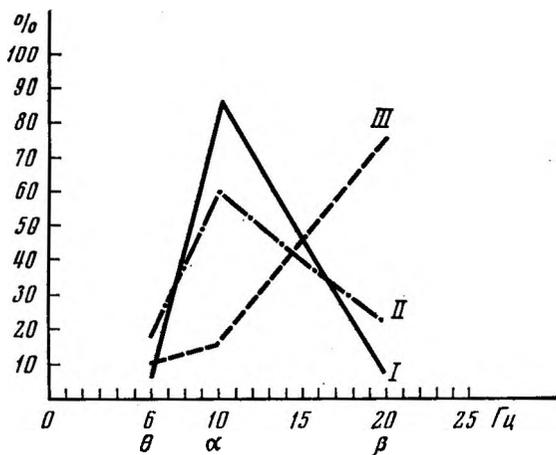


Рис. 82. Количество альфа-, бета- и тета-волн при подсчете на 100 волн у больных с различной выраженностью посткастрационного синдрома.

волн и увеличивается бета-активность, в результате чего электроэнцефалографическая кривая принимает плоский вид. У этих больных реакция на функциональные пробы (свет и звук) была, как правило, отрицательной (рис. 82).

Плоская электроэнцефалографическая кривая свидетельствует о том, что у больных с тяжелой формой посткастрационного синдрома происходит резкое возбуждение подкорки и возрастание активирующего влияния ретикулярной формации среднего мозга на кору головного мозга; в патологический процесс вовлекаются не только подкорковые образования, но и кора головного мозга.

Различная степень вовлечения в патологический процесс подкорковых структур головного мозга по данным электроэнцефалограммы, очевидно, обусловлена преморбидными особенностями женщин, подвергшихся хирургической кастрации.

Это может определять различное функциональное состояние системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, которая осуществляет развитие компенсаторных реакций организма; в связи с этим клиническое течение посткастрационного синдрома также может быть различным.

Подводя итоги результатам электроэнцефалографических исследований у больных после кастрации, можно сказать, что положение, высказанное В. Г. Барановым еще в 1957 г. относительно наличия определенных функциональных сдвигов в гипоталамусе после кастрации, получило электрофизиологическое подтверждение.



Рис. 83. Истончение четырехугольной пластинки турецкого седла и незначительное утолщение задних клиновидных отростков (I степень рентгенологических изменений).



При изучении рентгенограмм турецкого седла нам удалось обнаружить определенные изменения в области спинки турецкого седла и задних клиновидных отростков в зависимости от тяжести и длительности посткастрационного синдрома.

У больных с легким течением посткастрационного синдрома и сравнительно небольшой давностью операции наблюдалось истончение четырехугольной пластинки и незначительный гиперостоз задних клиновидных отростков (I степень рентгенологических изменений) (рис. 83).

У больных с тяжелой формой посткастрационного синдрома через 1½ года, а при более легком течении синдрома через 6 лет после операции мы обнаружили наряду с выраженным гиперостозом задних клиновидных отростков выраженную декальциацию турецкого седла, в результате чего происходило разрушение спинки или дна турецкого седла (II и III степень рентгенологических изменений). Такие деструктивные изменения в области турецкого седла, согласно литературным данным (Hershberg,



Рис. 84. Резкое истончение четырехугольной пластинки турецкого седла с гиперостозом задних клиновидных отростков (II степень рентгенологических изменений).



Creff, 1956), следует объяснить увеличением размера аденогипофиза (рис. 84 и 85).

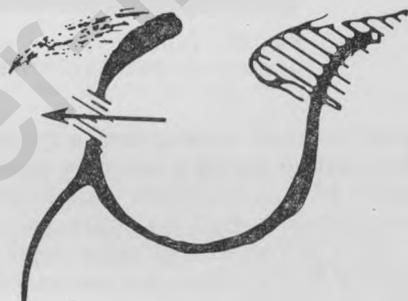
Представляет интерес, что не только характер, но и последовательность развития деструктивных изменений в турецком седле у женщин после кастрации аналогична изменениям, возникающим в турецком седле при развитии опухоли (И. Пенчев, 1962), что также может быть косвенным доказательством увеличения передней доли гипофиза у женщин после кастрации.

Таким образом, подводя итоги приведенным данным, можно сказать, что получены определенные рентгенологические доказательства увеличения размера передней доли гипофиза у женщин после хирургической кастрации, что, очевидно, обусловлено гиперфункцией последней в результате нарушения «обратной связи» при выключении функции яичников у них.

При изучении рентгенограмм костей свода черепа мы обнаружили гиперостоз затылочной кости у каждых 2 из 3 женщин после



Рис. 85. Разрушение спинки турецкого седла (III степень рентгенологических изменений).



кастрации. Значительный гиперостоз с толщиной затылочной кости 14 мм и более (при норме $8,2 \pm 1,22$ мм) мы наблюдали обычно у больных, у которых посткастрационный синдром протекал с выраженной диэнцефальной патологией, значительным ожирением и гиперхолестеринемией (рис. 86 и 87).

В связи с этим представляет интерес точка зрения М. Юлес и Н. Холло (1963), которые предлагают рассматривать гиперостоз костей свода черепа любой локализации и теменной, и затылочной как результат «полной гиперфункции передней доли гипофиза», т. е. когда усиленно функционируют и эозинофильные и базофильные клетки аденогипофиза.

Исходя из того, что в настоящее время нельзя представить гиперфункцию аденогипофиза без соответствующих изменений в гипоталамусе (Н. И. Гращенков, 1957; Flerko, Bardos, 1960), можно высказать предположение, что обнаруженные нами рентге-



Рис. 86. Рентгенограмма здоровой женщины с толщиной затылочной кости 8 мм.

нологические изменения в турецком седле, а также гиперостоз затылочной кости у женщин после кастрации представляют собой одно из проявлений нарушенных гипоталамо-гипофизарных отношений у этих больных.

При изучении функции коры надпочечников у больных с различной выраженностью посткастрационного синдрома по экскреции 17-кетостероидов мочи нам удалось обнаружить умеренное повышение экскреции 17-кетостероидов мочи ($8,8 \pm 2,35$ мг/сут) у больных с редкими приливами и большие колебания в экскреции 17-кетостероидов мочи от 2,3 до 18,9 мг/сут у больных с частыми приливами.

Определение экскреции 17-оксикортикостероидов мочи у больных после удаления яичников показало статистически достоверное повышение экскреции суммарных 17-оксикортикостероидов мочи у больных с легкой формой посткастрационного синдрома ($3,59 \pm 1,22$ мг/сут) и снижение экскреции суммарных 17-оксикортикостероидов у больных с тяжелой формой посткастрационного синдрома ($1,48 \pm 0,4$ мг/сут) при экскреции суммарных 17-оксикортикостероидов мочи у здоровых женщин 3 мг/сут (Я. Н. Милославский и др., 1963) (рис. 88).

Эти данные указывают на снижение глюкокортикоидной функции коры надпочечников у



Рис. 87. Гиперостоз затылочной кости. Толщина затылочной кости 17 мм, лобной 10 мм, теменной 9 мм.

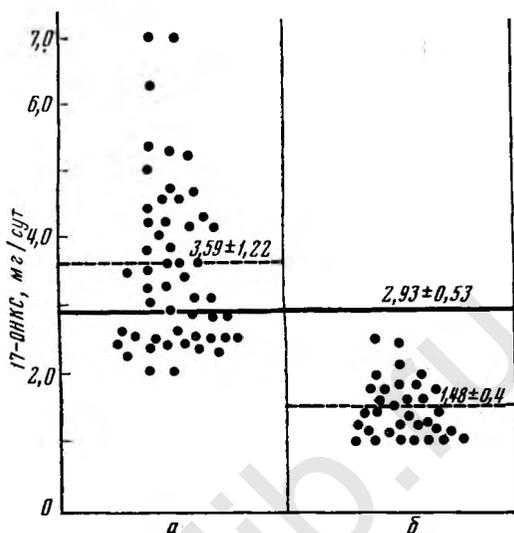
больных с тяжелой формой посткастрационного синдрома.

У большинства больных с замедленным наступлением обратного развития посткастрационного синдрома снижение глюкокортикоидной функции коры надпочечников сочеталось со снижением и андрогенной функции коры надпочечников. Однако у некоторых больных с тяжелой формой посткастрационного синдрома при выраженном снижении глюкокортикоидной функции коры надпочечников (17-оксикортикостероидов — $1,44 \pm 0,41$ мг/сут) отмечалось повышение экскреции 17-кетостероидов мочи выше 10 мг/сут ($13,1 \pm 2,98$ мг/сут).

Анализ этих данных позволяет предположить, что у больных с крайне тяжелой формой посткастрационного синдрома может происходить нарушение обратной связи между секрецией АКТГ аденогипофизом и глюкокортикоидами коры надпочечников.

В результате сниженной секреции глюкокортикоидов корой надпочечников секреция АКТГ аденогипофизом может повышаться и вызывать чрезмерную стимуляцию сетчатой зоны коры надпочечников, в связи с чем секреция андрогенов повышается, а экскреция 17-кетостероидов мочи увеличивается. Hoffmann с соавторами (1960) в эксперименте обнаружили повышение секреции АКТГ в 2 раза после кастрации.

Рис. 88. Экскреция суммарных 17-оксикортикостероидов мочи у больных с редкими (а) и частыми (б) приливами.



По литературным данным (О. В. Николаев, Е. И. Тараканов, 1963; Montgomeri, Welbourn, 1963), нарушения в экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов обуславливаются поражением в энзимной системе коры надпочечников. Исходя из этого, можно предположить, что у некоторых больных с тяжелой формой посткастрационного синдрома может происходить нарушение стероидогенеза в коре надпочечников.

Высказанное нами предположение подтверждается экспериментальными данными Н. А. Юдаева (1965), который при длительном введении АКГГ кроликам наблюдал торможение ферментативной активности 21 гидроксилазы, в результате чего уменьшилось в 2 раза превращение 17-оксипрогестерона в гидрокортизон несмотря на гипертрофию коры надпочечников.

Динамическое изучение экскреции 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов мочи у больных после удаления яичников в раннем послеоперационном периоде и в течение первых лет после операции показало, что самостоятельное обратное развитие посткастрационного синдрома сопровождается повышением глюкокортикоидной и нормализацией андрогенной функции коры надпочечников.

Улучшение общего состояния женщины и повышение экскреции 17-оксикортикостероидов сопровождается снижением чрезмерно повышенных 17-кетостероидов. Из этого можно заключить, что увеличение уровня 17-кетостероидов при низких 17-оксикортикостероидах на высоте развития посткастрационного синдрома были действительно следствием нарушенных гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений. Таким образом, на основании сказанного можно заключить, что при изучении глюкокортико-

идной функции коры надпочечников как у больных с различной тяжестью посткастрационного синдрома, так и при самостоятельном обратном развитии синдрома выявляется одна и та же закономерность, а именно относительно удовлетворительное состояние женщин после кастрации сопровождается повышением глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

Изучение экскреции катехоламинов показало относительное увеличение экскреции адреналина у всех женщин после кастрации, что указывает на умеренную активацию у них симпатико-адреналовой системы.

Исследование функции щитовидной железы позволило сделать вывод, что у каждой 2 из 3 женщин после хирургической кастрации происходит нарушение функции щитовидной железы, при этом тяжелая форма посткастрационного синдрома сопровождается гипер- или дисфункцией щитовидной железы, а улучшение состояния происходит при снижении ее функции.

При реографии периферических сосудов обнаружено уменьшение кровоснабжения и повышение сосудистого тонуса в некоторых отделах конечностей у женщин с легкой формой посткастрационного синдрома и снижение сосудистого тонуса генерализованного характера у больных с частыми приливами и тяжелым течением заболевания.

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно предположить, что развитие посткастрационного синдрома обуславливается возбуждением подкорковых структур головного мозга, снижением глюкокортикоидной функции коры надпочечников, повышением функции щитовидной железы и расширением периферических сосудов, особенно в дистальных отделах конечностей.

Сравнительное изучение нейро-эндокринных соотношений у женщин в процессе самостоятельного обратного развития посткастрационного синдрома, а также при легком течении синдрома дало нам возможность выявить определенные гормональные сдвиги, которые происходят при развитии компенсаторных реакций у женщин после кастрации.

Нам удалось установить, что процессы адаптации у женщин после удаления яичников осуществляются в результате незначительной гипогликемии, умеренной активации симпато-адреналовой системы, повышения глюкокортикоидной функции коры надпочечников, снижения функции щитовидной железы и повышения тонуса периферических сосудов.

При таких изменениях в нейро-эндокринной системе устанавливается гомеостаз, который обуславливает относительно удовлетворительное состояние женщины после кастрации. При отсутствии последовательного включения указанных выше реакций или неполноценности какого-либо из звеньев этой цепи не происходит соответствующей перестройки в нейро-эндокринной системе, необходимой для нормальной деятельности высших отделов

центральной нервной системы, и развития гомеостаза, в результате чего наблюдается тяжелое течение посткастрационного синдрома.

Таким образом, проведенные исследования показали, что обратное развитие посткастрационного синдрома обуславливается умеренной активацией системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, которая осуществляет развитие гомеостаза, необходимого для удовлетворительного состояния женщин после кастрации.

Клиническая картина посткастрационного синдрома может быть различной в зависимости от возраста больной, преморбидных особенностей личности и характера компенсаторных реакций организма.

Клинический симптомокомплекс может выражаться в появлении вегетативно-сосудистых нарушений (приливы жара к голове, потливость, сердцебиение, головные боли, боли в области сердца, головокружение, чувство онемения в конечностях), нервно-психических нарушений (раздражительность, плаксивость, бессонница, ослабление памяти, плохое настроение, состояние депрессии, страх, быстрая утомляемость, зрительные и слуховые галлюцинации, суицидальные мысли), обменно-эндокринных нарушений (ожирение, боли в суставах, конечностях, атеросклероз, гиперхолестеринемия, остеопороз). Перечисленные симптомы при посткастрационном синдроме могут встречаться в различных сочетаниях.

Приливы являются наиболее постоянной и типичной жалобой при этом синдроме. Поэтому частоту и интенсивность приливов можно условно рассматривать как показатель выраженности посткастрационного синдрома. Однако иногда и при отсутствии приливов можно наблюдать выраженные нервно-психические и обменно-эндокринные расстройства.

Клинические наблюдения показывают, что при легкой форме синдрома приливы бывают до 10 раз в сутки, а при тяжелом течении посткастрационного синдрома могут быть свыше 20—30 раз в сутки.

Приливы обычно появляются через 3—4 нед после операции удаления яичников и достигают максимальной выраженности обычно на 2—3-м месяце. При тяжелой форме посткастрационного синдрома приливы могут появиться через 2 нед после операции, а при легком его течении — через 2—3 мес. Приливы могут сопровождаться потливостью, сердцебиением, удушьем, чувством страха, иногда полубморочным состоянием с судорогами и головокружением. Приливы усиливаются ночью, в жаркое время года, при нервном возбуждении и после приема горячего чая или кофе. Продолжительность «приливов» может колебаться от нескольких месяцев до 5—10 лет.

Из других жалоб вегетативно-сосудистого характера относительно часто встречаются головная боль и потливость (у каждых

2 из 3 женщин). Головная боль обычно локализуется в височной или затылочной области и периодически может сопровождаться тошнотой или рвотой. Головная боль может быть почти постоянной и характеризуется наличием ощущения «тяжести в голове» или «сдавления обручем». У некоторых больных приступы сильной головной боли сопровождаются бледностью кожных покровов, небольшим повышением артериального давления, появлением судорог в конечностях и обильным мочеиспусканием по типу диэнцефального криза. Симптом головной боли может быть и единственным симптомом посткастрационного синдрома. Что касается симптома потливости, то он также бывает мучительным, так как может беспокоить больных в состоянии покоя независимо от окружающей температуры воздуха, в результате чего нередко значительно снижается диурез у больных после кастрации. Жалобы на боль в сердце и сердцебиения наблюдаются почти у половины женщин после кастрации. Больные обычно жалуются на более или менее постоянную ноющую боль или периодическую «колющую» боль в области сердца. Симптом «онемения в конечностях» также, очевидно, имеет сосудистый генез и встречается относительно часто. Головокружение также является симптомом посткастрационного синдрома и бывает выражено в различной степени у каждой четвертой женщины после кастрации. У одних больных головокружение вызывает только незначительное пошатывание, в результате чего походка становится неустойчивой («хожу, как пьяная»), а у других больных приступы головокружения могут сопровождаться обморочным состоянием. После таких приступов больные обычно отмечают слабость и усталость.

Что касается частоты развития гипертонической болезни у больных после кастрации, то по этому поводу нет единой точки зрения. Так, М. С. Малиновский и Е. Д. Свет-Молдавская (1963) считают гипертоническую болезнь «наиболее тяжелым посткастрационным осложнением». Этой же точки зрения придерживается Б. А. Вартапетов (1965) на основании экспериментальных данных. В то же время большинство авторов (И. А. Мануилова, 1968; Donaldson, Nassini, 1954; Kupperman *et al.*, 1959; Davis, 1961; Jeffcoate, 1962) считают, что гипертоническая болезнь после кастрации развивается не чаще, чем в 12—22% случаев. Специальное изучение этого вопроса показало, что у каждых 3 из 5 женщин после кастрации наблюдается нарушение сосудистого тонуса, которое почти в 2 раза чаще выражается в виде гипотонии, чем гипертонии.

Такие нервно-психические расстройства, как плаксивость, раздражительность, общая слабость, быстрая утомляемость, бессонница и ухудшение памяти, наблюдаются более чем у половины больных после удаления яичников. Характерной особенностью нервно-психических расстройств у женщин после удаления яичников является развитие астенического синдрома, который может быть выражен в различной степени.

Многие больные после кастрации отмечают постоянную усталость, которая не связана с физическим или умственным напряжением. Некоторые больные образно говорят, что они «просыпаются усталыми», в связи с чем резко снижается их работоспособность. Снижение памяти характеризуется прежде всего потерей способности запоминать текущие события, больные забывают название обычных предметов, не могут рассказать содержание только что прочитанной книги или просмотренной кинокартины. Кроме перечисленных жалоб, у больных после кастрации нередко появляется состояние депрессии, безразличия к близким, друзьям и любимому делу. Иногда безразличие к жизни достигает такой степени, что возникают суицидальные мысли. При этом необходимо подчеркнуть, что симптомы астенизации могут появиться у больных после кастрации спустя многие годы, когда уже вегетативно-сосудистые расстройства подверглись обратному развитию.

Обменно-эндокринные нарушения у женщин после кастрации чаще всего выражаются в появлении гиперхолестеринемии, атеросклероза, ожирения и остеопороза. При этом интересно отметить обратную зависимость между выраженностью вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных расстройств. Это выражается в том, что у больных с частыми и длительными приливами обычно не отмечается обменно-эндокринных расстройств. И, наоборот, у больных с выраженными обменно-эндокринными расстройствами и прибавкой в массе тела 8 кг и более, как правило, наблюдаются редкие и короткие приливы.

Таким образом, вегетативно-сосудистые и обменно-эндокринные расстройства при их максимальной выраженности у большинства больных являются взаимно исключающими, в то время как большинство авторов указывает на довольно частое развитие гиперхолестеринемии после кастрации; она более выражена у женщин, подвергшихся кастрации в возрасте старше 45 лет.

Представляют интерес данные о преждевременном развитии тромбоза коронарных сосудов сердца у женщин после кастрации. Jeffcoate (1962) считает, что женщины, подвергшиеся кастрации в возрасте до 40 лет, погибают от тромбоза мозговых сосудов в 10 раз чаще, чем не подвергшиеся кастрации. West, Dry и Edwards (1953) проанализировали данные вскрытия 49 женщин, ранее подвергшихся кастрации и 600 женщин, не подвергшихся кастрации. Было установлено, что у первых уже в 50 лет также выражен атеросклероз, как у женщин с сохраненными яичниками в 70 лет.

Изучение данных аутопсии 228 женщин, умерших через 30—40 лет после кастрации или односторонней овариоэктомии показало, что после кастрации от заболевания сердца умирает каждая четвертая женщина; после односторонней овариоэктомии умирает каждая десятая (Ask Up Mark, 1962).

Ожирение после кастрации наблюдается, согласно литературным данным, у 30—60% женщин (И. А. Мануилова, 1960; Donaldson, Nassini, 1954). Кастрация приводит, как правило, к атрофии

половых органов, которая нередко осложняется кольпитом и обильными белями.

Остеопороз как осложнение кастрации обусловлен недостатком эстрогенов и избыточным выделением солей кальция из организма, встречается относительно редко. Остеопороз трубчатых костей обычно сопровождается мучительными болями. При этом необходимо отметить, что боль в пояснице, встречающаяся у каждой третьей женщины после кастрации, является самостоятельным симптомом посткастрационного синдрома и обычно не связана с наличием каких-либо деформаций в поясничном отделе позвоночника.

Все перечисленные симптомы могут иметь различную интенсивность и продолжительность. Поэтому в оценке клинического симптомокомплекса, возникающего вследствие кастрации, всегда нужно учитывать стадию развития посткастрационного синдрома и обращать внимание на динамику развития различных симптомов.

Следует помнить, что такие соматические заболевания, как туберкулез, гипертиреоз, заболевания печени и почек, нервно-психические заболевания, могут оказывать влияние на течение посткастрационного синдрома и задерживать наступление его обратного развития.

Преморбидные особенности личности также оказывают определенное влияние на течение посткастрационного синдрома. У больных, перенесших в прошлом психические травмы или имеющих какие-либо хронические заболевания, посткастрационный синдром протекает не только более тяжело, но и более длительно.

Иногда при относительно удовлетворительном общем состоянии в течение многих лет после операции ряд симптомов посткастрационного синдрома может появиться снова как результат переутомления, нервного потрясения или какого-либо экстрагенитального заболевания. Необходимо также подчеркнуть, что некоторые симптомы посткастрационного синдрома, такие, как боли в области сердца, ожирение, боли в поясничной области и суставах, парестезии в конечностях, головная боль, головокружение, обморочные состояния, могут ошибочно рассматриваться как самостоятельные соматические заболевания, не связанные с кастрацией.

Литературные данные о влиянии возраста женщины в момент кастрации на течение посткастрационного синдрома весьма противоречивы. Специальное изучение этого вопроса показало, что у женщин, подвергшихся кастрации в возрасте старше 45 лет, нервно-психические расстройства встречаются чаще и протекают тяжелее, а гипертоническая болезнь развивается в 3 раза чаще, чем у женщин, кастрированных в возрасте до 45 лет. Эти данные свидетельствуют о том, что кастрация в возрасте старше 45 лет небезразлична для женщин, как еще нередко думают многие гинекологи.

Д и а г н о з посткастрационного синдрома обычно не представляет трудностей и ставится на основании данных анамнеза о кастрации и появлении через 24—30 дней после кастрации характерного вазомоторного клинического симптомокомплекса. Раннее появление приливов жара к голове после кастрации (через 1—2 мес) обычно свидетельствует о полном удалении яичников. Вегетативно-сосудистые нарушения при субтотальной кастрации с оставлением менее чем $\frac{1}{4}$ яичника в течение первого года после кастрации, могут не появляться; при кастрации с сохранением матки могут быть циклические или ациклические кровянистые выделения в течение 1—1 $\frac{1}{2}$ лет после кастрации. Затем обычно наступает аменорея и появляются вегетативно-сосудистые расстройства, аналогичные посткастрационным нарушениям. Иначе говоря, оставление небольшой части яичника отдаляет наступление развития посткастрационного синдрома и иногда облегчает его течение. При наличии слабо выраженного посткастрационного синдрома в ранние сроки после операции диагноз может быть уточнен с помощью кольпоцитологического исследования (обнаружения в мазках атрофических и парабазальных клеток), определения экскреции 17-кетостероидов мочи (повышение секреции) и определения основного обмена в первые месяцы после операции. Для поздних посткастрационных нарушений характерны гиперхолестеринемия, развитие ожирения, ослабление памяти, гиперостоз затылочной кости, рентгенологические изменения в области турецкого седла (разрушения дна и задней стенки его), а также гиперостоз задних клиновидных отростков, повышение экскреции гонадотропинов и 17-кетостероидов с мочой и снижение экскреции эстрогенов.

Л е ч е н и е. Большинство авторов рекомендует лечение больных молодого возраста с посткастрационным синдромом путем циклического введения эстрогенных гормонов до тех пор, пока сохраняется способность эндометрия отвечать менструально-подобной реакцией.

Для устранения симптомов посткастрационного синдрома Riley (1958), Serment, Auye (1963) рекомендуют этинилэстрадиол по 0,05 мг ежедневно в течение 3 нед каждого месяца, а Rogers (1963), Wied (1958) предпочитают назначать диэтилстильбэстрол по 1 мг ежедневно в течение 2 нед.

В то же время Laffargue, Zuspan (1958) обнаружили у женщин, получавших ежедневно этинилэстрадиол в дозе 0,05 мг, повышение КПИ до 60—80% и появление гиперплазии эндометрия с явлениями «фолликулиновой перегрузки».

Brown с соавторами (1959), Jeffcoate (1962) приводят данные о довольно высоком проценте развития рака матки у женщин после кастрации.

Интересно отметить, что при лечении эстрогенами женщин после кастрации не всегда наступает даже кратковременный эффект. Так, Kupperman, Wetchler, Blatt (1958), Mintz (1960) при

лечении эстрогенами не наблюдали улучшения в состоянии некоторых больных с посткастрационным синдромом.

Moricard (1959) наблюдал 8 женщин, у которых приливы появились только после начала лечения эстрогенами.

При изучении этого вопроса мы установили, что при лечении половыми гормонами проявления посткастрационного синдрома были выражены более 5 лет у каждой третьей женщины и только у каждой десятой женщины при негормональном лечении. При этом было обнаружено, что длительное лечение большими дозами половых гормонов значительно снижает функцию коры надпочечников. Эти наблюдения убедительно говорят против целесообразности широкого назначения эстрогенов женщинам, подвергшимся хирургической кастрации. Исходя из современных представлений о генезе посткастрационного синдрома, необходимо прежде всего учитывать, что он развивается не у всех женщин после кастрации и самостоятельно подвергается обратному развитию у 60% женщин в течение первого года после кастрации.

Таким образом, только каждая четвертая женщина после кастрации нуждается в проведении определенного курса лечения. Больным с тяжелой формой посткастрационного синдрома лечение целесообразно начинать с первых месяцев после кастрации. Оно должно быть направлено на активацию компенсаторных реакций организма, нормализацию функциональных состояний высших отделов центральной нервной системы, осуществляющих реакции адаптации организма.

Активизация функции коры надпочечников способствует синтезу достаточного количества стероидных гормонов, обуславливающих относительно удовлетворительное состояние больных после удаления яичников.

Исходя из этого, лечение больных с посткастрационным синдромом следует начинать с общеукрепляющей и седативной терапии. Больным с посткастрационным синдромом можно рекомендовать водные процедуры, лечебную физкультуру, шейно-лицевую ионогальванизацию со слабыми растворами брома, ультрафиолетовое облучение, препараты кальция и глютаминовой кислоты.

Назначение препаратов с транквилизирующим действием (френолон, мепробамат, седуксен, элениум, валиум, мепротан, триоксазин) по $\frac{1}{2}$ —1 таблетке 2—4 раза в день в течение 1—2 мес нередко дает хороший терапевтический эффект.

Целесообразно назначение комплекса витаминов (РР, В₆, С, В₁) и 2% раствора новокаина. Новокаин обладает нейротропным действием и, согласно экспериментальным данным, повышает функциональное состояние коры надпочечников. Применение витамина РР основано на способности никотиновой кислоты повышать окислительно-восстановительные процессы в организме, расширять сосуды головного мозга, нормализовать тонус периферических сосудов, оказывать тормозящее влияние на парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТКАСТРАЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

Количество дней введения	Новокаин, 2% раствор.	Витамин РР, 1% раствор	Витамин С, 5% раствор	Витамин В ₁ , 5% раствор	Витамин В ₆ , 5% раствор
	мл				
1	1	1	1	1	1
2	2	2	1	1	1
3	3	3	1	1	1
4	4	4	1	1	1
5	5	5	1	1	1
4	4	4	1	1	1
3	3	3	1	1	1
2	2	2	1	1	1
1	1	1	1	1	1

Витамин В₆ мы использовали на основании его способности широко участвовать в обменных процессах, особенно в обмене глутаминовой кислоты, что способствует нормализации функции центральной нервной системы у больных с посткастрационным синдромом.

Использование витамина С основано на благоприятном влиянии аскорбиновой кислоты на сердечно-сосудистую систему, ее способности снижать уровень холестерина в организме и регулировать тонус капилляров, что также полезно для больных с посткастрационным синдромом. Кроме того, аскорбиновая кислота снижает тонус парасимпатического отдела нервной системы и увеличивает продукцию глюкокортикоидов, снижая продукцию андрогенов.

Витамин В₁ включен нами в комплекс лечения, так как он оказывает благоприятное влияние на мышцу сердца, которая нередко бывает изменена у женщин после удаления яичников, а также благоприятно влияет на углеводный обмен, нарушенный после кастрации.

В табл. 15 приведена схема лечения витаминами и новокаином. Курс лечения продолжается 25 дней в условиях женской консультации и поликлиники. Витамин и новокаин вводят внутримышечно¹. Инъекции рекомендуется делать после еды, учитывая возможную реакцию на никотиновую кислоту (покраснение кожных покровов, иногда зуд). При выраженной реакции на введение никотиновой кислоты курс лечения можно сократить до 20 дней,

¹ Раствор новокаина, витамин С и В₆ вводят в одном шприце, а витамины РР и В₁ — отдельно, так как при одновременном введении витамины В₁ и В₆ вступают в антагонистическую реакцию в процессах фосфорилирования, а витамин РР в водных растворах разрушает витамин В₁.

исключив 5 дней, когда инъекции новокаина и витамина РР должны производиться в количестве 5 мл. После 5—6 инъекций у больных улучшается общее состояние, уменьшается слабость, потливость, головная боль, улучшается настроение, приливы становятся более короткими и легкими. После 15—20 инъекций у большинства больных значительно сокращается число приливов в сутки, улучшается сон, появляется бодрость, исчезают боли в мышцах и поясничной области. При этом необходимо отметить, что в процессе лечения приливы сначала становятся менее интенсивными и продолжительными, исчезает чувство удушья во время прилива, уменьшается потливость и только затем за счет более легких и коротких приливов уменьшается общая частота приливов в сутки.

Иначе говоря, сначала изменяется характер приливов, а затем и частота их. В процессе лечения наряду с уменьшением числа приливов обычно исчезают и другие вегетативно-сосудистые и нервно-психические расстройства. При лечении витаминами и новокаином больных с посткастрационным синдромом клиническое улучшение наблюдается у 80% женщин. Исследования, проведенные нами в процессе лечения, показали, что артериальное давление нормализуется; у больных с гипотонией отмечается некоторое его повышение (на 15—20 мм рт. ст.), при тенденции к гипертонии — снижение артериального давления.

При проведении гормональных исследований в процессе лечения витаминами и новокаином установлено умеренное повышение экскреции 17-кетостероидов мочи и также свободных и суммарных 17-оксикортикостероидов мочи. Это говорит о том, что клиническое улучшение в состоянии больных с посткастрационным синдромом сопровождается умеренным повышением андрогенной и глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

При хорошем эффекте от лечения витаминами и новокаином наблюдается повышение экскреции норадреналина, в связи с чем происходит определенная нормализация соотношений между экскрецией адреналина и норадреналина. Эффективность лечения витаминами и новокаином находится в определенной зависимости от функционального состояния щитовидной железы. Лучший эффект лечения был получен (при определении основного обмена и поглощения ^{131}I через 2 и 24 ч) у больных с нормальной и пониженной функцией щитовидной железы.

Необходимо также отметить, что в процессе лечения витаминами и новокаином происходит нормализация содержания холестерина крови. В среднем холестерин крови снижается почти на 50 мг%. Однако это снижение может быть более выражено, если исходный уровень холестерина до лечения был значительно повышен. Согласно литературным данным, такие изменения в уровне холестерина следует объяснить действием никотиновой кислоты и витамина В₆. Представляет также интерес, что введение витаминов и новокаина сопровождается нормализацией уровня сахара

крови как при гипогликемическом, так и при гипергликемическом типе сахарной кривой.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что терапия, направленная на умеренную активацию функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, является патогенетически обоснованной и способствует развитию компенсаторных реакций организма, необходимых для развития гомеостаза. После длительного лечения половыми гормонами, особенно эстрогенами, наблюдается замедленное обратное развитие посткастрационного синдрома. Таким образом, длительное применение половых гормонов при лечении больных с посткастрационным синдромом нельзя считать целесообразным.

У больных с ослабленной функцией коры надпочечников после длительных хронических заболеваний или психических травм наблюдается тяжелое и длительное течение посткастрационного синдрома. Удаление яичников этих больных должно быть очень серьезно обусловлено. Лечение таких больных обычно длительное и малоэффективное, вазомоторные расстройства стойко сохраняются. Наряду с витаминами и новокаином у этих больных следует применять препараты транквилизирующего действия и малые дозы эстрогенов (этинилстрадиол по 0,005 мг 2 раза в день) и метилтестостерон (по 5 мг 2 раза в день) каждые 15—20 дней в течение 4—6 мес. Эффект лечения малыми дозами (в 10 раз меньше обычных) основан на стимулирующем, а не на угнетающем действии на функцию коры надпочечников. У больных с выраженной астенизацией целесообразно назначать малые дозы андрогенов, так как они оказывают анаболическое действие и хорошо влияют на функциональное состояние высших отделов головного мозга.

В последнее время нами получен хороший эффект при лечении больных с посткастрационным синдромом малыми дозами синтетических прогестинов. Больные с увеличенной секрецией гонадотропинов весьма чувствительны к синтетическим прогестинам (Ф. Зонгаг, 1970). Поэтому при лечении больных с посткастрационным синдромом рекомендуется назначать по $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ таблетки инфекундина в течение недели, затем по $\frac{1}{4}$ таблетки инфекундина в течение 2-й недели; после этого перерыв 2 нед. В дальнейшем дозы синтетических прогестинов надо уменьшать, а перерывы в лечении увеличивать до 3—4 нед. Комбинированное назначение синтетических прогестинов и транквилизаторов и общеукрепляющая терапия дают значительно лучший терапевтический эффект.

Таким образом, при лечении больных с посткастрационным синдромом необходимо учитывать не только тяжесть клинической картины, но и стадию развития этого синдрома, а также функциональное состояние коры надпочечников и щитовидной железы.

Наиболее эффективным при посткастрационном синдроме является комплексная терапия, которая способствует развитию компенсаторных реакций и появлению необходимой перестройки нейро-эндокринной системы и возникновению гомеостаза, харак-

терного для относительно удовлетворительного состояния женщины после кастрации.

Прогноз. Тяжелое лечение посткастрационного синдрома наблюдается у больных с ослабленной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, которая оказывается не в состоянии привести в действие определенные компенсаторные механизмы, необходимые для установления соответствующего гомеостаза. Эти больные, очевидно, не могут справиться с «поломкой» гормонального звена, обусловленной кастрацией, которая «играет весьма существенную роль в развитии и поддержании патологического состояния мозговых центров» (И. Т. Курцин, 1964).

Таким образом, в результате снижения глюкокортикоидов и повышения количества тироксина и перевозбуждения подкорковых структур, вовлекающих в патологический процесс и кору головного мозга, у больных с тяжелым течением синдрома создается своего рода «порочный круг». Это усугубляет возникшие патологические процессы и тормозит наступление обратного развития посткастрационного синдрома.

Учитывая данные Edwards и Duntley (1949) об уменьшении общего объема крови и уменьшения кровотока у женщин после кастрации, сужение периферических сосудов следует, очевидно, рассматривать как одно из проявлений компенсаторных реакций организма. У больных с крайне тяжелым течением посткастрационного синдрома при повышенной функции щитовидной железы и значительно сниженной глюкокортикоидной функции коры надпочечника наблюдалось отчетливое снижение тонуса периферических сосудов с максимальным расширением последних почти во всех областях конечностей.

Согласно нашим исследованиям, у женщин после кастрации процессы адаптации осуществляются в результате незначительной гипогликемии, умеренной активации симпатoadrenalовой системы, повышения глюкокортикоидной функции коры надпочечников, снижения функции щитовидной железы и повышения тонуса периферических сосудов.

При отсутствии последовательного включения указанных выше реакций или неполноценности какого-либо из звеньев этой цепи не происходит развития гормонального гомеостаза, который обуславливал бы нормальную деятельность высших отделов центральной нервной системы, что необходимо для поддержания возникших компенсаторных реакций на определенном уровне.

Результаты клинико-физиологических и эндокринологических исследований у женщин после кастрации дают возможность объяснить причины длительного и тяжелого течения посткастрационного синдрома и выяснить характер нейро-эндокринных сдвигов в организме женщины при самостоятельном обратном развитии посткастрационного синдрома. У больных с ослабленной системой

гипоталамус—гипофиз—кора надпочечника надо производить кастрацию только в крайних случаях, так как течение посткастрационного синдрома у них, как правило, бывает крайне тяжелым. Своевременное назначение комплексной терапии, направленной на активацию адаптационных реакций, способствует более легкому течению посткастрационного синдрома.

Литература*

- Вартапетов Б. А.* Посткастрационная болезнь и нейрогормональный механизм ее возникновения (по материалам экспериментальных исследований). — В кн.: Физиология и патология эндокринной системы. Харьков, 1965, с. 85.
- Гращенков Н. И.* Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. М., «Наука», 1964, 368 с.
- Кватер Е. И.* Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М., «Медицина», 1967, 356 с.
- Мануилова И. А.* Некоторые новые данные о патогенезе посткастрационного синдрома. — «Труды 11-го Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов». М., 1965, с. 397.
- Мануилова И. А.* К вопросу о лечении посткастрационного невроза. — В кн.: Психонейрогинекология и акушерство. Харьков, 1969, с. 75.
- Савченко О. Н.* Гормоны яичника и гонадотропные гормоны. Л., «Медицина», 1967, 270 с.
- Хапотин В. В.* Сосудодвигательные рефлексы. М., 1964.
- Юдаев И. А.* О действии кортикостероидов и АКГГ на систему гипофиз — кора надпочечников. — «Вестн. АМН СССР», 1965, № 10, с. 3.

Список иностранной литературы приведен в книге И. А. Мануиловой «Нейро-эндокринные изменения при выключении функции яичников». М., «Медицина», 1972.

IX. Вирильный синдром

Вирильный синдром, или вирилизм (от лат. «vir» — муж, мужчина, «virilis» — мужской), выражается в проявлении у женщины вторичных мужских половых признаков. При этом изменяется и внешний облик женщины; она приобретает мужское телосложение, выраженную мускулатуру, изменяется и отложение жировой ткани на бедрах, атрофируются молочные железы, снижается тембр голоса, появляется значительное оволосение на подбородке, лице (усы и борода), оволосение на передней брюшной стенке и лобке по мужскому типу, на спине, разгибательных поверхностях конечностей, гипертрофируется клитор.

Термином «гирсутизм» (от лат. «hirsutus» — волосатый) определяют появление у женщины мужского типа оволосения при сохраненных вторичных женских половых признаках. (Вагон, 1974). Таким образом, отождествление терминов «вирилизм» и «гирсутизм» неправильно. Термином «гипертрихоз» определяют избыточное оволосение при ненарушенных вторичных половых признаках.

Вирилизм может возникать в любом возрасте — от раннего детства до глубокой старости.

В зависимости от происхождения различают несколько типов вирилизма:

1) конституционно-наследственный, без четких изменений в эндокринных железах;

2) надпочечниковый с разновидностями, обусловленными гиперплазией коры надпочечников или развитием опухоли (андростеромы) надпочечников;

3) яичниковый, обусловленный развитием поликистозных яичников, омужествляющей опухоли: аренобластомы, липоидноклеточных опухолей, лютеомы, опухолей, сходных по строению с корой надпочечников, в яичниках, трубах, широкой маточной связке;

4) гипофизарный — при болезни Иценко—Кушинга, акромегалии с оволосением по мужскому типу, но без развития мужского телосложения и без изменения голоса.

Случаи гипофизарного вирилизма и вирилизма при базедовой болезни, по мнению большинства авторов, возникают в связи с патологией гипоталамо-гипофизарной области или яичников.

Необходимо учитывать и возможность конституционально-наследственного гирсутизма и гиперпигментации у совершенно здоровых женщин некоторых национальностей, преимущественно у южанок. Гирсутизм наблюдается так же и как семейный признак по восходящей и нисходящей линии. Однако наличие конституционального гирсутизма далеко не всегда равнозначно наследственной передаче этих признаков.

Клинические формы

Вирилизм, как об этом говорилось выше, может быть обусловлен различными патологическими состояниями организма: гиперплазией или опухолью коры надпочечников, поликистозными яичниками, маскулинизирующими опухолями яичников, болезнью Иценко—Кушинга, акромегалией, опухолями головного мозга, синдромом Морганьи, туберкулезом половых органов. Кроме того, вирилизм может быть конституционным, а также возникать во время беременности и в период менопаузы.

Рассмотрим более подробно две клинические формы вирильного синдрома, различные по своему генезу: 1) вирильный синдром надпочечникового генеза и 2) вирильный синдром яичникового генеза с двумя его разновидностями, обусловленными развитием поликистозных яичников или маскулинизирующих опухолей яичников.

Вирильный синдром надпочечникового генеза

Вирильный синдром надпочечникового происхождения принято называть адреногенитальным синдромом. Этот синдром характеризуется гиперфункцией коры надпочечника, которая может быть вызвана гиперплазией или опухолью коры надпочечника. Чаще встречается вирильная форма адреногенитального синдрома, реже сольтергяющая форма, при которой к вирилизму присоединяется синдром потери соли, и форма, при которой вирилизм сочетается с гипертонией.

Кроме того, адреногенитальный синдром имеет характерные особенности, обусловленные возрастом больной. Так, врожденный адреногенитальный синдром клинически может проявляться женским псевдогермафродитизмом. Адреногенитальный синдром, развивающийся в постнатальном или препубертатном периоде, клинически проявляется не только появлением вирильных черт, но и ранним половым созреванием девочки.

Адреногенитальный синдром, развивающийся у половозрелой женщины, характеризуется появлением гирсутизма и других вирильных черт.

П а т о г е н е з. Сущность патологии состоит в том, что вследствие дефекта в энзимной системе коры надпочечника нарушается способность последней синтезировать гидрокортизон и кортизон из 17- α -гидроксиprogестерона. Недостаточное образование гидрокортизона корой надпочечника ведет к увеличению секреции АКТГ аденогипофизом; в результате этого возникает гиперплазия коры надпочечника и еще больше образуется 17- α -гидроксиprogестерона.

Таким образом, в коре надпочечника накапливается избыточное количество 17- α -гидроксиprogестерона вследствие как недостаточного перехода в гидрокортизон, так и усиленного его образования, обусловленного усиленной адренкортикотропной функцией гипофиза. Избыток 17- α -гидроксиprogестерона ведет к усиленному образованию прегнантриола и различных андрогенов, синтез которых не нарушен андростерон, этиохоланолон и дегидроэпиандростерон (Montgomery, Welbourn, 1963). Большое количество андрогенов, вызывая маскулинизацию женского организма, не в состоянии уменьшить выделение АКТГ гипофизом, но угнетает гонадотропную функцию гипофиза, что ведет к снижению функции яичников.

Работы ряда авторов (В. П. Лекишвили, 1963; Bricaire, Aubert, Laudat, 1963) показали, что нарушения энзимных процессов в надпочечниках могут обусловить возникновение трех клинических вариантов адреногенитального синдрома. Так, недостаток энзима 21-гидроксилазы связан с частичным дефектом 21-гидроксилиазации, что вызывает повышение секреции андрогенов надпочечником и появление вирилизма. Более полный дефект 21-гидроксилиазации ведет к нарушению синтеза гидрокортизона и альдостерона и появлению не только вирилизма, но и признаков аддисонизма. При недостатке энзима 11- β -гидроксилазы возникает дефект 11- β -гидроксилиазации; это связано с избыточным образованием минералокортикоидов, в частности дезоксикортикостерона (Peris, 1960). При нарушении синтеза минералокортикоидов наблюдается задержка в организме натрия и воды; при этом, кроме вирилизма, появляется и гипертония (И. Харват, 1957).

Кроме того, в настоящее время установлено, что относительный дефект 21-гидроксилиазации с возрастом может прогрессировать, что вызывает усиление деятельности надпочечников и увеличение экскреции андрогенов. Это не только объясняет патогенез развития адреногенитального синдрома в постпубертатном периоде, но и говорит о едином генезе с врожденным адреногенитальным синдромом (В. П. Лекишвили, 1963; Lipsett, Riter, 1961).

Ряд авторов (Decourt, Jaule, Baulion, 1957) считают, что биохимические изменения в надпочечниках, возникающие при врожденном и постнатальном адреногенитальном синдроме, одинаковы. Следовательно, такие заболевания, как женский псевдогермафродитизм, преждевременное половое созревания в сочетании с

вирилизмом и аденогенитальный синдром в постпубертатном периоде, которые до последнего времени рассматривали как различные заболевания (И. Харват, 1957), в действительности имеют общий генез; они отличаются друг от друга лишь по степени нарушения энзимных процессов в надпочечнике (21-гидроксилизации, 11-β-гидроксилизации) и по времени появления. Следует также подчеркнуть, что у этих больных нередко может наблюдаться нормальная экскреция гидрокортизона вследствие того, что деятельность коры надпочечника усиливается в несколько раз (Lipsett, Riter, 1961). Это объясняется тем, что избыточное количество андрогенов не в состоянии уменьшить секрецию АКТГ гипофизом; в результате этого стимуляция надпочечника продолжается. Teter, Wigura, Nadvorny, Janzewski обнаружили при врожденной гиперплазии надпочечника у девушки 18 лет увеличение андрогенной зоны надпочечника до $\frac{9}{10}$ всей его массы.

К л и н и к а 1. Врожденный аденогенитальный синдром чаще всего характеризуется нарушением развития наружных половых органов, что нередко проявляется в виде женского псевдогермафродитизма. При этом матка, яичники, маточные трубы и влагалище нормально развиты. Это происходит потому, что надпочечник начинает функционировать только в конце 3-го месяца внутриутробного развития, т. е. после наступления дифференцировки пола (7-я неделя), но до окончательного формирования влагалища и уретры, которое заканчивается только к концу 5-го месяца внутриутробного развития. Установлено, что чем раньше проявляется избыточное влияние андрогенов, тем более выражен женский псевдогермафродитизм.

При женском псевдогермафродитизме происходит увеличение клитора, который приобретает вид недоразвитого полового члена, а влагалище открывается в уретроподобный мочеполовой синус или в уретру. В связи с этим наружные половые органы могут иметь вид мужских половых органов, что нередко создает трудности при определении пола плода. Однако истинный пол плода определяется по характеру гонад, а не по виду наружных половых органов. Определение набора хромосом и полового хроматина способствует уточнению диагноза.

Врожденный аденогенитальный синдром встречается редко — 1 : 5000 родов, причем в $\frac{1}{3}$ случаев аномалии развития наружных половых органов сочетаются с сольтеряющим синдромом; последний сопровождается тошнотой, рвотой, потерей веса, дегидратацией и коллапсом. Смерть таких детей обычно наступает в первые недели после рождения при явлениях аддисонизма вследствие пониженной секреции минералокортикоидов. Характерной особенностью врожденной гиперплазии надпочечника является прогрессирование вирилизации девочки и после рождения.

Следует отметить, что имеются также сообщения (Grady, Smith, 1963) о рождении псевдогермафродитов от матерей, у которых в период беременности была аренобластома яичника, или от мате-

рей, которые подвергались в период беременности лечению метиландростендиолом, синтетическими прогестинами и большими дозами эстрогенов.

2. Аденогенитальный синдром в постнатальном периоде характеризуется ранним половым созреванием девочки с признаками вирилизма. Этот синдром изредка обуславливается развитием опухоли надпочечника, иногда злокачественной (О. В. Николаев, Е. Н. Тараканов, 1963).

Как показали данные Е. А. Богдановой, постнатальная форма проявляется вирилизацией в период полового созревания (стертая форма вирилизации надпочечникового генеза). Для вирилизации надпочечникового генеза у девушек и девочек характерно появление вирильных симптомов. Гирсутизм возникает до или сразу после менархе, у некоторых больных отмечается незначительное увеличение клитора. Первая менструация может запаздывать или быть своевременной. Почти у всех больных наблюдаются розовые угри на спине, груди и лице. У ряда больных может быть смуговая кожа или обширные пятна гиперпигментации, что, как правило, наблюдается при аденогенитальном синдроме (Е. Тетер, 1968; Л. Гроллман, 1969). Обращает на себя внимание гипоплазия молочных желез, некоторые больные отмечают уменьшение размера молочных желез после появления гирсутизма.

Характерной особенностью телосложения таких больных является увеличение ширины плеч и невысокий рост. Эти особенности фигуры связаны с повышенным по сравнению с нормой выбросом андрогенов в начале пубертатного периода. Андрогены, обладая выраженными анаболическими свойствами, способствуют росту костей. Повышенная концентрация андрогенов в крови приводит к ускоренному закрытию зон роста костей. В связи с этим наблюдается преждевременное прекращение роста тела. У больных с постнатальной формой аденогенитального синдрома выделение андрогенов (17-кетостероидов, дегидроэпиандростерона, тестостерона) с мочой колеблется от 12 до 25 мг/сут, что в $\frac{1}{2}$ —2 раза выше нормы. Одновременно наблюдается некоторое уменьшение экскреции 17-оксикортикостероидов.

Избыточное выделение андрогенов вызывает появление угрей, огрубение голоса, уменьшение матки и яичников. Ускоренный рост костей ведет к раннему закрытию эпифизарных хрящей, в результате чего дети вначале бывают высокого роста, затем останавливаются в развитии и в конце концов остаются низкорослыми. При этом наблюдается непропорциональный рост верхней половины туловища и короткие толстые нижние конечности. Следует отметить, что преждевременное половое созревание вследствие анаболического действия андрогенов в действительности часто оказывается ложным, так как развитие яичников не только не соответствует действительному возрасту ребенка, но отстает вследствие угнетения гонадотропной функции гипофиза избыточным количеством андрогенов.

3. Адреногенитальный синдром в постпубертатном периоде (у половозрелых женщин) (поздний) характеризуется вирилизацией различной степени и может быть обусловлен как незначительной гиперплазией коры надпочечника, так и опухолью. При этом синдроме у больной появляются вторичные половые признаки мужчины и исчезают многие черты, характерные для женщины.

У женщин с адреногенитальным синдромом могут наблюдаться следующие болезненные явления: чрезмерный гирсутизм, олигоменорея, спаниоменорея или аменорея, нередко бесплодие, атрофия молочных желез, уменьшение матки и яичников, исчезновение подкожной жировой клетчатки; контуры тела становятся менее округлыми. В то же время мышцы тела гипертрофируются, голос грубеет в результате утолщения и удлинения голосовых связок, кожа становится грубой, пористой, появляются угри, происходит гипертрофия клитора, снижается libido, возникает значительная пигментация наружных половых органов. Интенсивность указанных симптомов может быть различной, а иногда ряд симптомов отсутствует. Наиболее постоянный и ранний симптом адреногенитального синдрома — гирсутизм. Нередко гирсутизм бывает единственным симптомом заболевания, что создает определенные трудности при дифференциальном диагнозе с конституциональным гирсутизмом.

4. Гирсутизм конституциональный, часто неправильно называемый конституциональным вирилизмом, характеризуется наличием гирсутизма без каких-либо патологических изменений в организме. Конституциональный гирсутизм часто наблюдается у женщин восточного типа.

Некоторые авторы считают, что гирсутизм встречается значительно чаще у брюнеток, чем у блондинок. Он наблюдается у женщин в 10—15% случаев (Ferriman, Thomas, 1957). В настоящее время идиопатический, или простой, гирсутизм, принято рассматривать как конституциональную особенность организма, возможно обусловленную повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к нормальному количеству андрогенов (Л. Уилкинс, 1963; Jeffcoate, 1962). В литературе термин «гирсутизм» часто считают синонимом термина «гипертрихоз». Однако термином «гипертрихоз», как указано выше, называют повышенное общее оволосение, а термином «гирсутизм» — оволосение по мужскому типу. Некоторые авторы, отмечая физиологический характер конституционального гирсутизма, называют его «невинным» и считают, что он наблюдается у здоровых людей (Н. А. Шерешевский, Е. А. Васюкова, 1948; Н. Т. Старкова, 1973). Наряду с этим в последнее время опубликован ряд работ, в которых указывается на относительно большую тенденцию к маскулинизации у женщин с гирсутизмом. У женщин с конституциональным гирсутизмом олигоменорея наблюдается в 10 раз чаще, чем у нормально сложенных женщин: ширина плеч, как и у муж-

чин, превышает ширину бедер, количество 17-кетостероидов почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе (Ferriman, Thomas, 1957), прегнантриол находится на высшей границе нормы и после введения АКТГ повышается больше, по сравнению с нормой. Это, однако, не исключает возможности наступления беременности. Интересно отметить, что у родственниц женщин с гирсутизмом значительно чаще встречается олигоменорея и гирсутизм, чем у лиц контрольной группы.

5. Вирилизм при опухоли надпочечника. Первичная опухоль надпочечника возникает редко (А. К. Горчаков, 1953). Согласно классификации гиперкортицизма по О. В. Николаеву и Е. И. Тараканову, различают следующие опухоли надпочечника: кортикостеромы, андростеромы и кортико-андростеромы. Кортикостерома продуцирует избыточное количество всех стероидов, главным образом глюкокортикоидов: в связи с этим развивается такой же тотальный гиперкортицизм, как при синдроме Иценко—Кушинга. Вирилизм, обусловленный кортикостеромой, выражается в основном в гирсутизме и может сочетаться с ненормальным ожирением туловища (по типу Кушинга), повышением артериального давления, остеопорозом, появлением полос растяжения и акне. Иногда у больной развивается стероидный диабет, лицо становится лунообразным, багрово-красного цвета. В то же время гиперфункция коры надпочечника не всегда приводит к вирилизации. В зависимости от характера поражения коры надпочечника и количества продуцируемых отдельных стероидов могут развиваться различные клинические картины заболевания с преобладанием или нарушением обменных процессов, или вирилизма.

Вирилизм, обусловленный развитием андростеромы, выражен резко и характеризуется всеми признаками адреногенитального синдрома. Андростерома в отличие от кортикостеромы вызывает частичный гиперкортицизм и развитие вирилизации без обменных нарушений. Выраженность вирильного синдрома зависит от степени нарушения функции коры надпочечника. Наряду с вирилизацией могут появляться слабость, головные боли, гипотония и другие признаки аддисонизма, что указывает на дисфункцию коры надпочечника, ослабление глюкокортикоидной функции и повышение андрогенной функции коры надпочечников.

6. Вирилизм при болезни Иценко—Кушинга. Заболевание развивается вследствие вторичной стимуляции коры надпочечника АКТГ гипофиза при поражении межточно-гипофизарной области (Е. А. Васюкова, 1960). Избыточное выделение гипофизом АКТГ приводит к гиперфункции всех трех зон коры надпочечника — клубочковой, пучковой и сетчатой, что при отсутствии поражения эвзимных систем в надпочечнике вызывает усиленную секрецию не только андрогенов, но и минералокортикоидов и особенно глюкокортикоидов. Повышенная секреция глюкокортикоидов вызывает усиленное образование

углеводов из белка, в связи с чем появляется гипергликемия и глюкозурия. Обеднение белком соединительной ткани ведет к атрофии мышц, к появлению полос растяжения и ранимости кожи (В. А. Краков, 1963). Обеднение белком костей способствует развитию остеопороза. Усиленное выделение минералокортикоидов вызывает появление гипертонии и отеков уже в раннем периоде заболевания.

В результате анаболического действия на жировой обмен при болезни Иценко—Кушинга появляется ненормальное ожирение, выражающееся в чрезмерном отложении жира в области верхней части туловища, на животе и лице; лицо становится лунообразным, живот отвислым. При этом следует подчеркнуть, что ожирение не распространяется на конечности, поясничную и ягодичную области. Избыточная секреция в ретикулярной зоне коры надпочечника андрогенов вызывает аменорею, атрофию молочных желез и гирсутизм. Гирсутизм при болезни Иценко—Кушинга обычно выражен значительно меньше, чем при синдроме Кушинга (опухоль надпочечника), и характеризуется разрастанием в необычных местах неглубоких волос пушкovidного характера, а также облысением по мужскому типу.

В период полового созревания возможна вирилизация вследствие гиперандрогении диэнцефального генеза, протекающей по типу стертой формы болезни Иценко—Кушинга.

Для гиперандрогении диэнцефального генеза у девушек характерно наличие не только вирильных симптомов, но и вегетативно-обменных нарушений, частых инфекционных заболеваний в анамнезе, особенно вирусный и стафило-стрептококковых инфекций. Признаки вирильного синдрома появляются вскоре после этих заболеваний.

У девушек, заболевших до менархе, отмечается ускорение полового созревания. Менархе наступает раньше обычного (в среднем в возрасте 11 лет). Тем не менее регулярная менструальная функция отсутствует. У этих девушек наряду с редкими менструациями отмечаются и ювенильные кровотечения.

В отличие от больных постнатальной формой аденогенитального синдрома и с синдромом Штейна—Левенталя у девушек с гиперандрогенией диэнцефального генеза гирсутизм менее выражен. Чаще отмечаются длинные редкие волосы на подбородке, вокруг сосков и на животе. Нередко наблюдается ожирение, а также гипертрофия молочных желез. Как правило, имеются полосы растяжения кожи на молочных железах, животе и бедрах. Антропометрические исследования указывают на увеличение массы тела, окружности грудной клетки и размеров таза.

Кроме эндокринно-трофических расстройств, у больных с гиперандрогенией центрального генеза наблюдаются множественные вегетативно-сосудистые нарушения (акроцианоз кистей рук, мраморность кожи, нарушение терморегуляции, тахикардия, гипергидроз кистей и стоп). Характерны изменения электриче-

ской активности головного мозга: если у больных с постнатальной формой адреногенитального синдрома и с яичниковой гиперандрогенией не было заметных нарушений на электроэнцефалограмме, то при участии дизэнцефальной области на электроэнцефалограмме на фоне регулярного α -ритма отмечаются пароксизмальные разряды медленных колебаний. Реакция перестройки ритма при раздражении светом отсутствует. Эти патологические изменения активности головного мозга указывают на возбуждение его стволовых структур (Е. Е. Майорчик, 1964; Л. П. Латаш, 1968).

Довольно часто отмечается повышение уровня сахара крови, причем этот уровень остается длительно высоким после нагрузки сахаром. По данным Г. Д. Шефера (1967), такие сахарные кривые обычно наблюдаются у больных дизэнцефальным синдромом. При обследовании по тестам функциональной диагностики, как правило, выявляется ановуляция на фоне умеренной эстрогенной насыщенности. Наряду с некоторым увеличением экскреции андрогенов и их метаболитов наблюдается повышение экскреции 17-оксикортикостероидов. Повышение выделения 17-оксикортикостероидов, а также торпидные сахарные кривые с тенденцией к повышению сахара натощак должны расцениваться как проявление умеренного гиперкортицизма.

Таким образом, у больных с дизэнцефальным генезом гиперандрогении последняя сочетается с гиперкортицизмом. Наличие гиперфункции коры надпочечников и неврологической симптоматики свидетельствует о нарушении деятельности гипоталамуса, обуславливающей как регуляцию вегетативных функций, так и функцию коры надпочечников. Наблюдающаяся у больных ановуляция указывает на дисфункцию и тех гипоталамических центров, которые обуславливают регуляцию менструального цикла.

При постнатальной форме адреногенитального синдрома у девушек гиперандрогению надпочечникового генеза следует дифференцировать с гиперандрогенией дизэнцефального генеза.

Д и а г н о з. Клинические симптомы гиперплазии коры надпочечников и опухоли надпочечников имеют много общего, в связи с чем иногда возникают значительные трудности при дифференциальном диагнозе (Н. Т. Старкова, 1961, 1963, 1964). Диагноз можно уточнить, применяя ретропневмоперитонеум, однако следует учитывать, что иногда опухоли очень маленького размера рентгенологически могут не определяться (О. В. Николаев, Е. И. Тараканов, 1963). Поэтому следует придавать большое значение клиническим данным и данным функционального и гормонального обследования. Диагноз врожденной гиперплазии надпочечника ставят тогда, когда обнаружена гипертрофия клитора в сочетании с уродством наружных половых органов (Е. Л. Беликова, 1967). Иногда урогенитальный синус отсутствует и строение вульвы нормально. Однако это не исключает женского псевдогермафродитизма и свидетельствует лишь о том, что избыточное

выделение андрогенов корой надпочечников началось после 20-й недели внутриутробного развития плода (Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961).

Истинный гермафродитизм — крайне редкий эмбриологический дефект, который не имеет ничего общего с врожденной гиперплазией надпочечника. Диагноз врожденного адреногенитального синдрома основывается на данных о прогрессировании вирилизации после рождения, повышенной экскреции метаболитов 17- α -гидроксипрогестерона, 17-кетостероидов и pregnантриола мочи. При наблюдении 18 больных с гиперплазией надпочечника Evans и Riley (Evans, Riley, 1953) обнаружили повышение 17-кетостероидов мочи до 60,5 мг/сут и повышение выделения эстрогенов; однако всегда преобладал андрогенный эффект. Не следует также забывать о сольтеряющей форме адреногенитального синдрома, при которой дети погибают в первые недели жизни при развитии пилороспазма или пневмонии. В работах последних лет (Soffer, Dorfman) придается большое значение нарушению соотношения между 11-дезокси-17-кетостероидами и 11-оксигенированными 17-кетостероидами в сторону увеличения первых; в результате этого у детей с врожденной гиперплазией надпочечника это соотношение достигает 2,3 (при норме 0,24). Диагноз врожденной формы адреногенитального синдрома ставят на основании преждевременного полового созревания девочки с признаками вирилизма.

Вторичные половые признаки обычно не развиваются. Диагноз подтверждает также рентгенография костей, при которой обнаруживаются точки окостенения, характерные для девочек более старшего возраста, чем обследуемая больная. При гормональном обследовании обнаруживают значительное повышение 17-кетостероидов мочи, главным образом β -фракции. Обнаружение абсолютного и относительного увеличения β -фракции, состоящей в основном из дегидроэпиандростерона, считается патогномичным для опухоли коры надпочечника; при этом дегидроэпиандростерон (ДЭА) может достигать 20—50% при норме 10—15% (И. Харват, 1957; М. Юлес, И. Холло 1963). При преждевременном половом созревании вследствие повреждения гипоталамуса рост девочки соответствует возрасту, хорошо развиты вторичные половые признаки, уровень гонадотропинов и 17-кетостероидов мочи повышен незначительно (по сравнению с возрастной нормой); при рентгенографии черепа у таких больных иногда определяется опухоль.

При конституциональном преждевременном половом созревании обнаружить какие-либо патологические изменения не удастся. Преждевременное половое созревание без признаков вирилизма может быть обусловлено также развитием гранулезоклеточной опухоли яичников.

При развитии постнатальной формы адреногенитального синдрома необходимо провести дифференциальный диагноз между

гиперандрогенией дизэнцефального генеза, гиперплазией и опухолью надпочечника. Клинические проявления гиперплазии коры надпочечника у женщин могут колебаться от легкого гирсутизма в области лица или симптомов дефеминизации до картины резкого вирилизма. Заболевание обычно начинается с роста волос в области верхней губы, подбородка, лобка, конечностей. Вскоре менструации становятся скудными и редкими, а затем наступает аменорея и появляются другие признаки маскулинизации. При опухоли надпочечника маскулинизация развивается быстро, причем иногда без предшествующей дефеминизации. Диагноз гиперплазии надпочечника у женщины при наличии признаков вирилизации ставится на основании данных гормонального исследования.

Для гиперплазии надпочечника характерны следующие гормональные показатели:

1. Количество 17-кетостероидов мочи, как правило, выше нормы (25—40 мг/сут).

2. Количество ДЭА в моче повышено (Н. Т. Старкова, 1964). ДЭА увеличивается не только при повышенных 17-кетостероидах мочи, но и при нормальном их содержании; в 29% случаев увеличивается отношение ДЭА к 17-кетостероидам (Jayle, Malassis, Pinald, 1959). Однако в большинстве случаев соотношение между α - и β -фракцией остается без изменений (5 : 1).

3. Повышается экскреция андростендиона и этиохоланолона, причем главным образом андростендиона. В литературе приводятся данные о повышении андростерона и этиохоланолона при гирсутизме в 3 раза, что составляет почти такое же количество, как у молодых мужчин.

4. Экскреция прегнантриола в моче увеличивается до 10—20 мг/сут (Morris, Scully, 1958) при норме 1—2 мг/сут.

5. Количество 17-оксикортикостероидов мочи снижено или остается в пределах нормы. В связи с этим повышается отношение 17-кетостероидов к 17-оксикортикостероидам (по сравнению с нормой).

6. Повышается отношение 11-деоксигенированных 17-кетостероидов (андрогенные метаболиты) к 11-оксигенированным 17-кетостероидам (адреналовые метаболиты) до 5,1 при норме 3,3 (Brooksbank, 1961).

Для диагноза гиперплазии надпочечника применяются следующие пробы.

1. Проба с АКТГ (25 ЕД внутримышечно) вызывает повышение 17-кетостероидов и ДЭА, причем ДЭА повышается больше, чем в норме (Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961), 17-оксикортикостероиды повышаются незначительно, а эозинофилы снижаются на 50% и более.

2. Проба с кортизоном (50 мг внутримышечно в течение 5—10 дней) вызывает снижение уровня 17-кетостероидов мочи и особенно ДЭА. При проведении пробы с дексаметазоном у больных

с гиперплазией надпочечника количество 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов мочи снижается на 50%. Количество эстрогенов может быть нормальным или сниженным, но даже при нормальном количестве 17-кетостероидов мочи отношение андрогенов к эстрогенам увеличивается за счет снижения уровня эстрогенов (Audit, 1952). При опухоли надпочечника количество 17-кетостероидов мочи может быть очень высоким, иногда достигая 200—228 мг/сут, значительно повышается и количество ДЭА (И. Хорват, И. Юлес, И. Холл 1963). Проба с АКТГ и кортизоном не вызывает изменений уровня 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов мочи, так как опухоль продуцирует стероиды независимо от стимуляции АКТГ (А. З. Мамедов, 1963; Keller, Hauser, 1959). Высокий уровень 17-кетостероидов мочи наблюдается обычно при злокачественной опухоли надпочечника. Диагноз опухоли можно подтвердить с помощью рентгенографии в условиях ретропневмоперитонеума.

Определенные трудности могут возникать при дифференциальном диагнозе между болезнью Иценко—Кушинга и синдромом Иценко—Кушинга, появляющемся при развитии кортикостеромы надпочечника. При гормональном обследовании в обоих случаях обнаруживают значительное увеличение суммарных 17-оксикортикостероидов в моче (до 20—25 мг/сут), в то время как 17-кетостероиды мочи остаются в пределах нормы или незначительно повышаются. После введения кортизона при болезни Иценко—Кушинга 17-кетостероиды мочи снижаются, а при злокачественной опухоли надпочечника такого снижения не происходит. Однако иногда 17-кетостероиды мочи при болезни Иценко—Кушинга повышаются до 68,8 мг/сут (Е. А. Васюкова, 1960); некоторые авторы объясняют это ускоренным переходом глюкокортикоидов в 17-кетостероиды, в результате чего 17-оксикортикостероиды мочи могут снижаться. Сочетание рано появляющейся гипертонии с высоким систолическим и диастолическим давлением, холестеринемией, повышением сахара в крови, глюкозурией и нарушением электролитного обмена также характерно для болезни Иценко—Кушинга.

В то же время большинство авторов считает, что при болезни Иценко—Кушинга чаще встречается остеопороз и меньше выражена маскулинизация, чем при синдроме Кушинга. Кроме того, рентгенография черепа при болезни Иценко—Кушинга позволяет обнаружить изменения турецкого седла. Рентгенография в условиях ретропневмоперитонеума дает возможность обнаруживать не только опухоль надпочечника, но и гиперплазию коры надпочечников (Л. А. Перепуст, Б. М. Иоффе, А. П. Калинин, 1963). Диагноз гиперплазии надпочечников ставится на основании того, что интенсивность тени нормальных надпочечников всегда меньше, чем тень верхнего полюса почки; усиление интенсивности тени надпочечников происходит только при их гиперплазии.

Таким образом, указанные выше клинические и гормональные данные позволяют дифференцировать болезнь и синдром Иценко—

Кушинга на ранней стадии их развития. При дальнейшем развитии заболевания тень надпочечников становится неоможенной, с неровными и нечеткими контурами вследствие скопления большого количества жира в надпочечнике и в околонадпочечниковой клетчатке (Л. А. Перепуст, Б. М. Иоффе, А. П. Калинин, 1963). Эти рентгенологические данные позволяют клиницисту поставить диагноз гиперкортицизма даже при наличии лишь одного болезненного симптома и незначительной выраженности симптомов. В последнее время появились сообщения о том, что гиперфункция коры надпочечника может проявляться только гипертонией, остеопорозом или нарушением углеводного обмена.

Итак, применение современных методов диагностики дает возможность клиницисту своевременно выявлять различные виды патологии надпочечников. При этом следует особенно осторожно ставить диагноз конституционального гирсутизма, так как нередко за этим диагнозом врачи просматривают ранние симптомы вирильного синдрома, который иногда может проявляться только в гирсутизме. Хотя конституциональный гирсутизм может встречаться у совершенно здоровых женщин без каких-либо отклонений в выделении мочевых стероидов, тем не менее для уточнения диагноза в сомнительных случаях следует производить гормональное обследование больной.

Л е ч е н и е. Отдельные формы вирильного синдрома требуют различных методов лечения в зависимости от возраста больной и характера функциональных и анатомических нарушений надпочечника (И. А. Мануилова, 1968). Прежде всего необходимо исключить опухоль надпочечников, лечение которой может быть только оперативным. После удаления опухоли проявления вирильного синдрома исчезают, однако грубый голос и увеличение клитора стойко сохраняются.

Лечение врожденной гиперплазии надпочечника следует начинать как можно раньше, пока еще не произошла маскулинизация организма девочки и не остановился рост костей. Чем раньше начата терапия, тем она эффективнее. Лечение заключается в применении кортизона или преднизолона, в результате чего снижается выделение АКТГ гипофизом; это ведет к уменьшению секреции андрогенов корой надпочечников, повышению выделению ФСГ гипофизом и нормализации функции яичников.

Имеются сообщения, что если лечение начато в возрасте до 2 лет, то девочка развивается в дальнейшем нормально. Если лечение начато в возрасте до 8 лет, то предотвращается преждевременное окостенение эпифизарных хрящей и продолжается дальнейший рост ребенка; вирилизация девочки также уменьшается. При лечении детей старше 8—10 лет происходит не только уменьшение вирильных черт, но появляется рост молочных желез и матки, а функция яичников нормализуется и появляются менструации. Эффект лечения в значительной степени зависит от «костного возраста» больной. Если лечение начинается «при костном

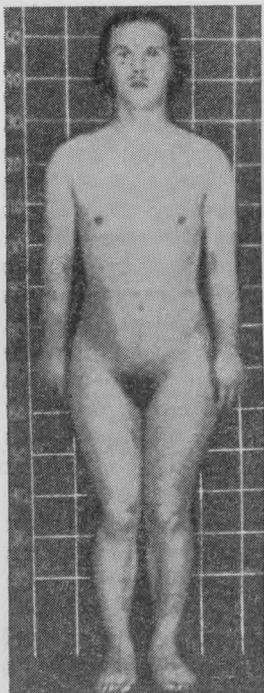


Рис. 89. Общий вид больной 16 лет с врожденной гиперплазией надпочечников (молочные железы не развиты, короткие ноги и руки, гирсутизм).

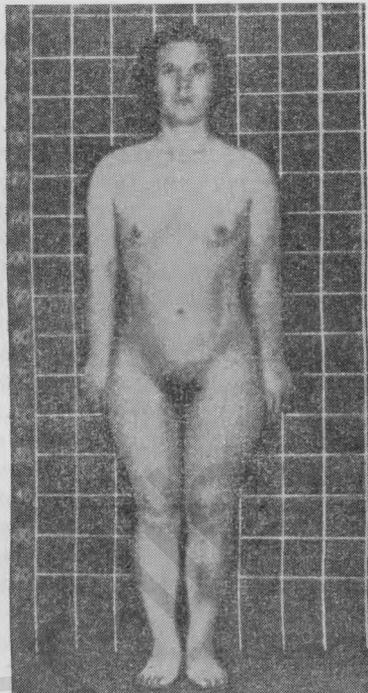


Рис. 90. Та же больная через 3 мес после лечения кортизоном.

возрасте» не позже 11—12 лет, то в дальнейшем рост девочки продолжается и наступает нормальное половое развитие. Если же лечение ребенка начинается старше 13—14 лет, то независимо от истинного возраста девочки быстро наступает половое развитие, но рост больной не увеличивается (рис. 89 и 90) (Л. Г. Тумилович, 1972).

Аномалии наружных половых органов устраняются с помощью пластической операции, которая состоит в резекции или экстирпации клитора. Кроме того, иногда приходится производить рассечение уrogenитального синуса и формировать нормальный вход во влагалище. Пластические операции лучше производить в возрасте до 5 лет, чтобы не травмировать психику ребенка; в течение 1—1½ лет до операции целесообразно проводить лечение глюкокортикоидами.

Таким образом, рано начатое лечение кортизоном может корригировать постнатальное развитие ребенка и способствовать его нормальному физическому развитию. В прежние годы, когда

не было кортизона, у некоторых женщин была настолько выражена маскулинизация, что они предпочитали жить как мужчины. Лечение кортикоидами должно продолжаться длительное время (в течение 1—3 лет) или всю жизнь в зависимости от клинической картины. Прекращение лечения, как правило, ведет к возобновлению симптомов заболевания.

В возрасте до 2 лет рекомендуется вводить кортизон внутримышечно по 25 мг ежедневно до снижения 17-кетостероидов мочи до уровня 0,5—1,5 мг/сут, после чего дозу кортизона снижают. В возрасте от 2 до 6 лет кортизон вводят по 50 мг ежедневно до снижения 17-кетостероидов мочи до 2—4 мг/сут, после чего назначают поддерживающую терапию кортикоидами. В возрасте старше 6 лет лечение кортизоном следует начинать со 100 мг в день до снижения 17-кетостероидов мочи до 4—6 мг/сут. В возрасте старше 14—15 лет, так же как и у взрослых женщин, лечение кортизоном начинают со 100 мг в день до снижения 17-кетостероидов мочи до уровня 8 мг/сут. Поддерживающую дозу подбирают таким образом, чтобы уровень 17-кетостероидов мочи был на нижней границе нормы. Можно назначать кортизон *per os*, и тогда его дают равными дозами несколько раз в день. Следует отметить, что лечение кортизоном оказывается эффективным и при сольтеряющей форме гиперплазии надпочечника, однако при синдроме потери соли часто приходится добавлять к пище 4—6 г хлорида натрия в день, а в более тяжелых случаях назначать ежедневно 1—3 мг ДОК. Назначая преднизон или преднизолон, нужно учитывать, что доза их должна быть в 5 раз меньше, чем доза кортизона, т. е. 5 мг преднизолона соответствуют 25 мг кортизона; таким образом, поддерживающая доза преднизолона составляет 5—10 мг/сут.

При длительном лечении кортикоидами функция надпочечника угнетается и сопротивляемость организма снижается, поэтому перед операцией или при появлении инфекции необходимо дозу преднизолона удвоить или заменить кортизоном или гидрокортизоном (Sas, 1962). Лечение кортикоидами гиперплазии коры надпочечника оказывается довольно эффективным. Особенно хороший эффект отмечен в случаях применения пролонгированных форм преднизолона (преднизолонтриметилацетат или метилпреднизолонацетат внутримышечно один раз в 2—3 нед по 50—100 мг). Эти препараты вызывают выраженное снижение 17-кетостероидов мочи (Dingman, Staub, 1962). В то же время при резко выраженном вирилизме иногда психологически невозможно изменить пол на истинный женский; у таких больных лечение кортикоидами проводится лишь для сохранения нормального темпа роста, а иногда даже возникает необходимость удаления матки и яичников с целью предотвратить наступление менструаций и феминизации (Wesolowski, Teter, Kurnik, Janczewski, 1963).

Девушкам с постнатальной формой адреногенитального синдрома рекомендуется проводить заместительную терапию глюко-

кортикоидами (преднизолон, преднизон, дексаметазон). Обычно назначают преднизолон по 5 мг 1—2 раза в день или дексаметазон по 0,5—1 мг в день. Лечение желательно начинать с больших доз (преднизолон по 15—20 мг или дексаметазон по 2 мг в день) в течение 5—7 дней, затем постепенно уменьшать количество препарата до постоянной поддерживающей дозы. Такая терапия проводится под контролем экскреции 17-кетостероидов в течение пубертатного периода. При снижении суточной экскреции 17-кетостероидов до 5 мг/сут и менее следует постепенно уменьшить дозу вводимых глюкокортикоидов. В последние годы зарубежные ученые к глюкокортикоидной терапии добавляют антиандрогенные препараты (дипротерон), способствующие уменьшению симптомов вирилизации.

Особого внимания заслуживает лечение постпубертатной формы аденогенитального синдрома, которая проявляется незначительным гирсутизмом. Такие больные подвергаются лечению кортизоном (по 25—50 мг) или преднизолоном (по 5—10 мг ежедневно) иногда в течение 4—6 мес до снижения 17-кетостероидов до нижней границы нормы, а затем получают поддерживающие дозы преднизолона.

Н. Т. Старкова рекомендует вводить кортизон по 50—100 мг в течение 5—7 дней, а затем по 25 мг 2 раза в неделю. Продолжительность курса лечения 1—2 мес.

В результате терапии кортикоидами менструальный цикл становится овуляторным, двухфазным, повышается КПИ во влагалищных мазках и уровень эстрогенов в моче, базальная температура становится двухфазной и нередко не только нормализуется менструальный цикл, но и наступает беременность, заканчивающаяся нормальными родами. Если у больной с аденогенитальным синдромом во время терапии кортизоном наступает беременность, то следует продолжить лечение в тех же дозах в течение первых 6 мес беременности, в дальнейшем доза кортизона может быть снижена (И. В. Голубева, 1968, и др.). Установлено, что при лечении кортизоном экскреция эстрогенов и прегнадиола во время беременности остается в пределах нормы (Sas, 1962).

В отличие от экспериментальных данных частота уродств плода при лечении кортизоном не повышается. Это объясняется тем, что в клинической практике применяются значительно меньшие дозы кортизона, чем в эксперименте (Sas, 1962).

В последние годы легкие формы аденогенитального синдрома стали лечить синтетическими прогестинами (Д. Герл, 1971; Gitsch 1970), так как они подавляют секрецию АКТГ (Ansari, Beck, 1969).

В литературе также имеются сообщения (Kaskarelis, 1958) относительно обратного развития гипертрихоза после длительной кортизонотерапии.

У некоторых больных терапию преднизолоном можно проводить прерывисто, только в первые 10—15 дней менструального



Рис. 91. Больная 19 лет с синдромом Иценко—Кушинга.
а — до лечения; б — через 3 года после субтотальной адреналэктомии.

цикла, а во вторую фазу этого цикла применять прогестерон по 5—10 мг в течение 6 дней. Иногда достаточно назначить кортизон 2—3 раза или даже один раз в неделю, чтобы поддерживать уровень 17-кетостероидов в пределах нижней границы нормы. При лечении кортизоном нужно назначать одновременно препараты калия; прекращать кортизонотерапию следует постепенно, снижая дозы кортизона в течение недели.

Лечение синдрома Иценко—Кушинга заключается в субтотальной или тотальной адреналэктомии (Peterson, Norwith, 1972) с проведением последующей заместительной терапии кортикоидами (рис. 91). Ряд авторов (Е. А. Васюкова, 1958; Н. Т. Старкова 1961) считают целесообразной при болезни Иценко—Кушинга рентгенотерапию (1500—2400 Р) на межучточно-гипофизарную область. Однако лечение болезни Иценко—Кушинга нередко бывает недостаточно эффективным, и спустя несколько лет после начала заболевания больные погибают при нарастающих явлениях сердечно-сосудистой декомпенсации.

Вирильный синдром яичникового генеза

Вирильный синдром может быть обусловлен развитием склерокистозных яичников или маскулинизирующей опухоли яичника [аренобластома, опухоль из лейдиговых (гиллюсных) клеток, липидоклеточные опухоли].

Синдром склерокистозных яичников (Штейна—Левенталя)

Синдром склерокистозных яичников характеризуется аменореей различной продолжительности, гирсутизмом, ожирением, бесплодием и увеличенными склерокистозно измененными яичниками. Иногда наблюдаются длительные ациклические кровотечения после периодов аменореи различной продолжительности (Е. И. Кватер, М. Л. Крымская, 1961; Novak, Jones, 1961).

В литературе этот синдром принято называть синдромом Штейна—Левенталя, так как указанные авторы весьма детально описали в 1935 г. клинико-морфологические особенности склерокистозно измененных яичников у 7 больных, а также сообщили об успешном лечении таких больных двусторонней клиновидной резекцией яичников (Stein, Leventhal, 1935). Однако необходимо указать, что в отечественной литературе на 20 лет раньше (Я. К. Хачкурузов, 1915) было опубликовано сообщение с описанием двустороннего увеличения в 2—3 раза яичников у 5 молодых женщин с расстройством менструального цикла (аменорея в течение 2—3 мес). Во время операции в связи с подозрением на внематочную беременность были установлены характерные особенности склерокистозных яичников, включая утолщение белочной оболочки яичника, склерозирование ткани яичника и отсутствие желтых тел. Я. К. Хачкурузов рекомендовал резекцию или удаление яичников при такой патологии.

С. К. Лесной (1928) сообщил об успешном лечении больных аменореей и олигоменореей клиновидной резекцией яичников и подробно описал морфологические изменения, характерные для склерокистозно измененных яичников. Ограниченное число наблюдений не дало возможности отечественным авторам подробно описать клиническую картину при склерокистозных яичниках.

В настоящее время представление о синдроме склерокистозных яичников настолько расширилось, что ряд авторов включает в этот синдром и другие заболевания яичников, а также заболевания коры надпочечника, гипофизарно-диэнцефальной системы. Синдром склерокистозных яичников, который нередко рассматривают как проявление полигландулярной недостаточности, встречается у 1,45—2,8% всех гинекологических больных (Levi, 1962).

В литературе имеется также указание, что склерокистозные яичники встречаются в 10 раз чаще, чем маскулинизирующие опухоли яичника (Scully, 1963).

Морфологические особенности. Макроскопически яичники увеличены в 2—3—4 раза и сохраняют нормальную форму. Размер склерокистозных яичников, как правило, бывает $6 \times 5 \times 3$ см, а размер нормальных яичников равен $3,0 \times 2 \times 1,2$ см (Тонков, 1962). Яичники белесовато-серого цвета с перламутровым оттенком, поверхность их гладкая, иногда неровная след-

ствии выпячивания мелких фолликулярных кист (диаметр 0,3—0,7 см). При разрезе яичник плотной консистенции, с кисточками различной величины.

При микроскопическом исследовании обнаруживают гиалиноз и утолщение, иногда в 8—10 раз белочной оболочки как результат избытка тестостерона и гибель фолликулярного аппарата в результате дистрофических изменений; атретические фолликулы превращаются в мелкие кисточки различного размера, лишенные выстилающего эпителия. Количество примордиальных фолликулов уменьшается, а кистозно-атретических увеличивается (Б. И. Железнов, 1955). Зрелые фолликулы и желтые тела, как правило, отсутствуют.

Количество фиброзных тел увеличено. Происходит гиперплазия клеток tunica interna (Gamzell, Tillinger, Westman, 1959; Jones, 1962; Toth, 1970). Характерная особенность склерокистозных яичников — мощное развитие соединительной ткани как в корковом, так и в мозговом слоях (склероз яичников), а также склероз стенок сосудов. В то же время в работах последних лет (Gyves, 1970) показано, что интенсивность склероза может быть различной при одинаковой клинической картине заболевания. Чрезмерное разрастание фиброзной соединительной ткани при склерокистозных яичниках ведет к утолщению коркового и мозгового слоев яичников, что наряду с увеличением кистозно атретизирующихся фолликулов обуславливает их увеличение (рис. 92 и 93).

Если морфологические изменения в яичнике ограничиваются только мелкокистозным их перерождением — *degeneratio microcystica ovarii*, то это обуславливает гиперэстрогенизм и часто наблюдается при миомах матки и ановуляторных кровотечениях. Отождествление мелкокистозных яичников со склерокистозными при синдроме Штейна—Левенталя (П. Г. Шушания, 1963) является ошибочным и вносит путаницу в понятие синдрома Штейна—Левенталя, или синдрома склерокистозных яичников.

В литературе термины «склерокистозные яичники» и «синдром Штейна—Левенталя» считаются равнозначными.

Более сложно разграничение понятий склерокистозные яичники и гипертекоз, так как эти патологические состояния имеют много общих черт в клиническом и морфологическом отношении. Единственным и дифференциальным морфологическим признаком гипертекоза является обнаружение дополнительных очагов лютеинизации в строме (Scully, 1963). Отсутствие увеличения яичников при гипертекозе и часто сочетающаяся гиперплазия коры надпочечника с гипертекозом (Benedict, Cohon, Core, Scully, 1962) заставляют многих авторов считать гипертекоз самостоятельной формой заболевания.

П а т о г е н е з склерокистозных яичников до сих пор остается неясным. Существующие многочисленные теории их возникновения в конечном счете сводятся к тому, что в основе их развития лежат гормональные нарушения. Однако одни авторы объясняют



Рис. 92. Поликистозные яичники (вид во время операции).

Рис. 93. Поликистозный яичник (микрофото).



развитие склерокистозных яичников нарушением функции гипофиза, другие — нарушением функции коры надпочечника, а третьи — патологией яичников.

Теория гипофизарного генеза склерокистозных яичников. В литературе имеется много сообщений относительно гиперсекреции гонадотропинов при склерокистозных яичниках; одни авторы считают, что склерокистозные яичники развиваются в результате избыточного выделения ФСГ гипофиза, а другие объясняют возникновение этого заболевания избыточным выделением ЛГ гипофиза.

П. Г. Шушания (1963), Mahesh и Greenblatt (1961) считают, что избыток ФСГ гипофиза вызывает склерокистозное перерождение яичников.

Теория избыточного выделения ФСГ гипофизом как причины развития склерокистозных яичников основывается на том, что в эксперименте введение ФСГ гипофиза ведет к резкому (в 5 раз) увеличению яичников и повышению секреции ДЭА, андростерона и этиохоланолона яичником (Mahesh, Greenblatt, 1964). При аутопсии 12 женщин с синдромом склерокистозных яичников, погибших от случайных причин, у 7 из 12 было обнаружено увеличение базофильных клеток в передней доле гипофиза, секретирующих ФСГ и АКТГ (Sommers, Wadman, 1956). Наряду с этим ряд авторов (Gemzell, 1962) установили, что после введения ФСГ гипофиза больным со склерокистозными яичниками появляется овуляция; у 2 больных наступила беременность, закончившаяся родами (двойня).

Вместе с тем Morris и Scully (1958) приводят данные о том, что в эксперименте на обезьянах с введением ФСГ гипофиза не удалось вызвать типичных склерокистозных яичников с утолщением белочной оболочки яичника и склерозированием стромы яичника.

Гормональные исследования не обнаруживают повышения уровня гонадотропинов в моче при склерокистозных яичниках. Поэтому мы согласны с Leventhal (1958), что роль ФСГ гипофиза в формировании склерокистозных яичников еще не доказана.

Теория избыточного выделения ЛГ гипофизом как причины развития склерокистозных яичников основывается на том, что ряд авторов (Fisher, Riley, 1952; Trautner, Bernard, 1962) у 50% больных со склерокистозными яичниками обнаружили повышение выделения ЛГ, а также в большинстве случаев лютеинизацию клеток theca interna. Ingersoll, McArthur (1959) обследовали 6 больных со склерокистозными яичниками и выявили у них значительные колебания ЛГ гипофиза: каждый 4-й день содержание ЛГ достигало высокого уровня с последующим падением. У 13 женщин с нормальным менструальным циклом уровень ЛГ повышался только перед овуляцией и в лютеиновую фазу менструального цикла.

Stërba и Starma (1963) показали, что как при центральном, так и при периферическом происхождении склерокистозных яичников происходит избыточное выделение ЛГ гипофизом. Эти авторы считают, что при центральном происхождении склерокистозных яичников выделяется избыточное количество ЛГ гипофизом вследствие нарушения гипоталамо-гипофизарных отношений, при периферическом происхождении склерокистозных яичников повышение ЛГ происходит за счет нарушения биосинтеза прогестерона из прегненолона, обусловленного недостатком энзима 3 β -олдегидрогеназы. Недостаточное количество прогестерона в яичнике поддерживает длительное и повышенное выделение ЛГ гипофизом. Stërba и Starma успешно лечили больных с синдромом склерокистозных яичников большими дозами прогестерона; в процессе лечения снижается уровень ЛГ и уменьшается выработка андрогенов яичником.

Leventhal, Soffer, Dorfman, Gabrilove (1961) также считают, что избыточное выделение ЛГ гипофизом ведет к развитию склерокистозных яичников. Однако у ряда больных не было выявлено постоянного повышения ЛГ [Е. А. Богданова (1967); Evans, Riley (1960)]. Значительные колебания в выделении ЛГ в течение менструального цикла (резкое падение каждый 3—4-й день) обнаружили Ingersoll и McArthur (1965). Эти данные свидетельствуют о том, что при синдроме Штейна—Левенталья нарушается выделение ЛГ гипофизом, оно периодически то повышается, то снижается.

Теория надпочечникового генеза склерокистозных яичников. Надпочечник и яичник тесно связаны между собой не только генетически, но и функционально, так как одни и те же базофильные клетки передней доли гипофиза вырабатывают гонадотропины и АКТГ. Гирсутизм и другие признаки вирилизма при склерокистозных яичниках бесспорно обуславливаются избыточным выделением андрогенов.

До последнего времени считали, что надпочечники являются единственным источником андрогенов, и, естественно, возникло предположение, что гиперфункция коры надпочечника является причиной развития склерокистозных яичников. Этой теории придерживаются многие авторы (Н. Т. Старкова, 1961; М. С. Цирульников, 1962; Kaskarelis, 1960; Israel, 1963).

В подтверждение этой теории приводятся следующие данные:

- 1) идентичность клинических симптомокомплексов, возникающих при гиперплазии коры надпочечников и при склерокистозных яичниках;
- 2) повышенное выделение ДЭА и прегнантриола у больных с синдромом Штейна—Левенталья;
- 3) одновременное развитие доброкачественной опухоли коры надпочечника и склерокистозных яичников;
- 4) благоприятные результаты лечения кортикоидами некоторых больных со склерокистозными яичниками.

Вместе с тем при гистологическом исследовании яичников у больных с гиперплазией коры надпочечников обычно обнаруживают гипертекоз и значительно реже — склерокистозно измененные яичники; при этом они нормального размера или даже меньше нормы (Shippel, 1955; Benedict e. a., 1962).

Характерной же особенностью типичных склерокистозных яичников Stein и Leventhal считают их увеличение. По данным Leventhal с соавторами (1963), при гипертекозе в отличие от синдрома Штейна—Левенталья в строме яичника много функционирующих лютеинизированных текальных клеток; это вызывает более выраженные признаки маскулинизации, чем при синдроме Штейна—Левенталья.

Leventhal и Scommenga (1963) подчеркивают, что надпочечник при синдроме Штейна—Левенталья гистологически нормален. Против теории о надпочечниковом генезе склерокистозных яичников свидетельствуют также клинические наблюдения, а имен-

но благоприятные результаты операции клиновидной резекции яичников (уменьшение гирсутизма и снижение 17-кетостероидов мочи).

Вместе с тем необходимо принять во внимание, что у ряда больных со склерокистозными яичниками может вторично возникнуть гиперплазия коры надпочечников. Согласно литературным данным, андростендион и ДЭА, вырабатываемые в избыточном количестве в склерокистозных яичниках, могут быть активными ингибиторами надпочечникового энзима 11- β -гидроксилазы; в результате этого возможно нарушение синтеза гидрокортизона в надпочечнике и возникновение вторичной гиперплазии коры надпочечников (Leventhal, Scommenga, 1963).

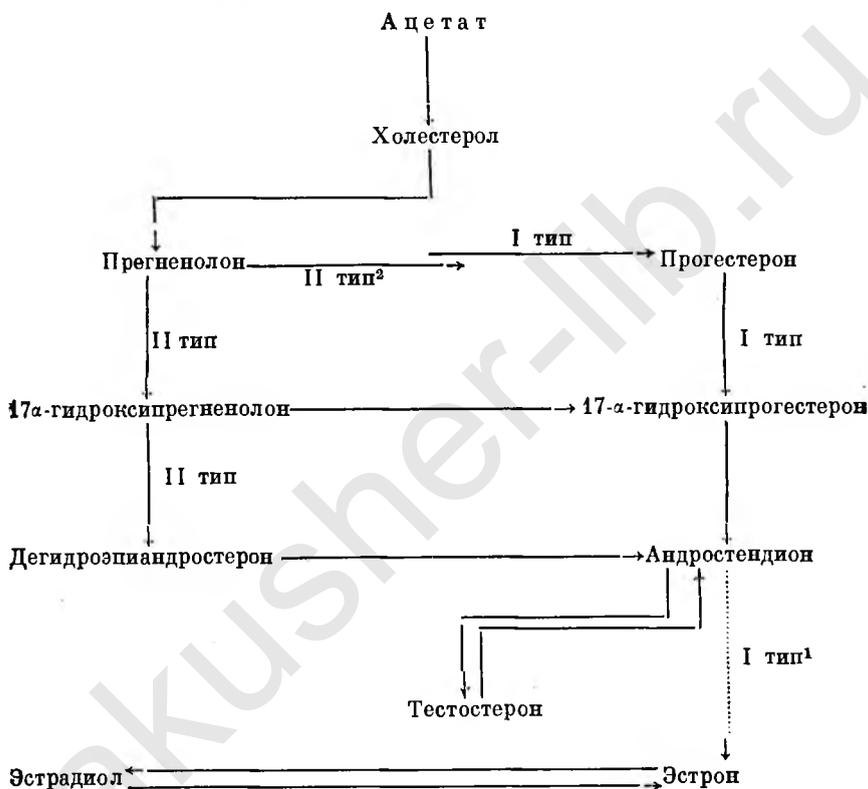
Теория о морфологических и функциональных нарушениях яичников в генезе склерокистозных яичников. В течение длительного времени считали, что чрезмерное утолщение белочной оболочки яичников механически препятствует наступлению овуляции и ведет к кистозному перерождению последних. Утолщение белочной оболочки яичника объясняли воспалительными процессами, склерозированием сосудов яичника, интоксикацией и нарушением кровоснабжения яичников при неправильных положениях матки (например, retroflexio uteri).

В пользу теории о значении механического препятствия при развитии склерокистозных яичников приводили данные о благоприятных результатах операции клиновидной резекции яичников. Evans и Riley (1960) рассматривают ановуляторные циклы различного генеза как «прелюдию» склерокистоза яичников. Авторы считают, что постепенное снижение уровня эстрогенов при склерокистозных яичниках не может вызвать экскреции ЛГ гипофизом в количестве, достаточном для наступления овуляции. Это создает порочный круг в системе яичник—гипофиз. Другие авторы считают что кумулятивное действие ЛГ вызывает гипертрофию и лютеинизацию theca interna, что и создает препятствие для овуляции.

Рядом авторов получены интересные данные о биосинтезе гормонов в яичнике, которые позволяют рассматривать патогенез склерокистозных яичников с новых позиций (Mahesh, Greenblatt, Roy, 1962; Aydar, Roy, 1962; Leventhal, Scommenga, 1963). Так установлено, что существует два типа нарушения биосинтеза стероидов в склерокистозных яичниках. При первом типе биосинтеза в яичнике образуется большое количество Δ^4 -андростендиона и 17- α -гидроксипрогестерона; при втором типе в склерокистозных яичниках образуется много ДЭА. В зависимости от того, какой энзим повреждается, изменение метаболизма стероидов в яичнике происходит по первому или по второму типу. При первом типе нарушения биосинтеза стероидов в склерокистозных яичниках возникает нарушение ароматизации кольца А и последующее нарушение превращения Δ^4 -андростендиона в эстрогены; вследствие этого в избыточном количестве

накапливается андростендион и его предшественник 17- α -гидроксипрогестерон. При втором типе в склерокистозных яичниках возникает дефект энзима 3 β -олдегидрогеназы, в результате чего нарушается превращение прегненолона в прогестерон; биосинтез гормонов идет по другому пути и образуется большое количество ДЭА (Stérba, Starma, 1963). Схематически эти два пути биосинтеза стероидов в склерокистозных яичниках приведены на схеме.

СХЕМА БИОСИНТЕЗА СТЕРОИДОВ В СКЛЕРОКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКАХ



- 1) I тип — дефект ароматизации кольца А.
- 2) II тип — дефект 3- β -олдегидрогеназы.

Резюмируя приведенные данные, можно сказать, что в патогенезе склерокистозных яичников большая роль принадлежит нарушениям в системе гипофиз—надпочечники—яичники.

Клинические симптомы. Синдром Штейна—Левенталя встречается обычно в возрасте 20—30 лет и характеризуется появлением определенного клинического симптомокомплекса.

По данным Е. А. Богдановой (1973), яичниковая форма гиперандрогении (синдром Штейна—Левентала) бывает в возрасте 14—18 лет. У девушек эта форма характеризуется умеренным вирилизмом, менархе в среднем в возрасте 13 лет, но менструации с самого начала редкие, 1—3 раза в год. Гирсутизм появляется через год и позже после менархе; каких-либо изменений со стороны кожных покровов обычно не отмечается.

Клинические симптомы у взрослых женщин следующие.

1. Нарушение менструальной функции выражается в появлении ановуляторных циклов; менструальный цикл удлиняется и становится нерегулярным. Менструации появляются с интервалом в 3—5 мес и более. Затем наступает спаниоменорея (менструация один раз в год) или вторичная аменорея. У большинства больных нарушение менструальной функции идет по типу гипоменструального синдрома, и у подавляющего большинства больных возникает вторичная аменорея.

Аменорея при синдроме Штейна—Левентала объясняется блокирующим действием избыточного количества андрогенов, образующихся в поликистозных яичниках, на ФГГ гипофиза (Allen, Wolf, Lonis, 1959). Иногда при склерокистозных яичниках после аменореи различной продолжительности можно наблюдать ановуляторные длительные кровотечения, но это бывает крайне редко (Novak, Jones, 1961; Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961).

В то же время ряд авторов (П. Г. Шушания, 1963; Е. И. Кватер, М. Л. Крымская, 1964; Taw, Jones, 1963) необоснованно расширяют понятие о синдроме склерокистозных яичников, включая в этот синдром другие патологические состояния, вызывающие длительные ациклические маточные кровотечения. Подобное суждение неправильно, так как при гистологическом исследовании были обнаружены нетипичные склерокистозные яичники, а мелкокистозное их перерождение (П. Г. Шушания, 1963) или гипертекоз.

Leventhal (1958) считает, что ановуляторные кровотечения при незначительно увеличенных яичниках обычно возникают «вследствие фолликулярных кист и гиперплазии эндометрия», причем «любая реакция на широкую резекцию яичников у этих больных является случайной и дисфункция может повториться позднее» (Leventhal, 1958).

И действительно, авторы (Evans, Riley, 1960), включающие в синдром склерокистозных яичников симптом ациклических кровотечений при отсутствии типичного увеличения яичников, получили значительно меньший процент нормализации менструального цикла (Ferriman, Thonas, 1951) после операции резекции яичников.

2. Гирсутизм у взрослых женщин, согласно литературным данным (Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961; Stein, Leventhal, 1965), наблюдается у 50% больных с синдромом Штейна—Левентала. Возникает разрастание волос на верхней губе и подбородке (усы и борода), в области грудины и вокруг околососковых кружков, на



Рис. 94. Больная Е. с поликистозными яичниками (собственное наблюдение).

передней брюшной стенке, может появиться мужской тип оволосения в области лобка, а также усилиться рост волос на конечностях. Интенсивность гирсутизма различна — от незначительного, неясно выраженного оволосения на лице до универсального оволосения (рис. 94 и 95). Ряд авторов (Israel, 1963) считают появление роста волос вдоль грудины и вокруг околососковых кружков типичным для синдрома Штейна—Левенталья. Некоторые авторы отмечают, что при склерокистозных яичниках волосы на лице мягкие, в виде пушка. Гирсутизм

иногда сочетается с признаками дефеминизации организма, уменьшением молочных желез (Decourt, Jaule, Mauvais, Jarvis, 1962), матки; могут появляться и другие вирильные черты—гипертрофия клитора, понижение тембра голоса. В то же время следует подчеркнуть, что гирсутизм при синдроме Штейна—Левенталья выражен значительно меньше, чем при аденогенитальном синдроме, так как гирсутизм появляется вследствие значительного увеличения уровня тестостерона в крови.

3. Ожирение встречается у 40—50% больных. Так же, как ожирение, гирсутизм и аменорея не специфичны только для склерокистозных яичников.

4. Бесплодие — довольно частая жалоба, которая заставляет больную с синдромом Штейна—Левенталья обратиться к врачу. Бесплодие наблюдается примерно в 75% случаев и возникает вследствие того, что при склерокистозных яичниках, как правило, отсутствует овуляция (Н. И. Бескровная, 1972).

Антропометрическое исследование у девушек указывает на сочетание признаков инфантилизма и вирилизации. Размеры таза значительно уменьшены, длина ног и рук увеличена, так же как и окружность грудной клетки.

Кроме указанных симптомов, можно наблюдать позднее развитие молочных желез (Heber, 1957; Levi, 1962) или уменьшение их размера, уменьшение матки (Decourt, Jaule, Mauvais, Jarvis, 1962). Необходимо подчеркнуть, что перечисленные симптомы важны в диагностике синдрома Штейна—Левенталья, если одновременно обнаруживают плотные увеличенные яичники (Е. Н. Моисеева, 1967). Soffer, Dorfman, Gabrilove (1964) и ряд авторов (Trautnor, Barnard, 1962) считают, что склерокистозные яичники всегда увеличены. Мы согласны со Stein, Leventhal (1955) и др., что при типичном синдроме склерокистозных яичников они, как правило, увеличены. Однако надо учитывать, что и увели-

Рис. 95. Общий вид больной с поликистозными яичниками (собственное наблюдение).

ченные склерокистозные яичники могут (в 40—50% случаев) не пальпироваться. В этих случаях показана кульдоскопия, лапароскопия и рентгенография органов малого таза, при которой, однако, не всегда удается выяснить истинный размер яичников.

Диагноз и гормональные исследования. Диагноз склерокистозных яичников, или синдрома Штейна—Левентала, ставится при обнаружении плотных, умеренно увеличенных яичников в сочетании с указанными выше клиническими симптомами и обнаружением повышенного содержания андрогенов. При этом следует учитывать данные анамнеза, обычно указывающие на начало заболевания в ближайшие годы после наступления полового созревания. Заболевание чаще всего начинается с нарушения менструального цикла с постепенным переходом в аменорею. Одновременно нарастают явления гирсутизма, а иногда и ожирение. Характерная особенность синдрома Штейна—Левентала — медленное нарастание симптомов заболевания. У больных со склерокистозными яичниками часто наблюдаются ановуляторные циклы (монофазная базальная температура, стойкая третья реакция влажалищного мазка, отсутствие фазы секреции в эндометрии). Как правило, эндометрий находится в стадии пролиферации; наряду с этим иногда возникает гиперплазия эндометрия. Эти особенности эндометрия можно объяснить тем, что тека-клетки могут вырабатывать и андрогены, и эстрогены (Leventhal, 1958), переходом в печени андрогенов в эстрогены (Mahesh, Greenblatt, Aydar, Roy, 1962), наконец, кумулятивным действием эстрогенов, образующихся хотя и в небольшом количестве, но во многих фолликулах. Уровень эстрогенов при склерокистозных яичниках обычно снижен (Levi, 1962), но иногда остается в пределах нормы (Jeffcoate, 1962).

Содержание прегнандиола резко колеблется — то понижено (Kaskarelis, 1960; Jeffcoate, 1962), то повышено (по сравнению с нормой) (Levi, 1962). Содержание 17-кетостероидов в моче при синдроме Штейна—Левентала остается в пределах нормы или несколько повышено (Leventhal, 1958; Н. Т. Старкова, 1961; Jeffcoate, 1962; Mahesh, Greenblatt, Aydar, Roy, 1962; Decourt, Jaule,



Mauvais, Jervis, 1962). Обращает на себя внимание отсутствие параллелизма между выраженностью гирсутизма и повышением 17-кетостероидов мочи. Так, М. С. Цирульников (1962) наблюдал при синдроме Штейна—Левенталя выраженный гирсутизм и незначительное повышение 17-кетостероидов в моче. Это можно объяснить тем, что биологически малоактивные андрогены, вырабатывающиеся в яичнике, печени превращаются в наиболее активный андроген—тестостерон (Mahesh e. a., 1962), который выделяется в виде 17-кетостероидов мочи в незначительных количествах. Более типичным для синдрома Штейна—Левенталя является повышение андростендиона и этиохоланолона (Н. Т. Старкова, 1973; Mahesh, Greenblatt, 1961). При этом установлено, что особенно повышается этиохоланолон, в результате чего индекс отношения его к андростерону бывает больше единицы (Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961). Иногда определяют повышенные количества ДЭА и прегнантриола (Mahesh e. a., 1962). Однако большие количества ДЭА и прегнантриола могут быть и надпочечникового генеза. Поэтому для уточнения источника образования данных гормонов необходимо поставить пробы с АКТГ или кортизоном.

Проба с АКТГ (25—40 ЕД внутримышечно) при типичном синдроме Штейна—Левенталя не вызывает значительного повышения уровня 17-кетостероидов мочи, ДЭА и прегнантриола (Bompiani, Mattioli, 1958; Decourt, Jaule, Mauvais, Jarvis, 1962; Stërba, Starna, 1963). Наряду с этим некоторые авторы (Baron, Krzywinska, 1963) указывают, что у 50% больных с синдромом склерокистозных яичников содержание 17-кетостероидов в моче после введения АКТГ повышается и объясняют это повышенной реактивностью коры надпочечника.

Пробу с кортизоном следует проводить только при повышенном уровне 17-кетостероидов мочи. Установлено, что после пробы с кортизоном содержание 17-кетостероидов мочи, прегнантриола и ДЭА не изменяется и лишь иногда незначительно снижается уровень 17-кетостероидов мочи (Mahesh, Greenblatt, Aydar, Roy, 1962). Снижение содержания 17-кетостероидов мочи и прегнантового комплекса (прегнандиол, прегнантриол) после пробы с кортизоном или дексаметазоном указывает на надпочечниковый генез заболевания (В. Г. Орлова и др., 1968; Werder, 1971).

Уровень 17-кетостероидов мочи при склерокистозных яичниках после пробы с хориальным гонадотропином повышается (Stërba, Starna, 1963), в то время как уровень 17-кетостероидов мочи надпочечникового генеза не изменяется (Brooksbank, 1961). Это объясняется тем, что хориальный гонадотропин стимулирует хилюсные клетки яичника, вырабатывающие андрогены. Проведение этой пробы после предварительного угнетения функции надпочечника дексаметазоном, назначаемым по 1 мг 3 раза в день в течение 5 дней, вызывает значительное повышение андростендиона и этиохоланолона яичникового генеза (Decourt, Jaule, Mauvais, Jarvis, 1962).

Проба с ФСГ также позволяет выявить особенности биосинтеза гормонов при синдроме Штейна—Левенталя и обнаруживает повышение андрогенов яичникового генеза. После подавления функции надпочечника дексаметазоном она вызывает повышение дегидроэпиадростерона (ДЭА), андростендиона, этиохоланолона и 17-кетостероидов мочи (Mahesh, Greenblatt, Aydar, Roy, 1962).

Проба с прогестероном (введение 60 мг масляного раствора 17- α -гидроксипрогестерона-капроната) (Stërba, Starma, 1963) вызывает блокаду ЛГ гипофиза и ведет к снижению 17-кетостероидов мочи яичникового генеза.

Ряд авторов (Stërba, Starma, 1963) считают, что проба с прогестероном имеет большее значение для диагноза синдрома Штейна—Левенталя, чем проба с хориальным гонадотропином. В последние годы рекомендуется последовательно назначать дексаметазон, а затем синтетические прогестины. Последние вызывают более выраженное снижение 17-кетостероидов у больных со склерокистозными яичниками (Benjamin, 1970). Далеко не всегда при постановке диагноза синдрома Штейна—Левенталя приходится прибегать к столь сложным гормональным методам исследования. Иногда для подтверждения диагноза вполне достаточно произвести кульдоскопию или лапароскопию, чтобы обнаружить характерные макроскопические особенности склерокистозных яичников.

Кроме того, в диагностике склерокистозных яичников начали с успехом широко использовать метод рентгенопельвеографии или гинекографии. Эти методы дают возможность судить не только об истинных размерах яичников, но и о степени уменьшения размера матки.

Borghì, Dalla, Palma, Casina, Simone, Ginsti (1962), применяя гинекографию, установили, что склерокистозные яичники увеличиваются не только в поперечном размере, приобретая яйцевидную форму, но и в продольном размере, принимая форму «финика». Разница между размерами яичников, определяемыми рентгенологически и во время операции, всего лишь $\pm 10\%$. Указанные выше авторы рекомендуют сравнивать сагиттальный размер матки с длиной яичника. В норме этот индекс всегда больше единицы, а при склерокистозных яичниках меньше единицы, т. е. длина яичника больше толщины матки. Применение гинекографии с измерением яичников и определением индекса значительно облегчают своевременную правильную диагностику, особенно в тех случаях, когда яичники увеличены незначительно.

Метод гинекографии приобретает определенную диагностическую ценность еще и потому, что установлена определенная зависимость между степенью нарушения менструальной функции и увеличением размера яичников: чем больше размеры яичников, тем чаще встречается сплиоменорея (редкие менструации) и аменорея (Borghì, Dalla, Palma, Casina, Simone, Ginsti, 1961).

Резюмируя, можно сказать, что современные методы исследования дают возможность своевременно ставить диагноз синдрома

Штейна—Левенталя и вовремя рекомендовать рациональное лечение. При этом следует учитывать, что в патологический процесс может вторично вовлекаться кора надпочечника, в результате чего развивается картина адреногенитального синдрома. Это нередко затрудняет диагностику. У таких больных для уточнения диагноза следует производить рентгенографическое исследование в условиях ретропневмоперитонеума и кортизоновую пробу.

Л е ч е н и е. Хирургический метод лечения синдрома склерокистозных яичников возник эмпирично еще до подробного изучения клинического симптомокомплекса. Так, отечественные авторы (Я. К. Хачкурузов, 1915), а затем С. К. Лесной (1928) уже много лет назад сообщили о положительном эффекте операции клиновидной резекции обоих яичников при лечении некоторых больных аменореей и бесплодием. В дальнейшем Stein и Leventhal (1935) также предложили производить двустороннюю резекцию $1/2$ или $3/4$ ткани яичников.

В настоящее время метод двусторонней клиновидной резекции яичников полностью апробирован и признан наиболее эффективным при лечении больных с синдромом склерокистозных яичников (Е. И. Кватер, М. Л. Крымская, 1964; Muller, Legal, Walter, 1958; Kaskarelis, 1960; Hermann, 1971, и др.). Механизм действия подобного оперативного лечения полностью еще не изучен.

Одни авторы объясняют эффект операции удалением утолщенной капсулы яичника, препятствующей наступлению овуляции, другие (Allen, Woolf, Lonis, 1959; Barnes, 1972) удалением ткани яичника, вырабатывающей андрогены, третьи считают, что удаление патологически измененной ткани яичника ведет к нормализации гипофизарно-яичниковых и надпочечно-яичниковых взаимоотношений.

В то же время при начальных формах синдрома склерокистозных яичников с резко выраженной клинической картиной можно применить лечение прогестероном по 10 мг ежедневно во вторую фазу менструального цикла (по 6—8 дней в течение 4—6 мес). Šterba и Starma (1963) наблюдали нормализацию менструальной функции и наступление беременности у больных синдромом Штейна—Левенталя после лечения большими дозами прогестерона (60 мг 17- α -гидроксипрогестерона-капроната).

Эти авторы (Šterba, Starma, 1963) объясняют нормализацию менструальной функции снижением уровня ЛГ и повышением уровня эстрогенов вследствие стимуляции ФСГ гипофиза прогестероном. Šterba и Starma считают, что лечение прогестероном во вторую фазу менструального цикла, в течение нескольких месяцев позволяет избежать у ряда больных хирургического вмешательства.

Важно вместе с тем отметить, что, по данным ряда авторов, отсутствие эффекта от циклической гормональной терапии (прогестероном) при склерокистозных яичниках является одним из показаний к хирургическому вмешательству.

Мы считаем, что при неясно выраженных формах синдрома склерокистозных яичников целесообразно начать лечение стероидными гормонами или синтетическими прогестинами. Это лечение бывает эффективно при дисфункции яичников, обусловленной не склерокистозными яичниками, а мелкокистозным их перерождением. Что касается циклической гормонотерапии, то она, как правило, при склерокистозных яичниках неэффективна.

Ряд авторов (Н. Т. Старкова, 1961; М. С. Цирульников, 1962; Perloff, Channich, 1959; Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961) рекомендует лечение кортизоном больных со склерокистозными яичниками, если установлено значительное повышение 17-кетостероидов мочи и понижение их после пробы с кортизоном.

Лечение преднизолоном проводится в течение 3—6 мес; первый месяц назначают по 10 мг в день, затем по 5 мг ежедневно (под контролем уровня 17-кетостероидов мочи). В некоторых случаях (при умеренном его повышении) проводят прерывистое лечение преднизолоном в течение 10—15 дней в первой фазе менструального цикла по 5—10 мг преднизолона ежедневно.

При отсутствии эффекта от терапии кортикоидами показано хирургическое вмешательство. В настоящее время опубликован ряд сообщений о невысокой эффективности терапии склерокистозных яичников кортикоидами (Leventhal, 1958; Kaskarelis, 1960) и частом наступлении беременности после лечения кломифеном.

Прежде чем приступить к операции клиновидного иссечения яичников, необходимо произвести диагностическое выскабливание слизистой оболочки тела матки для того, чтобы удалить патологически измененную слизистую оболочку и исключить рак слизистой оболочки тела матки. По данным некоторых авторов, при склерокистозных яичниках рак тела матки, встречается у каждой четвертой—пятой больной в возрасте до 40 лет (Andrews, Andrews, 1960).

Прогноз после операции клиновидного иссечения яичников весьма благоприятный. Так, по данным ряда авторов (А. С. Слепых, 1970; Morris, Scully, 1958; Jeffcoate, 1962), менструальный цикл восстанавливается у 70—95% и беременность наступает у 60—90% женщин. Содержание 17-кетостероидов мочи снижается до нормы (Toth e. a., 1970).

Маскулинизирующие опухоли яичников

Вирильный синдром яичникового генеза также может быть обусловлен аренобластомой, опухолью гилксовых клеток или клеток лейдига и другими липоидоклеточными опухолями. Все эти опухоли способны вырабатывать в повышенном количестве один из наиболее активных андрогенов—тестостерон, вследствие чего появляются симптомы дефеминизации, а затем маскулинизации (Sandberg, Slaunwhite, Jacson, Frauley, 1962; Israel, 1963).

П а т о г е н е з. Происхождение гормональноактивных маскулинизирующих опухолей яичника остается неясным. Принято считать, что все маскулинизирующие опухоли яичника образуются из остатков мужской части гонады в яичнике (М. Ф. Глазунов, 1961). Все опухоли, происходящие из недифференцированной мезенхимы гонад и отражающие различные этапы развития мужской гонады Teilum предлагает называть андробластомой. Термином «андробластома» (от слова «andros» — мужчина) Teilum объединяет такие опухоли, как аренобластома, опухоли из глиусных клеток или Лейдига клеток, адреналоподобные опухоли и другие липоидноклеточные образования (Teilum, 1961).

Несмотря на частично изученный гистогенез маскулинизирующих опухолей яичника, остается неясным, почему такие эмбриональные зачатки приобретают функциональную активность и способность к пролиферации и почему иногда при одном и том же гистологическом строении опухоли можно наблюдать различные клинические симптомы.

Так, приводятся литературные данные (Warner, Friedman, Vomze, Masin, 1960) о том, что при одной и той же гистологической структуре опухоли половой железы можно наблюдать у женщины вирилизующий эффект, а у мужчины — феминизацию. Также известно, что такие маскулинизирующие опухоли, как аренобластома и опухоль глиусных клеток яичника, иногда вызывают гиперэстрогенизацию организма (Jeffcoate, 1964; Novak, Woodruff, Linthicum, 1963). Таким образом, на основании приведенных фактов можно предположить, что ведущая роль в патогенезе гормональноактивных опухолей яичника принадлежит гормональным факторам, возможно, нарушению выделения тропных гормонов гипофизом (ЛГ, ФСГ, АКТГ); это может обуславливать дифференцировку опухолевых клеток в одном или другом направлении.

В настоящее время в литературе имеются доказательства того, что нарушение секреции ФСГ гипофизом может вызывать развитие маскулинизирующих опухолей яичника (Teilum, 1961). Кроме того, изучение биосинтеза гормонов в яичнике показало, что образование эстрогенов в яичнике происходит из прогестерона через андрогены (Jeffcoate, 1962). Поэтому при дефекте энзимных процессов в яичнике может нарушаться превращение андростерона в эстрогены, в результате чего в яичнике могут в избытке образовываться андрогены (Mahesh, Greenblatt, Aydar, Roy, 1962). В настоящее время получены данные относительно способности липоидноклеточных опухолей вырабатывать тестостерон, что объясняют особенностями энзимных процессов в яичнике (Sandberg e. a., 1962). Возможно, что именно этим следует объяснить развитие симптомов маскулинизации организма женщины при обычно биологически неактивных опухолях яичника (опухоль Бреннера, метастатический рак яичника, псевдомуциозная киста) (Novak, Woodruff, Linthicum, 1963; Scully, 1963).

Аренобластома

Аренобластома — это опухоль, состоящая из сертоли-лейдиговых клеток, которая образуется из зачатков половой железы с потенциально мужским направлением развития и представляет различные стадии дифференцировки мужской части гонады в сторону образования сертолиевых клеток.

Макроскопически аренобластома представляет собой опухоль округлой или овоидной формы, величиной от горошины до головки новорожденного. Чаще всего размер ее колеблется от 6 до 15 см в диаметре, изредка достигает 25 см и только $\frac{1}{6}$ всех опухолей имеет размер меньше 6 см.

При аренобластоме даже значительного размера может сохраняться форма яичника. Консистенция опухоли чаще плотная а иногда плотноэластическая, и тогда опухоль достигает большого размера.

Строение новообразования обычно солидное; в больших опухолях иногда возникают кистозные полости различного размера, в результате чего строение их становится кистозно-солидным. На разрезе опухоль серого, желтоватого, оранжевого или красновато-коричневого цвета.

При злокачественном превращении новообразования в нем могут встречаться очаги некроза и кровоизлияния, а иногда оно приобретает строение многокамерной кисты с кровянистым содержанием.

Аренобластома, как правило, односторонняя. Двусторонние аренобластомы встречаются реже чем в 5% случаев (Scully, 1963). При наличии капсулы опухоль обычно не прорастает ее (И. Д. Нечаева, 1962).

Микроскопическое строение аренобластомы зависит от степени дифференцировки клеточных элементов. Принято различать недифференцированный и дифференцированный тип аренобластомы.

При недифференцированном типе аренобластомы вследствие почти полного отсутствия эпителиальных компонентов опухоль приобретает саркомоподобное строение и может напоминать текому. Этот тип аренобластомы вызывает наиболее выраженный вирулизирующий эффект, очевидно, объясняется наличием большого числа интерстициальных клеток Лейдига.

Дифференцированный тип аренобластомы был впервые описан Пиком в 1905 г. как тестикулярная тубулярная аденома в связи с ее большим сходством с опухолью мужской гонады. В аренобластоме этого типа содержится большое количество трубчатых образований, похожих на каналцы сети семенника, которые выстланы клетками эпителия, напоминающими сертолиевы клетки. Симптомы вирулизации при этом типе аренобластомы выражены слабо и наблюдаются, согласно данным М. Ф. Глазунова (1961), лишь в $\frac{1}{3}$ случаев, так как интерстициальные

клетки Лейдига обнаруживаются в строме в значительно меньшем количестве.

Наконец, существует третий тип аренобластомы, получивший название *промежуточного* в связи с тем, что в этих случаях имеются и «соединительнотканнные», и «эпителиальные» компоненты, но тубулярных образований значительно меньше, чем при дифференцированном типе.

Анализ гистологического строения показывает, что гормональный эффект при аренобластоме варьирует в зависимости от выраженности и функциональной активности сертолиевых клеток и клеток Лейдига. В тех случаях, когда функциональная активность сертолиевых клеток значительна, возможно выделение эстрогенов сертолиевыми клетками, что может вызывать явления гиперэстрогенизма (Jakobovits, 1962). Однако феминизирующий тип аренобластомы встречается крайне редко. Вместе с тем аренобластома может иметь смешанное строение, когда в опухоли имеются элементы и аренобластомы, и гранулезоклеточной опухоли. Этот тип принято называть *гинандробластомой* (Ross, Weinberger, Desbordes, 1959).

Morris и Scully (1958) считают, что гинандробластома включает элементы мужских и женских клеток, так как происходит из недифференцированных половых тяжей — мезенхимальных клеток. В то же время установлено, что при гинандробластоме чаще преобладают черты маскулинизации.

К л и н и к а. Аренобластома — это наиболее часто встречающаяся маскулинизирующая опухоль яичника. В литературе описано около 250 случаев этого заболевания. Аренобластома бывает у лиц разного возраста, но чаще всего ее можно встретить в возрасте от 20 до 35 лет (И. Д. Нечаева, 1962; Е. Н. Петрова, 1963). Редко встречаются аренобластомы у больных в возрасте до 15 лет и после 40 лет. Однако описаны случаи аренобластомы у девочки 4 лет и у женщины 65 лет.

Развитие аренобластомы сопровождается появлением клинических симптомов вначале в виде дефеминизации, т. е. потери женских качеств, а затем маскулинизации, т. е. приобретения свойств, характерных для мужчин. Последовательность появления симптомов бывает обычно следующей:

1. Менструации становятся редкими и скудными — 1 раз в 3—6 мес; олигоменорея постепенно переходит в аменорею, но иногда аменорея может возникать внезапно.

2. Происходит атрофия молочных желез, матки.

3. Появляется бесплодие, хотя в литературе описано 10 случаев сочетания аренобластомы и беременности.

4. Изменяются контуры тела в связи с уменьшением отложения жира в подкожной жировой клетчатке, в результате чего телосложение становится мужеподобным (рис. 96).

5. Появляется рост волос в необычных для женщины участках — на лице, лобке, груди и конечностях. Гирсутизм на лице мо-

Фиг. 96. Больная с аренобластомой яичника.

жет быть настолько выраженным, что женщина бывает вынуждена бриться 2—3 раза в неделю.

6. Тембр голоса грубеет. Женщина начинает говорить баритоном, а иногда басом. Изменения в тембре голоса возникают в результате удлинения голосовых связок и изменения формы гортани, которая может напоминать так называемое адамово яблоко.

7. Появляется гипертрофия клитора, иногда настолько выраженная, что создается картина псевдогермафродитизма.

8. Нередко наблюдается облысение по мужскому типу, часто оно появляется у женщин пожилого возраста.

9. При влагалищном исследовании определяется опухоль яичника; если опухоль значительного размера, то может возникнуть асцит, боли внизу живота.

10. Снижается или исчезает *libido*.

Этот вирильный клинический симптомокомплекс развивается или постепенно, в течение нескольких лет, или быстро прогрессирует и завершается в течение нескольких месяцев.

Появление перечисленных симптомов объясняется тем, что избыточное количество андрогенов, образующихся в аренобластоме, угнетает фолликулостимулирующую функцию гипофиза, в результате чего образование эстрогенов в яичнике снижается и наступает дефеминизация организма. Избыточное же выделение андрогенов опухолью яичника вызывает появление симптомов маскулинизации. Согласно литературным данным, аменорея и гирсутизм являются наиболее постоянными симптомами и наблюдаются в 70—79% случаев.

В 50% случаев возникает изменение тембра голоса и увеличение клитора. При односторонней опухоли часто наблюдается атрофия второго яичника (И. Д. Нечаева, 1962). До последнего времени считали аренобластому доброкачественной опухолью, которая крайне редко принимает злокачественное течение (М. Ф. Глазунов, 1961; И. Д. Нечаева, 1962; Е. Н. Петрова, В. С. Фриновский, 1963).

Однако, согласно данным Scully, злокачественное превращение аренобластом происходит в 20—25% случаев (Scully, 1963).

Необходимо отметить, что злокачественное превращение опухоли при недифференцированном типе возникает чаще, чем при



тубулярной аденоме Пика (в 12,8% случаев). В то же время надо учитывать, что злокачественность этих опухолей не всегда можно установить путем гистологического исследования; для этого необходимо учитывать и клиническое течение, и данные осмотра органов малого таза во время операции. Так, при злокачественной аренобластоме метастазы во время операции были обнаружены в 50% случаев.

Гормональные исследования. Содержание 17-кетостероидов в моче обычно остается в пределах нормы или умеренно повышается. Установлено, что только у 1 из 3 больных с аренобластомой уровень 17-кетостероидов мочи превышает 20 мг/сут (Scully, 1963).

При аренобластоме наблюдается умеренное повышение содержания андростерона и этиохоланолона, в то время как содержание ДЭА не увеличивается (Л. Уилкинс, 1963; Scully, 1963). Следует учитывать, что при аренобластоме вырабатывается больше андростендиона, чем этиохоланолона (Н. Т. Старкова, 1961). При кортизоновой пробе уровень 17-кетостероидов не снижается. Если до операции он был повышен, то после операции он снижается; при рецидиве опухоли содержание 17-кетостероидов в моче снова повышается.

Долгое время оставалось неясным, почему при нормальном содержании 17-кетостероидов в моче при аренобластоме наблюдаются выраженные явления маскулинизации. В настоящее время установлено, что количество самого активного андрогена — тестостерона при этом заболевании значительно повышено (2—5 мг/сут при норме 0,5 мг/сут), несмотря на это выделение, 17-кетостероидов с мочой лишь незначительно повышено (на 1—3 мг/сут) (Jeffcoate, 1964).

В случае аренобластомы и при нормальном уровне 17-кетостероидов мочи содержание эстрогенов и ФСГ в моче всегда понижено.

Липидоклеточные опухоли

Термином «липидоклеточные опухоли» принято обозначать опухоли, состоящие из больших округлых и многогранных клеток, которые содержат много липоидов и похожи на клетки Лейдига, лютеиновые клетки и клетки коры надпочечников. Поэтому понятие о липидоклеточных опухолях является собирательным и включает такие опухоли, как опухоли из гиллюсных клеток или клеток Лейдига, опухоли, сходные по строению с корой надпочечника (адrenalоподобные опухоли или маскулинобластома, гипернефрома), лютеомы или интерстициомы. Гистологическое сходство между этими опухолями настолько велико, что дифференцировать их не всегда возможно (Morris, Scully, 1958).

Липидоклеточные опухоли встречаются очень редко и только в 50% случаев обладают андрогенным действием (Scully, 1963).

Эти опухоли обычно односторонни, среднего размера, имеют солидное строение, но иногда возможно их кистозное перерождение. Цвет опухоли в зависимости от содержания липидов желтый, оранжевый или красновато-коричневый.

Эти опухоли не всегда имеют капсулу и иногда бывают окружены атрофической или фиброзной стромой яичников. Липоидноклеточные опухоли небольшого размера, обычно располагаются в области гиллуса и трактуются как опухоли из клеток Лейдига; опухоли большого размера, располагающиеся в корковом слое яичника, обычно считают лютеомой или интерстициомой. Адреналоподобные опухоли не имеют капсулы и часто располагаются в области широкой связи.

Генез липоидноклеточных опухолей изучен недостаточно. Одни авторы (Scully, 1963) считают источником их происхождения дистопированные клетки коры надпочечника, другие — текалютеиновые клетки.

Происхождение липоидноклеточных опухолей из дистопированных клеток коры надпочечника подтверждается наличием в ряде случаев, кроме симптомов вирилизации, повышения артериального давления, ожирения, сахарного диабета и других симптомов синдрома Кушинга (Scully, 1963). В биохимическом отношении липоидноклеточные опухоли стоят ближе к опухолям надпочечника, чем к опухоли яичника, так как вызывают резкое повышение 17-кетостероидов мочи (до 257 мг/сут) и ДЭА (Scully, 1963).

Teilm (1961) рассматривает адреналоподобные опухоли как результат пролиферации потенциально клеток Лейдига, дифференцированных из мезенхимы гонады в другие клеточные элементы типа тека-клеток. Иначе говоря, Teilm предлагает рассматривать адреналоподобные опухоли яичника как вариант аренобластомы (диффузная андробластома) с развитием только клеток Лейдига.

М. Ф. Глазунов (1961) допускает возможность трактовки опухоли из клеток Лейдига как «гипернефромы» или «лютеомы». В связи с трудностью, а иногда и невозможностью дифференциального диагноза при липоидноклеточных опухолях яичника ряд авторов (Teter, Bulski, 1961) предлагают все вирилизирующие опухоли яичника, происходящие из интерстициальных клеток, называть «интерстициомами» независимо от того, в каком направлении дифференцируются клетки мезенхимы яичника (в клетки Лейдига в мозговом слое яичника или в тека-лютеиновые клетки в его корковом слое). Teter, Bulski адреналоподобную опухоль яичника также предлагают называть «интерстициомой». Однако более принято эту группу маскулинизирующих опухолей называть липоидноклеточными.

К л и н и к а. Липоидноклеточные опухоли встречаются в любом возрасте (от 3 1/2 до 86 лет) (Morris, Scully, 1958), однако чаще в климактерическом периоде и менопаузе. Средний возраст больных с липоидноклеточной опухолью 47 лет.

Развитие большинства липоидоклеточных опухолей яичника вызывает появление симптомов дефеминизации и маскулинизации, что объясняется способностью тека-клеток и клеток стромы вырабатывать андрогены (Baroody, 1961).

Липоидоклеточные опухоли яичника отличаются медленным ростом и медленным развитием симптомов маскулинизации. В связи с небольшим размером (иногда 1—2 см в диаметре) опухоль не всегда пальпируется, и в течение ряда лет диагноз не устанавливается (Israel, 1963). Вследствие небольшого размера липоидоклеточные опухоли редко вызывают боли (у 13%), асцит (Pedowitz, Romerance, 1962). При клиническом анализе 58 больных с адреноподобной опухолью яичника, описанных в литературе, удалось установить, что у значительного их большинства (у 48) дефеминизация началась с внезапно наступившей аменореи, гирсутизм появился у 54, огрубение голоса — у 41 больной (Pedowitz, Romerance, 1962).

При развитии адреноподобной опухоли яичника у девочки может появляться ложное преждевременное половое созревание. Наличие адреноподобной опухоли яичника у взрослых женщины вызывало, кроме симптомов вирилизации, появление гипертонии (у 47%), нарушение углеводного обмена (у 40%), развитие ожирения (у 37%).

Почти у половины больных с адреноподобной опухолью яичника появляется ряд симптомов, характерных для синдрома Кушинга. Клиническая картина при наличии адреноподобной опухоли яичника может характеризоваться большим разнообразием в связи с тем, что опухоль способна вырабатывать не только андрогены, но и кортикостероиды, и прогестерон. Согласно литературным данным Pedowitz, Romerance (1962) адреноподобные опухоли у 21% женщин оказываются злокачественными. Метастазы могут появляться в области малого таза, кишечника, операционного рубца, печени, в костях.

Что касается опухолей из гиллюсных клеток, то они, как правило, встречаются только у пожилых женщин в период менопаузы в возрасте от 46 до 86 лет (Jakobovits, 1958). Эти опухоли часто бывают очень маленького размера (1—3 см в диаметре), располагаются всегда в области гиллюса яичника, в связи с чем не всегда пальпируются. Клинически опухоли клеток Лейдига характеризуются появлением симптомов вирилизации различной интенсивности (Landa, Laffargue, Francalis, Medjoub, 1957).

Нередко появление гирсутизма сочетается с облысением, а иногда с гипертрофией клитора. Эти симптомы обуславливаются способностью липоидоклеточных опухолей, так же как и аренобластомы, синтезировать тестостерон (Sandberg e. a., 1961).

Для опухолей из клеток Лейдига характерно медленное развитие, что обуславливает большую длительность заболевания, иногда 18—32 года (Stenberg, 1949). 17-Кетостероиды мочи при опухолях из клеток Лейдига повышены незначительно (до 25 мг/сут).

В то же время необходимо отметить, что иногда гиперплазия глиосных или клеток Лейдига вызывает гиперплазию эндометрия.

Д и а г н о з маскулинизирующей опухоли яичника ставится на основании появления симптомов вирилизации и обнаружения опухоли яичника, обычно подвижной, плотной консистенции, сохраняющей форму яичника. При гормональном исследовании, как правило, обнаруживают увеличение экскреции 17-кетостероидов мочи при нормальном количестве ДЭА. Фракционное определение 17-кетостероидов мочи указывает на повышение андростерона и этиохоланолонa. В то же время 17-кетостероиды мочи при маскулинизирующих опухолях яичника могут оставаться в пределах нормы. Проба с кортизоном не вызывает снижения их уровня. Исключением в этом отношении является адреналоподобная опухоль.

Иногда для уточнения диагноза возникает необходимость лапароскопии или гинекографии, позволяющих обнаружить опухоли яичника небольшого размера. Иногда диагноз маскулинизирующей опухоли яичника при наличии вирильного синдрома ставят на основании исключения других причин вирилизации, так как маскулинизирующие опухоли яичника могут быть настолько малы, что не вызывают значительного увеличения его размера. Согласно литературным данным, $\frac{1}{3}$ маскулинизирующих опухолей при влагалищном исследовании не пальпируется. При установлении диагноза следует также учитывать, что маскулинизирующие опухоли яичника типа аренобластомы обычно встречаются у женщин детородного возраста (Jakobovits, 1962), появление же симптомов вирилизации у женщин в период менопаузы заставляет предположить наличие крайне редко встречающейся липоидоклеточной опухоли яичников.

Л е ч е н и е маскулинизирующих опухолей яичника только хирургическое. Характер хирургического вмешательства зависит от возраста больной, гистологического строения опухоли (срочная гистологическая диагностика) и ее клинического течения.

У больных молодого возраста можно ограничиться удалением опухоли, а у больных старше 40—45 лет следует производить полное удаление матки с придатками в связи с возможностью злокачественного превращения маскулинизирующих опухолей яичника (И. В. Нечаева, 1962; Е. Н. Петрова, 1963; Pedowitz, Promerance, 1962).

Практически при аренобластомах, которые обычно встречаются в молодом возрасте, хирургическое вмешательство ограничивают удалением пораженного яичника. При этом необходимо учитывать тип аренобластомы (срочная гистологическая диагностика!), так как при недифференцированном типе ее злокачественное превращение наблюдается в 3 раза чаще, чем при тубулярной аденоме Пика.

При липоидоклеточных опухолях обычно производят полное удаление матки с придатками, учитывая пожилой возраст больной



Рис. 97. Больная 66 лет с адреноподобной опухолью яичника.

a — до лечения; *б* — через 17 мес после удаления опухоли яичника размером 2×3 см.

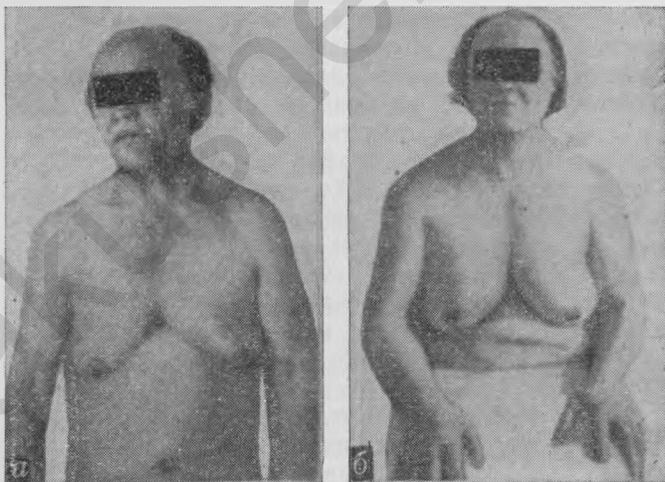


Рис. 98. Больная с адреноподобной опухолью яичника.

a — до операции: облысение, атрофия молочных желез, гирсутизм, мужской тип распределения подкожной жировой клетчатки. Артериальное давление 160/90 мм рт. ст. 17-кетостероидов — 10,3 мг/сут; *б* — через 17 мес после удаления опухоли: женский тип телосложения, уменьшение гирсутизма, прибавка в массе 3 кг. Артериальное давление 130/70 мм рт. ст. 17-кетостероидов — 8,4 мг/сут.

и возможность злокачественного течения заболевания (у 21%). После операции женский облик больной восстанавливается в такой же последовательности, в какой развивались симптомы заболевания, т. е. прежде всего (через $1\frac{1}{2}$ —4 мес) восстанавливаются менструации (если матка не удалена), исчезает атрофия молочных желез, уменьшается гирсутизм (рис. 97 и 98). Такие симптомы, как увеличение клитора, огрубение голоса и гирсутизм, могут сохраниться без изменений в течение всей жизни. Наряду с этим возможно наступление беременности, завершающейся нормальными родами. 17-кетостероиды мочи всегда снижаются до нормы. Прогноз большей частью бывает благоприятный, однако у 12—22% женщин наблюдаются рецидивы опухоли, причем иногда через 12 лет (Morris, Scully, 1958).

Дифференциальный диагноз вирильного синдрома

При наличии вирильного синдрома у женщины прежде всего нужно выяснить его генез. Несмотря на то что вирильный синдром может быть обусловлен различными патологическими состояниями организма, практическому врачу чаще всего приходится дифференцировать вирильный синдром яичникового генеза от адреногенитального синдрома. Это имеет большое практическое значение в связи с тем, что методы лечения в таких случаях определяются генезом заболевания.

При надпочечниковом генезе вирильного синдрома в анамнезе могут быть указания на затруднения при определении пола после рождения, чрезмерно быстрый рост в раннем детстве, а затем остановку роста, на отсутствие менструаций, а иногда гетеросексуальное преждевременное половое созревание. При яичниковом генезе вирильного синдрома в анамнезе имеются указания на появление симптомов маскулинизации у совершенно здоровой женщины с нормально развитыми вторичными половыми признаками, со своевременным наступлением менструаций и телосложением по женскому типу.

При осмотре больной с вирильным синдромом надпочечникового генеза обращает внимание мужской тип телосложения с хорошо развитой мускулатурой и шириной плеч, превышающей расстояние между большими вертелами бедер. Иногда гирсутизм бывает выражен чрезмерно, носит универсальный характер и в некоторых случаях сочетается с облысением, а при синдроме Иценко—Кушинга с ожирением туловища и лунообразным лицом. При осмотре наружных половых органов отмечается мужской тип оволосения, гипертрофия клитора; наличие нарушений в развитии наружных половых органов всегда указывает на врожденный адреногенитальный синдром. При вирильном синдроме яичникового генеза гирсутизм обычно бывает значи-

тельно меньше выражен, чем при синдроме надпочечникового генеза (И. Пенчев, 1962). У больной отмечается правильное телосложение с нормально развитыми вторичными половыми признаками. Иногда при синдроме склерокистозных яичников можно отметить замедленное развитие молочных желез, а при аренобластоме яичника — атрофию последних.

Клиническая картина вирильного синдрома, обусловленного гиперплазией коры надпочечника, характеризуется постепенным медленным развитием симптомов вирилизации и умеренной их выраженностью. При развитии опухоли надпочечника чаще наблюдается быстрое прогрессирование симптомов заболевания. При этом симптомы вирилизации прогрессируют особенно быстро при злокачественных опухолях коры надпочечника (И. Пенчев, 1962; А. З. Мамедов, 1963).

Андростерома обычно характеризуется ясно выраженными симптомами вирилизации без обменных нарушений, а кортикостерома вызывает избыточное образование глюкокортикоидов и часто минералокортикоидов. В связи с этим может развиваться ожирение туловища, гипертоническая болезнь, стероидный диабет, остеопороз, изменение окраски кожи, появление полос растяжения. Следует учитывать, что в коре надпочечника нередко возникают опухоли смешанного характера, при которых наряду с симптомами вирилизации можно наблюдать и обменные нарушения.

Для уточнения диагноза следует произвести рентгенографию в условиях ретропневмоперитонеума или пневморен с томограммой, что даст возможность обнаружить гиперплазию или опухоль надпочечника; иногда при опухоли надпочечника происходит смещение соответствующей почки, что имеет определенное диагностическое значение (А. П. Преображенский, Д. А. Арапов, 1940). Это чаще наблюдается при злокачественных опухолях коры надпочечника, которые часто достигают большого размера (О. В. Николаев, Е. И. Тараканов, 1963).

При подозрении на болезнь Иценко—Кушинга рекомендуется произвести снимок турецкого седла.

Клиника вирильного синдрома яичникового генеза характеризуется развитием симптомов вирилизации различной интенсивности. При маскулинизирующих опухолях яичника признаки маскулинизации обычно бывают выражены более резко, чем при склерокистозных. Путем влагалищного исследования, как правило, при аренобластоме яичника определяется подвижная опухоль плотной консистенции, а при синдроме склерокистозных яичников — двустороннее их увеличение. Следует учитывать, что склерокистозные яичники встречаются в 10 раз чаще, чем их аренобластома. Аренобластома, несмотря на свою относительную редкость, в то же время является наиболее часто встречающейся маскулинизирующей опухолью яичника у женщин молодого возраста — 20—30 лет (Jakobovits, 1962).

Все липоидоклеточные опухоли наблюдаются крайне редко и, как правило, у женщин пожилого возраста.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н ы й д и а г н о з вирильного синдрома яичникового генеза обычно проводится между синдромом склерокистозных яичников и аренобластомой. Для уточнения диагноза весьма ценно применение лапаро- или кульдоскопии, а также гинекографии, которые дают возможность обнаружить изменение размера яичника по отношению к размеру матки. Кроме того, наличие ожирения, а также более постепенное развитие аменореи при двустороннем увеличении яичников свидетельствует о диагнозе склерокистозных яичников. Необходимо также учитывать, что гирсутизм при синдроме склерокистозных яичников обычно не сопровождается явлениями выраженной дефеминизации и часто сочетается даже с некоторым увеличением и набуханием молочных желез, как у беременной женщины (Jeffcoate, 1964). Гирсутизм при аренобластоме не только бывает более выражен, но обычно сопровождается отчетливой дефеминизацией и атрофией молочных желез и матки. В то же время нередко возникают значительные трудности в постановке диагноза при наличии опухолей яичника и надпочечников небольшого размера, а также при гиперплазии коры надпочечника, вызывающей незначительную вирилизацию. У таких больных генез вирильного синдрома уточняется в результате гормональных исследований.

Данные гормонального исследования позволяют дифференцировать вирильный синдром надпочечникового генеза от яичникового генеза. Уровень 17-кетостероидов мочи при вирильном синдроме надпочечникового генеза повышен больше, чем при синдроме яичникового генеза, когда он может остаться в пределах нормы. Повышение содержания 17-кетостероидов мочи, превышающее 40 мг/сут, как правило, указывает на опухоль надпочечника. При повышенном содержании 17-кетостероидов мочи следует провести кортизоновую пробу, которая вызывает заметное снижение их содержания, если повышение их уровня надпочечникового генеза; если же оно яичникового генеза, то уровень 17-кетостероидов остается без изменений или снижается очень незначительно.

Проба с АКТГ вызывает резкое повышение содержания 17-кетостероидов мочи надпочечникового генеза и незначительно повышает при яичниковом генезе заболевания (Gold, Goldberg, 1963). При пробе с хориальным гонадотропином, наоборот, обнаруживается резкое повышение уровня 17-кетостероидов мочи при заболевании яичникового генеза.

Повышение 17-оксикортикостероидов мочи указывает на опухоль надпочечника или на болезнь Иценко—Кушинга. При фракционном определении 17-кетостероидов мочи при вирильном синдроме надпочечникового генеза удастся обнаружить повышение дегидроэпиандростерона и прегнантриола, а при синдроме яичникового генеза — повышение выделения андростерона и этиохоланолона.

Кроме того, следует учитывать, что при надпочечниковом генезе заболевания уровень ДЭА особенно резко изменяется после введения АКТГ и снижение его после введения кортизона значительнее, чем у здоровых женщин (Brooksbank, 1961; Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961).

При установлении надпочечникового генеза заболевания при помощи пробы с АКТГ и кортизоном можно дифференцировать гиперплазию надпочечника от опухоли последнего, так как введение АКТГ и кортизона больным с опухолью надпочечника не вызывает изменения уровня 17-кетостероидов мочи; при опухоли надпочечника, кроме высоких показателей 17-кетостероидов мочи, обнаруживается очень высокий уровень ДЭА.

При вирильном синдроме яичникового генеза отмечается повышение содержания андростерона и этиохоланолон; при синдроме склерокистозных яичников особенно повышается этиохоланолон, а при аренобластоме значительно повышается андростерон (Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961). Кроме того, при склерокистозных яичниках в отличие от аренобластомы может быть повышен уровень ДЭА, что следует учитывать, так как до последнего времени считали, что изменения этого показателя могут иметь место только при заболевании надпочечникового генеза. В настоящее время для уточнения диагноза поликистозных яичников рекомендуется вводить ФСГ после предварительного подавления функции надпочечников дексаметазоном или кортизоном, что вызывает повышение ДЭА яичникового генеза.

Однако дифференцирование склерокистозных яичников от аренобластомы имеет больше теоретический, чем практический интерес, так как и в том и в другом случае, как правило, требуется хирургическое вмешательство.

Вместе с тем необходимо учитывать, что вирильный синдром не всегда бывает надпочечникового или яичникового генеза. Гирсутизм может быть конституциональным, появляться во время беременности в связи со стимуляцией тека-клеток хориальным гонадотропином, а также в период менопаузы (у 10—15%) (Brooksbank, 1961). В последнем случае это объясняется активизацией АКТГ гипофиза. Умеренно выраженный гирсутизм в сочетании с аменореей, инфантилизмом, недоразвитием молочных желез, а иногда и псевдогермафродитизмом может наблюдаться при дисгерминоме яичника. Однако дисгерминома не вызывает этих симптомов, а лишь развивается на таком фоне, в связи с чем удаление ее не ведет к их исчезновению.

В настоящее время установлено, что расстройства центральной нервной системы и любые влияния, исходящие из гипоталамуса, могут увеличивать секреторную деятельность базофильных клеток гипофиза, вырабатывающих АКТГ, и обусловить развитие вирильного синдрома (Brooksbank, 1961). Не исключено, что развитие вирильного синдрома при генитальном туберкулезе также связано с нарушением функции гипоталамических центров вслед-

ствии интоксикации организма (O'Donovan, Maesomae, Devcin, 1963).

И наконец, следует учитывать, что вирильный синдром может быть одним из симптомов в синдрома Морганьи, который характеризуется гиперстозом лобных костей черепа. При этом чрезмерное утолщение костей черепа обычно сочетается с сильными головными болями, гипертонией, ожирением, полифагией и полиурией, иногда потерей сознания и гемипарезом (М. Юллес и И. Холло, 1967; Soffer, Dorfman, Gabrilove, 1961).

Таким образом, на основании сказанного можно сделать вывод, что выяснение генеза вирильного синдрома нередко представляет значительные трудности, которые могут быть разрешены только в условиях стационара при всестороннем обследовании больной.

Сложность вопроса состоит в том, что не всегда можно провести четкую грань между патологией яичника и патологией коры надпочечника, так как при гиперплазии коры надпочечника может возникать гипертекоз яичника, а при синдроме склерокистозных яичников в патологический процесс может вторично вовлекаться кора надпочечника вследствие угнетения энзимных систем надпочечника чрезмерным выделением яичниками андрогенов. Лечение больных с вирильным синдромом эффективно лишь на основе тщательного изучения патогенеза этого заболевания.

Литература

- Белихова Е. Л., Голубева И. В.* О выборе пола при интерсексуальном развитии у детей. — «Вопр. охр. мат.», 1967, № 12, с. 18.
- Бескровная Н. И.* Функция яичников и гипофиза у больных с синдромом Штейна—Левенталя. — «Вопр. охр. мат.», 1972, № 4, с. 66.
- Богданова Е. А.* Клиника, диагностика и лечение «стертой» формы вирилизации в пубертатном возрасте. — В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. М., 1973, с. 135.
- Богданова Е. А., Роганова К. Г., Белоусова В. А.* Экскреция лютеинизирующего гормона гипофиза у девочек с синдромом Штейна—Левенталя. — В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Ч. 3. М., 1967, с. 102.
- Голубева И. В., Леменева З. Л., Розовский И. С.* Беременность и роды при врожденном адено-генитальном синдроме. — «Пробл. эндокринолог.», 1968, № 3, с. 24.
- Грязнова И. М.* Рентгеноконтрастная пельвеография и эндоскопия в гинекологии. М., 1972, с. 282.
- Мануилова И. А.* Клинико-патогенетические формы вирильного синдрома. «Акуш. и гин.», 1968, № 10, с. 60.
- Мануилова И. А., Кузнецова М. Н., Богданова Е. А.* Диагностика причин стертой вирилизации в пубертатном возрасте. — «Акуш. и гин.», 1973, № 7, с. 70.
- Моисеева Е. Н., Богданова Е. А.* Значение рентгенологического метода исследования у девушек при синдроме Штейна—Левенталя. В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Ч. 3. М., 1967, с. 75.
- Нечаева И. Д.* Опухоли яичников. Л., «Медицина», 1966, 176 с.
- Орлова В. Г.* Современные методы исследования и терапии в акушерстве и гинекологии. — «Акуш. и гин.», 1968, № 8, с. 153.
- Синдром Штейна—Левенталя.* Под ред. А. С. Слепых. Л., «Медицина», 1970, 127 с.

- Старкова Н. Т. Вирильный синдром. М., «Медицина», 1964, 227 с.
- Старкова Н. Т. Основы клинической андрологии. М., «Медицина», 1973, 391 с.
- A rapid method for estimating oestrogens in urine using a semi-automatic extractor.—*J. Endocr.*, 1968, v. 42, p. 5. Aut.: J. S., Brown, S. C. Mac Leid, C. Mac Naughtan a.
- Abrahams O. S., Hawkins D. F., Lawrens D. M. Estimation of ovarian size with reference to Stein—Leventhal syndrome. — *«Obstet and Gynec.»*, 1971, v. 38, p. 117.
- Ansari A. H., Beck P. R. Pituitary —adrenocortical effect of short and long term progestational therapy. — *«Am. J. Obstet. Gynec.»*, 1969, v. 103, p. 511.
- Benjamin F., Cohen M., Rommey S. Sequantial adrenal and ovarian suppression test in differential diagnosis of the polycystic ovary (Stein—Leventhal Syndrome). — *«Fertil. and Steril.»*, 1970, v. 21, p. 854.
- Герл Д., Мебиус В. Регуляция менструального цикла при адено-генитальном синдроме. — *«Акуш. и гин.»*, 1971, № 10, с. 70.
- Gitsch E. Therapi effekt nach Oralen Gestogen bei einem Fall von adrenogenitalem Syndrom. — *«Zbl. Gynak»*, 1970, Bd 92, S. 867.
- Green J. A., Goldzieher J. W. The polycystic ovary. — *«Am. J. Obstet. Gynec.»*, 1965, v. 91, p. 173.
- Gyves M. T. The significance of peripheral sclerosis in the Stein—Leventhal syndrome. — *«Fertil. and Steril.»*, 1970, v. 21, p. 502.
- Herrmann U., Fritsch W., Vesper E. Ein Beitrag zum Syndrom der bilateral polyzystischen Ovarien. — *«Zbl. Gynak.»*, 1971, Bd 93, S. 734.
- Jeffcoate T. N. Principles of gynecology. London, 1962.
- Jeffcoate T. N. The androgenic ovary, with special reference to the Stein—Leventhal syndrome. — *«Am. J. Obstet. Gynec.»*, 1964, v. 88, p. 143.
- Judd H. L., Barnes A. E., Kliman B. Long—term effect of wedge resection on androgen production in a case of polycystic ovarian diseases. — *«Am. J. Obstet. Gynec.»*, 1972, v. 110, p. 1061.
- Masculinizing tumor of the ovary, apparently with adrenocortical activity. A histologic. ultrastructural and biochemical study. — *«Cancer»*, 1969, v. 23, p. 1245. Aut.: L. G. Koss, E. O. Rothschild, M. Fleischer, J. K. Francis.
- Mathews D. D. The oxygen supply of the posmature foetus before the onset of labour. — *«J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.»*, 1967, v. 74, p. 523.
- Osborn R. H., Bradbury J. T., Yannonne M. E. Androgen studies in a patient with lipid—cell tumor of the ovary. — *«Obstet. and Gynec.»*, 1969, v. 33, p. 666.
- Peterson R. E., Norwith M. Cushing's disease treated with total adrenalectomy. — In.: 4 rs Intern. Congr. of endocrinology. Washington, 1972, p. 133.

Х. Изменения в гормонально зависимых органах при нарушении функции яичников

Нормальная функция яичников обуславливается ежемесячным созреванием фолликула, овуляцией и образованием желтого тела, что сопровождается ритмическим выделением в начале эстрогенов, вызывающих пролиферативные изменения в гормонально зависимых органах, а затем прогестерона, гормона с антиэстрогенным действием, который обеспечивает секреторные изменения пролиферированного эпителия его, отторжение во время менструации.

В результате различных патологических изменений в функциональном состоянии системы гипоталамус—гипофиз—яичники может происходить нарушение процесса созревания фолликула в виде его атрезии или персистенции, что приводит к ановуляции и выпадению лютеиновой фазы менструального цикла, а следовательно, и отсутствию повышения прогестерона во вторую фазу менструального цикла.

Ановуляция на фоне как гиперэстрогении (персистенция фолликула), так и гипозэстрогении (атрезия фолликула) всегда сопровождается нарушением эстрогенно-прогестеронных взаимоотношений в пользу эстрогенов и возникновением относительной гиперэстрогенизации в результате отсутствия действия прогестерона. Клинически эти виды нарушений созревания фолликулов проявляются в виде различных нарушений менструального цикла. Кроме того, необходимо учитывать, что относительная гиперэстрогения может появиться не только при отсутствии лютеиновой фазы менструального цикла, но и при ее неполноценности, в результате чего вырабатывается недостаточное количество прогестерона, которое не в состоянии вызвать полноценную секреторную трансформацию эпителия, что также приводит к развитию гиперпластических процессов в гормонозависимых органах.

Исследования последних лет показали, что существует определенная связь между функциональными нарушениями и разви-

тием некоторых органических заболеваний у женщин. Так, установлено, что дисфункциональные кровотечения, как правило, сопровождаются гиперплазией и полипозом эндометрия, склерокистозные яичники могут приводить к развитию рака тела матки у женщин молодого возраста; дисфункция яичников обычно предшествует развитию дисгормональных заболеваний молочных желез и, наконец, наибольшая частота развития многих опухолей гениталий наблюдается в климактерическом периоде на фоне нарушенного менструального цикла. Также известно, что после оперативного лечения различных кист яичников происходит нарушение яичниково-гипофизарных отношений, что часто приводит к рецидивам кист и повторным хирургическим вмешательствам.

По Е. А. Ирду (1963), Н. И. Лазареву (1963), Lipschitz (1937) в эксперименте субтотальная резекция яичников используется для моделирования фолликулярной кисты. Эти же авторы показали, что гормональные нарушения, возникающие в организме вследствие субтотальной резекции яичников, вызывают активацию пролиферативных процессов в гормонозависимых органах.

Проведенный нами анализ причин хирургической кастрации у 113 женщин в возрасте до 45 лет показал, что в связи с рецидивирующими кистами яичников полное удаление яичников произведено в 21,2% случаев, т. е. у каждой пятой женщины. В связи с этим для выяснения значения функциональных нарушений в развитии некоторых органических изменений мы изучали у женщин, подвергшихся субтотальной резекции яичников, гипофизарно-яичниковые взаимоотношения по данным экскреции ЛГ, прегнандиола и эстрогенной насыщенности организма, а также исследовали состояние эндометрия и молочных желез. При клиническом обследовании было обнаружено нарушение менструального цикла у каждых 3 из 4 больных, подвергшихся хирургическому вмешательству на яичниках, причем у большинства обследованных больных менструальный цикл был ановуляторным.

В результате гипер- или гипоэстрогении на фоне выпадения или неполноценности лютеиновой фазы у каждых 3 из 5 женщин нами была обнаружена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Исследование экскреции ЛГ показало снижение циклической секреции ЛГ в 2—4 раза или повышение ее в $1\frac{1}{2}$ —2 раза в течение 7—8 дней, в результате чего вместо пика циклической ЛГ наблюдалось «плато». У половины больных с гиперпластическими процессами в эндометрии развились дисгормональные заболевания молочных желез, что было подтверждено при помощи маммографии.

Таким образом, обследование этих больных показало, что нарушение гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, вызванное хирургическими вмешательствами на яичниках, обуславливает у большинства больных развитие гиперпластических процессов как в эндометрии, так и в молочных железах, которые являются уже органическими заболеваниями.

При изучении гормональных взаимоотношений у 512 больных миомой матки было выявлено нарушение у них ритма в выделении гонадотропинов и эстрогенов, повышение экскреции ФСГ у половины больных и нарушение метаболизма эстрогенов с преобладанием эстриола во вторую фазу менструального цикла в $2\frac{1}{2}$ раза по сравнению со здоровыми женщинами (Л. Н. Василевская, 1971).

Большая роль функциональных нарушений в развитии миомы подтверждается также наличием нарушенного менструального цикла с периода менархе у каждой третьей больной и сопутствующим хроническим воспалением придатков матки в 37% случаев (Л. Н. Василевская, 1971). Доказательством относительной гиперэстрогении у больных миомой являются данные Л. Н. Василевской о том, что только у каждой шестой больной во второй фазе менструального цикла эндометрий соответствовал полноценной фазе секреции.

Молочные железы, так же как и внутренние половые органы (яичники, матка, маточные трубы, влагалище), претерпевают циклические изменения, отражающие ритмические колебания жизненных процессов целостного организма (И. Я. Слоним, 1955; С. С. Лагучев, 1959; Р. П. Мириманова, 1961; Jeffcoate, 1962).

Процессы развития и функции молочных желез связаны с воздействием гормонов гипофиза и яичника. У подвергшихся кастрации или гипофизэктомии до наступления полового созревания развития молочных желез не происходит (И. Я. Слоним, 1955). Структура и функция молочных желез изменяются во время беременности, после родов, а также в климактерическом периоде и старости.

Таким образом, можно считать, что половая система женщины и молочные железы являются частями единой системы половых признаков (первичных и вторичных) (В. Н. Савицкий, 1948). Связь между функциональным состоянием половой системы и молочных желез особенно отчетливо выявляется в условиях патологии. Экспериментально это убедительно доказано на примере развития мастопатии и опухоли молочных желез при наличии фолликулярных кист в яичнике (Н. И. Лазарев, 1963). Клинические наблюдения также показывают, что у больных мастопатией весьма часто встречаются функциональные и анатомические изменения половой системы (И. А. Мануилова, 1964).

Гормональная обусловленность развития молочной железы подтверждается развитием молочных желез после введения эстрогенов кастрированным животным, а также опытами с увеличением во время беременности молочной железы, трансплантированной в другие участки тела.

Таким образом установлено, что эстрогены стимулируют развитие молочных желез, а прогестерон стимулирует развитие альвеолярного аппарата (И. Я. Слоним, 1955).

Прогестерон стимулирует развитие альвеол только после предварительного воздействия эстрогенов; введение только прогесте-

рона неэффективно. Это доказано в опытах на кастрированных кроликах с одновременным введением эстрогенов и прогестерона и с введением прогестерона (З. М. Маргулис, 1935).

Роль гипофиза в развитии молочных желез была доказана на основании отсутствия роста молочных желез у крыс, мышей и морских свинок при введении больших доз фолликулина после гипофизэктомии (Н. И. Лазарев, 1963). При этом интересно отметить, что ЛТГ, по-видимому, принимает участие не только в секреторной функции молочной железы, но и в ее развитии, так как введение гипофизэктомированным и кастрированным крысам ЛТГ вместе с эстрогенами вызывало рост и развитие системы молочных ходов молочной железы (И. Я. Слоним, 1955; Jeffcoate, 1962). Известно, что гормоны яичника оказывают влияние на состояние молочных желез не только непосредственно, но и через гипофиз, деятельность которого особенно тесно связана с центральной нервной системой.

Кроме того, имеются данные относительно влияния гормона роста на развитие молочных ходов в молочной железе и влияния тироксина, глюкокортикоидов и ДОК на развитие альвеолярного аппарата молочной железы (И. Я. Слоним, 1955; Jeffcoate, 1962; Montgomery, Welbourn, 1963) (рис. 99).

Ряд авторов (Jeffcoate, 1962) указывают на появление слабой секреции эпителия во вторую фазу менструального цикла, в результате чего в период менструации в просвете железистых ходов появляются жировые капли, слущившийся эпителий, а в более крупных молочных ходах — эритроциты (И. Я. Слоним, 1955). Изучение интенсивности процессов пролиферации эпителия молочных ходов молочных желез у мышей на основании митотической активности клеток показало, что наибольшее число митозов выявляется в момент овуляции (при наибольшей концентрации эстрогенов в организме) (С. С. Лагучев, 1959).

С. С. Лагучев (1959) показал, что процессы размножения эпителиальных клеток уравниваются процессом их физиологической гибели после естественного цикла развития. Гибель избыточных эпителиальных клеток осуществляется путем слущивания эпителиальных клеток в просветы выводных протоков и альвеол или их набухания и последующего лизиса. В связи с этим при цитологическом изучении отделяемого из соска у женщины в предменструальном периоде и во время менструации обнаруживается наибольшее количество клеточных элементов (Р. П. Мириманова, 1961).

Кроме того, в литературе имеются указания на циклические изменения покровного эпителия соска у женщин в течение менструального цикла; так же как и в эпителии влагалища, наибольшее количество ороговевающих клеток обнаружено в момент овуляции (Р. П. Мириманова, 1961). При цитологическом исследовании отделяемого из соска можно по количеству клеточных элементов и форме их ядер судить не только о фазе менструаль-

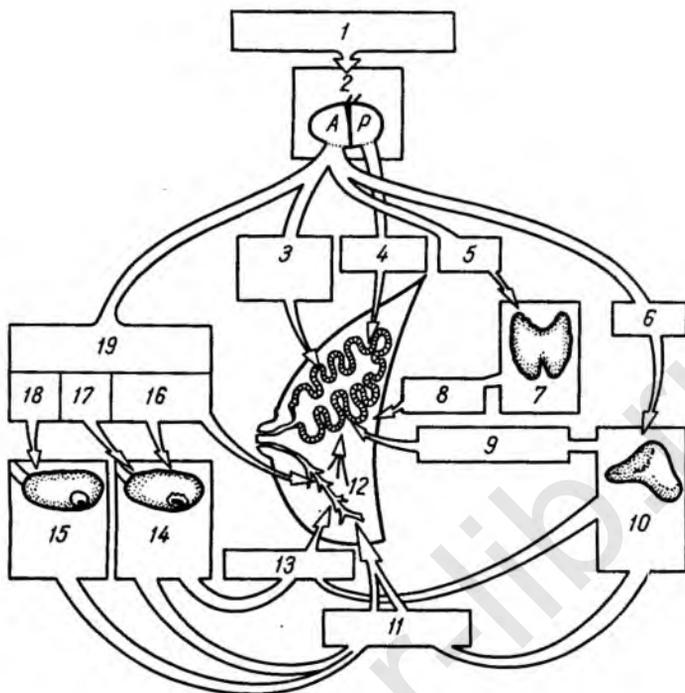


Рис. 99. Гормональная регуляция молочных желез (по Montgomeri).

1 — гипоталамус; 2 — гипофиз; 3 — гормон роста; 4 — окситоцин; 5 — ТГГ; 6 — АКТГ; 7 — щитовидная железа; 8 — тироксин; 9 — гидрокортизон; 10 — надпочечник; 11 — эстрогены; 12 — молочная железа; 13 — прогестерон; 14 — желтое тело; 15 — граафов фолликул; 16 — ЛТГ; 17 — ЛГ; 18 — ФСГ; 19 — гонадотропные гормоны.

ного цикла, но и об его нарушениях (Р. П. Мириманова, 1961). Увеличение молочных желез перед менструацией объясняется набуханием их вследствие отека стромы между дольками молочной железы, что может обусловить возникновение болевых ощущений (Р. П. Мириманова, 1961; Jeffcoate, 1962).

Таким образом, динамическое исследование морфологии молочных желез и характера отделяемого в различные фазы менструального цикла свидетельствует о почти полной идентичности циклических процессов в молочных железах и в эндометрии.

Во время беременности молочная железа подготавливается к лактации; железистые дольки резко увеличиваются и размножаются, превращаются из трубчатых в альвеолярные.

Необходимо отметить, что наибольшего развития молочные ходы и альвеолы молочной железы достигают во время лактации, когда максимально проявляется секреторная функция молочной железы (Я. М. Брускин, 1962). При этом клетки цилиндрического

эпителия альвеол увеличиваются и в них появляются жировые капельки, после чего они лопаются и их содержимое изливается в виде молока в молочные ходы; базальная часть клетки, сохранившая ядро, после этого начинает функционировать.

У рожавшей женщины эпителиальные клетки железистого аппарата молочной железы проходят стадию полного обратного развития вплоть до частичного разрушения альвеол в конце лактации (С. С. Лагучев, 1959), у нерожавшей женщины в молочной железе местами могут сохраняться дольки, не прошедшие полного обратного развития (В. Н. Савицкий, 1948). Следует отметить, что в конце периода лактации от некоторых альвеол в процессе обратного развития молочной железы остается лишь одна соединительная ткань. Во время беременности процессы пролиферации в молочной железе выражены резко и митотическая активность пролиферирующего эпителия выше в 2—3 раза, чем у небеременных (А. Д. Альтман, 1945; С. С. Лагучев, 1959).

Таким образом, максимально выраженная в период лактации секреторная функция молочной железы способствует последующему обратному развитию тех изменений, которые возникают в молочной железе в период беременности. Отсутствие периода лактации при преждевременном прерывании беременности может быть одним из предрасполагающих факторов в развитии патологического состояния молочных желез. При нарушении функционального состояния одного из звеньев системы гипоталамус—гипофиз—яичники и отсутствии овуляции цикличность изменений в молочных железах, а также во всем организме нарушается (Е. И. Пальчевский, 1948; Л. И. Гордеева, 1962). В результате отсутствия овуляции созревания желтого тела не происходит, что вызывает выпадение прогестероновой функции яичника, секреторной фазы в эндометрии и нарушение цикличности в молочных железах. При ановуляторном цикле происходит длительное выделение ФСГ гипофизом и эстрогенов яичниками, что вызывает гиперэстрогению и активацию пролиферативных процессов. Это может обусловить развитие железистой гиперплазии эндометрия и гиперплазии железистого эпителия молочных желез, что клинически проявляется в виде мастопатии.

В настоящее время установлено, что при длительном воздействии эстрогенов при ановуляторном цикле в молочных железах происходит набухание железистых образований, развивается лимфостаз и отек, происходит нарушение равновесия между эпителиальными и соединительнотканными элементами, появляются атипические разрастания эпителия и, наконец, мастопатия (Л. И. Гордеева, 1962). При одновременном воздействии эстрогенов и ФСГ в эксперименте на мышах удалось получить гиперплазию молочных желез (Н. И. Лазарев, 1963).

У больных мастопатией относительно часто наблюдается ановуляторный цикл, что подтверждается клиническими наблюдениями, гистологическими исследованиями соскоба эндометрия, а

также цитологической картиной вагинального мазка и данными определения базальной температуры (И. А. Мануилова, 1964). Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что далеко не всегда гормональные нарушения при мастопатии можно объяснить лишь ановуляторным циклом, так как клинические наблюдения указывают на то, что мастопатия может развиваться при двухфазном менструальном цикле, но неполноценной лютеиновой фазе.

На основании многочисленных экспериментальных и клинических данных в настоящее время установлена функциональная зависимость между состоянием молочных желез и половой системой женщины. Эта связь выражается, в частности, зависимостью строения молочных желез от функции яичников.

В эксперименте это было подтверждено отсутствием развития опухоли молочных желез у мышей высококорактовых штаммов, если до наступления полового созревания самки ей производилась кастрация (Lacassagne, 1939) и, наоборот, наблюдалось развитие гиперплазии молочных желез у животных при наличии фолликулярных кист в яичниках (Е. А. Ирд, 1957, 1963) или при введении им эстрогенов (А. А. Нестерова, 1963). Но наиболее отчетливо эта зависимость между функциональным состоянием молочных желез и яичников выявилась в опытах с удалением фолликулярных кист яичников, что приводило к исчезновению очагов мастопатии (Н. И. Лазарев, 1963). Обратное развитие фолликулярных кист, вызванное лютеинизацией их при помощи введения хориального гонадотропина, также сопровождалось обратным развитием мастопатии (Е. А. Ирд, 1963).

Между функциональным состоянием молочных желез и яичников был обнаружен параллелизм при гистологическом исследовании яичников и молочных желез у женщин, умерших вследствие заболеваний, не связанных с поражением молочных желез. При этом атрофические изменения в яичниках сочетались с атрофическими изменениями в молочных железах, а при наличии фолликулярных кист в яичниках или текомы наблюдались пролиферативные формы кистозной мастопатии (А. С. Жардецкий, 1959).

Надо полагать, что нарушение функции яичников предшествует развитию патологических изменений в молочных железах в виде гиперплазии последних, так как гормоны, вырабатываемые в яичнике, обуславливают циклические изменения в молочных железах.

В настоящее время большинство авторов (И. М. Грязнова, 1960; Н. И. Лазарев, 1963; Morton, 1946) объясняют развитие мастопатии молочных желез нарушением соотношения между эстрогенами и прогестероном. При этом одни авторы (Н. И. Лазарев, 1963; Brachetto-Brian, 1956) большее значение придают абсолютному повышению содержания эстрогенов в организме, другие (Taylor, 1936; Morton, 1946) считают, что и относительная гиперэстрогения вследствие недостаточного количества прогестерона в организме во вторую фазу менструального цикла также

может способствовать развитию мастопатии, чем и объясняется появление мастопатии при нормальном и даже пониженном уровне эстрогенов в организме.

Таким образом, при абсолютной или относительной гиперэстрогенизации организма часто наблюдается активация пролиферативных процессов и развитие гиперплазии молочных желез.

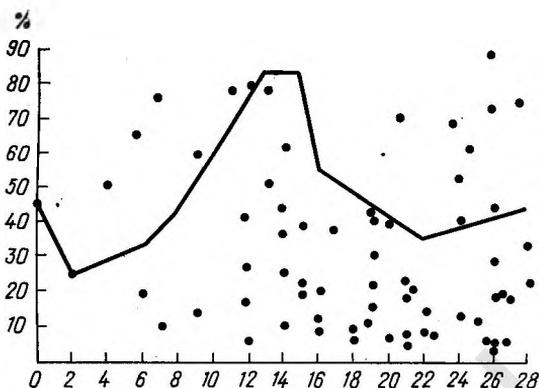
Значение гиперэстрогенизации организма в развитии мастопатии подтверждается также данными экспериментов с одновременным развитием дисгормональных пролифератов в молочных железах и матке (типа миомы матки, железисто-кистозной гиперплазии и полипоза эндометрия).

Наибольший же интерес для клинициста представляют данные относительно развития мастопатии и рака молочных желез более чем у 50% больных через 10—15 лет после удаления матки по поводу миомы при оставлении кистозно измененных яичников; наряду с этим нерезко выраженная мастопатия возникла лишь у 2 из 32 больных, подвергшихся пангистерэктомии (Ю. Н. Корпанов, 1963). Кроме того, имеются сообщения о выявлении мастопатии у 53—74% больных, страдающих миомой матки (В. В. Саушкина, 1959; Л. Н. Василевская, 1971).

У 98% больных мастопатией обнаружены значительные анатомические и функциональные изменения половой системы (С. А. Холдин, В. М. Попова, 1954; И. М. Грязнова, 1960; А. Б. Линник, 1961; И. А. Мануилова, 1964; Taylor, 1936; Nathanson, 1946). Так, мастопатия чаще развивается у бездетных женщин (Г. В. Шемякина, 1949; С. А. Холдин, 1959, 1960) или у женщин, у которых было мало родов и много абортгов (С. А. Холдин, В. М. Попова, 1954; И. М. Грязнова, 1960; И. А. Мануилова, 1964; Taylor, 1936). Некоторые авторы (С. А. Холдин, В. М. Попова, 1954) считают, что таких женщин 90—94% от всех больных мастопатией.

При гистологическом исследовании молочных желез у нерожавших и малорожавших женщин обнаружены так называемые промежуточные структуры, которые представляют собой неразвившиеся или недоразвитые части молочной железы, обычно встречающиеся только в период полового созревания (М. Г. Морозова, 1959). Более частое развитие мастопатии у этих женщин одни авторы объясняют отсутствием секреторной функции молочных желез, а другие (М. М. Авербах, 1958; Н. И. Лазарев, 1963) придают большое значение абортгам. Желтое тело беременности еще в течение длительного срока, прошедшего после аборта, выделяет большое количество прогестерона, который блокирует ЛГ гипофиза, и появляется избыток ФСГ гипофиза и эстрогенов. Таким образом, после аборта возникают такие гормональные взаимоотношения в организме, при которых в эксперименте развивается мастопатия. В литературе приводятся данные, согласно которым каждая больная мастопатией перенесла несколько (три и больше) абортгов (В. С. Суворин, 1959).

Рис. 100. КПИ при нормальном 28-дневном менструальном цикле (по Zinser). Точки—КПИ у больных мастопатией в различные дни менструального цикла.



Функциональные изменения в половой системе женщин при мастопатии в большинстве случаев (в 53—55%) выражаются в нарушении менструального цикла (С. А. Холдин, В. М. Попова, 1954; С. С. Атанасян, 1959; И. А. Мануилова, 1964). При этом менструации могут появляться с опозданием на 3—7 дней, становиться более обильными, продолжительными и болезненными, а иногда более скудными (Я. М. Брускин, 1962; И. А. Мануилова, 1964; Taylor, 1936). У каждой четвертой больной с мастопатией наблюдается резкое нарушение менструального цикла в виде ациклических кровотечений (И. А. Мануилова, 1964).

При обследовании таких больных по тестам функциональной диагностики мы выявили монофазную или двухфазную базальную температуру с незначительным повышением базальной температуры во вторую фазу в течение очень короткого времени. Цитология вагинального мазка часто указывает на отсутствие овуляции. При этом в течение всего менструального цикла может наблюдаться стойкая третья реакция вагинального мазка или неоднократно в течение менструального цикла определяется четвертая реакция вагинального мазка даже за 2—3 дня до появления кровянистых выделений.

Таким образом, мы наблюдали ановуляторные циклы у больных мастопатией как при чрезмерной, так и при недостаточной насыщенности организма эстрогенами. Более ясное представление о нарушении эстрогенной функции яичников у больных мастопатией можно получить при анализе кариопикнотического индекса в зависимости от дней менструального цикла (рис. 100).

При гистологическом исследовании эндометрия у больных мастопатией часто обнаруживают железисто-кистозную гиперплазию эндометрия, полипоз слизистой оболочки тела матки или слизистую оболочку в стадии неполноценной секреции (И. А. Мануилова, 1964). Предменструальный синдром в этих случаях наблюдается в 21% случаев (И. А. Мануилова, 1964).

Таким образом, изучение функциональных нарушений половой системы женщин, больных мастопатией, показало, что у них ановуляторный цикл встречается чаще, чем у здоровых женщин (у 2—3%) (Е. И. Кватер, 1956). Это подтверждается клиническими наблюдениями, гистологическими данными соскоба эндометрия, а также цитологической картиной вагинального мазка и базальной температурой. Можно полагать, что у ряда больных ановуляторный цикл может вести к гиперэстрогенизму и развитию не только функциональных, но и анатомических изменений в половой системе.

У 70% больных мастопатией обнаруживаются анатомические изменения в половой системе (И. А. Мануилова, 1964). Нередко наблюдается увеличение размера тела матки соответственно 5—6-й неделям беременности или развитие миомы тела матки, часто увеличение одного из яичников, хронический сальпингофорит, спайечные процессы, а также эндоцервицит и эрозии (С. А. Холдин, В. М. Попова, 1954; И. А. Мануилова, 1964; Taylor, 1936).

Имеются литературные данные об относительном исчезновении очагов мастопатии после операции ампутации шейки матки по поводу длительно не заживающих эрозий шейки матки (Taylor, 1936). Большинство авторов (Н. И. Лазарев, 1963; Taylor, 1936) большое значение в развитии мастопатии придают наличию кистозно измененных яичников. Так, во время операции по поводу миомы матки часто находят мелкокистозное перерождение яичников (М. Ю. Юркевич, В. Хмелевский, 1934). При гистологическом исследовании яичников у больных раком молочной железы множественные фолликулярные кисты были обнаружены у 93% больных (А. Б. Линник, 1961).

Экспериментальные исследования показали, что развитие миомы тела матки при мастопатии и одновременно развивающаяся дисгормональная гиперплазия эндометрия обусловлены гиперэстрогенизацией организма.

Таким образом, у больных мастопатией нарушения в половой системе могут быть функциональными или анатомическими, а также сочетанными (у 50%) (И. А. Мануилова, 1964). При отсутствии жалоб на какие-либо изменения в молочных железах, при наличии кистозно измененных яичников возможно одновременное существование «неклинической формы мастопатии» (З. В. Гольберт, 1953; А. В. Губарева, 1955). Так, по патологоанатомическим данным, при гистологическом исследовании молочных желез у 700 женщин, которые погибли не от заболевания молочных желез, мастопатия была обнаружена у 450, что подтверждает возможность гистологических изменений в молочных железах при отсутствии клинических данных мастопатии (А. Б. Линник, 1961).

Изучение метаболизма эстрогенных гормонов при заболеваниях молочных желез представляет значительный интерес, так как в эксперименте показано, что эстрогены, активируя процессы пролиферации, могут способствовать развитию рака молочных

желез (Lacassane, 1932). При определении суммарного количества эстрогенов при заболеваниях молочных желез было установлено отсутствие выраженного повышения уровня эстрогенов как при мастопатии (И. А. Эскин, В. И. Каждан, О. В. Святухина, 1955; И. А. Мануилова и др., 1964; Brown, 1958, Schubert, 1960), так и при раке молочных желез (И. А. Эскин, В. И. Каждан, О. В. Святухина, 1955; А. Я. Олиня, 1962; Brown, 1958). В то же время при определении у больных раком молочных желез в моче эстрогенов по фракциям было обнаружено повышение уровня эстриола (А. Я. Олиня, 1962), а при нагрузке эстрогенами — резкое повышение эстриола в моче (Brown, 1958).

В последнее время особое значение придают эстриолу, так как при выраженной гиперплазии молочных желез во время беременности повышение уровня эстрогенов происходит в основном за счет этой фракции. Кроме того, установлено, что эстриол оказывает на молочные железы такое же действие, как и стильбэстрол.

При фракционном определении эстрогенов в моче у больных мастопатией в течение менструального цикла (И. А. Мануилова и др., 1962; Schubert, 1960) обнаружены наибольшие отклонения в выделении эстриола. При этом у одних больных отмечалось резкое повышение содержания эстриола (выше нормы) в первую фазу менструального цикла (И. А. Мануилова и др., 1962; Schubert, 1960), а у других — во вторую, в то время как в первую фазу содержание его было значительно ниже нормы (И. А. Мануилова и др., 1962). При определении прегнандиола оказалось, что у большинства больных мастопатией количество его в моче во вторую фазу менструального цикла ниже нормы (1—2 мг/сут); это можно объяснить относительной частотой ановуляторных циклов при мастопатии (И. А. Мануилова и др., 1962) или неполноценной лютеиновой фазой (И. А. Мануилова и др., 1971). Содержание 17-кетостероидов мочи у больных мастопатией также стоит на низком уровне (И. А. Эскин, В. И. Каждан, О. В. Святухина, 1956; И. А. Мануилова и др., 1962), что может указывать на относительную гиперэстрогенизацию организма. При раке молочных желез экскреция 17-кетостероидов мочи остается в пределах нормы (Taylor, Suecle, Twonbly, 1943) или ниже нормы (Holliday, Kellie, Wade, 1957).

Таким образом, как литературные данные, так и наши наблюдения свидетельствуют о нарушении метаболизма стероидных гормонов у больных мастопатией; однако характер этих нарушений еще подробно не изучен.

Изучение гонадотропной функции у больных с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией показало снижение пика циклической секреции ЛГ у половины больных и более позднее появление его, чем в норме, что, очевидно, связано с замедленным созреванием фолликула и появлением поздней овуляции.

Имеются сообщения о благоприятных результатах терапии синтетическими прогестинами больных диффузной фиброзно-кис-

тозной мастопатии. Так, Pincus и Garcia обнаружили уменьшение диффузных узелковых уплотнений молочных желез у 1000 женщин, получавших эновид с целью контрацепции. И. А. Мануилова с соавторами (1972) наблюдали резко выраженную тенденцию к уменьшению количества железистой ткани как при фиброзно-кистозной, так и при железистой формах мастопатии. Однако этот эффект замечался лишь при непрерывном, длительном (в течение 6—12 мес, по 21-й день ежемесячно) введении прогестинов (ановлар, стедерил, инфекундин); при введении же короткими прерывистыми курсами прогестинов происходит, наоборот, увеличение количества железистой ткани независимо от типа мастопатии, наблюдаемой до лечения.

Сравнительное изучение функции яичников и содержания полового хроматина в опухоли у больных с узловатыми формами мастопатии и фиброаденомой дало возможность обнаружить наличие определенной зависимости между эстрогенной насыщенностью организма и ядерным полом опухоли. Исследования, проведенные Т. А. Широковой (1970), показали, что у каждого 2 из 3 больных происходит трансформация ядерного пола опухоли молочной железы в «мужской» или «интерсексуальный» вследствие снижения количества полового хроматина. Это, как правило, наблюдалось у больных с повышенной эстрогенной насыщенностью организма и высоким КПИ при наличии монофазного цикла. У остальных $\frac{1}{3}$ больных на фоне некоторой гипоэстрогении и неполноценной лютеиновой фазы ядерный пол опухолевой ткани соответствовал генетическому полу больных.

На основании этих данных можно полагать, что трансформация ядерного пола или снижение количества положительных ядер Барра в опухоли является следствием усиления пролиферативной активности железистого эпителия молочных желез как гормонозависимого органа, возникающей под воздействием повышенной эстрогенной стимуляции.

Наше предположение о том, что трансформация женского ядерного пола в «мужской» или «интерсексуальный» происходит в результате активации пролиферативных процессов в организме, подтверждается и данными цитогистологического исследования. Так, у каждого 2 из 3 женщин с резко выраженной пролиферацией эпителия опухоли и наличием атипичности клеток, признаков незрелости клеточных ядер ядерный пол опухоли был мужским или интерсексуальным. У этих больных, как правило, наблюдались гиперэстрогения с выпадением лютеиновой фазы (ановуляторный цикл) и рецидивы опухоли молочной железы отмечались в 6 раз чаще, чем в группе больных, у которых ядерный пол опухоли оставался женским и соответствовал генетическому полу носителя.

Результаты сравнительного изучения количества полового хроматина в опухоли и функции яичников показали, что длительная гиперэстрогения вследствие отсутствия действия прогестерона при ановуляции приводит к более выраженной активации

пролиферативных процессов в клетках опухоли молочной железы, что подтверждается цитологически появлением атипичных и незрелых клеток и снижением количества полового хроматина в клетках опухолевой ткани. Увеличение количества рецидивов опухоли при более глубоких нарушениях функции яичников свидетельствует о наличии зависимости между функциональными и органическими изменениями.

Приведенные данные показывают, что при ановуляции нарушение ритmicности в выделении половых стероидов вызывает более длительное, иногда почти непрерывное воздействие эстрогенов, которые активируют только пролиферативные процессы в органах-мишенях без последующей секреторной трансформации пролиферативного эпителия вследствие отсутствия овуляции, а следовательно, и прогестерона. Это обуславливает количественные нарушения соотношений эстроген—прогестерон в сторону увеличения эстрогенов, что вызывает развитие гиперпластических процессов в молочных железах.

Согласно литературным данным, известно, что дисфункциональные кровотечения сопровождаются развитием гиперпластических процессов в эндометрии в 42—66% случаев (В. А. Покровский, 1964; С. Е. Поллак, 1963; Е. И. Кватер, 1967; Melik e. a., 1959; Magat, 1966; Uher, 1966), при этом атипичная гиперплазия и аденоматозные полипы наблюдаются в 22,5% случаев (Л. Р. Аветисова, 1972).

Большинство исследователей рассматривают атипичские гиперплазии и аденоматозные полипы как предраковые заболевания и считают, что длительно текущие, рецидивирующие, не поддающиеся лечению гиперплазии особенно склонны к малигнизации (Ф. А. Сыроватко, 1957; В. П. Маркина, 1966; А. И. Серебров, 1968; Armenia e. a., 1957; Moricard, 1958).

Динамические клинико-морфологические исследования показали возможность последовательного развития у одной и той же больной железисто-кистозной гиперплазии, через 3—4 года — аденоматозной гиперплазии, затем рака *in situ* и, наконец, через 4 года рака эндометрия (Б. И. Табачник, 1967; Hertig, Gore, 1963). Подобная последовательность в развитии ракового процесса в эндометрии доказана в эксперименте (Л. М. Шабад, 1967). Косвенным доказательством наличия определенной последовательности в развитии процесса малигнизации могут быть данные Б. И. Табачника, показавшего, что среди женщин с железисто-кистозной гиперплазией рак эндометрия развивается в соотношении 2,5 : 1000, а среди женщин с атипичской гиперплазией — во много раз чаще (47 : 1000).

При сравнительном изучении митотического режима эндометрия у здоровых женщин, при гиперплазии и раке эндометрия было обнаружено, что митотическая активность при всех гиперпластических процессах мало отличается от нормы и в среднем составляет 51—60 митозов на 100 полей зрения.

Одной из особенностей пролиферации при гиперплазии эндометрия является относительное увеличение (в 2 раза) количества митозов, находящихся на стадии метафазы. Так, в эндометрии при нормальном менструальном цикле на стадии метафазы находится 28,3% всех делящихся клеток, при гиперплазиях эндометрия — 64%, а при раке эндометрия — 71% всех делящихся клеток.

Наиболее характерной особенностью предраковой пролиферации эндометрия является высокий процент патологических митозов. Так, в нормальной эндометрии наблюдается не больше 2% патологических митозов, при железисто-кистозной гиперплазии частота их возрастает в 10 раз (20%), а при атипической гиперплазии — в 15 раз (31%), т. е. каждая третья клетка делится неправильно. Частота патологических митозов при раке эндометрия составляет 44%, т. е. почти каждая вторая клетка делится ненормально.

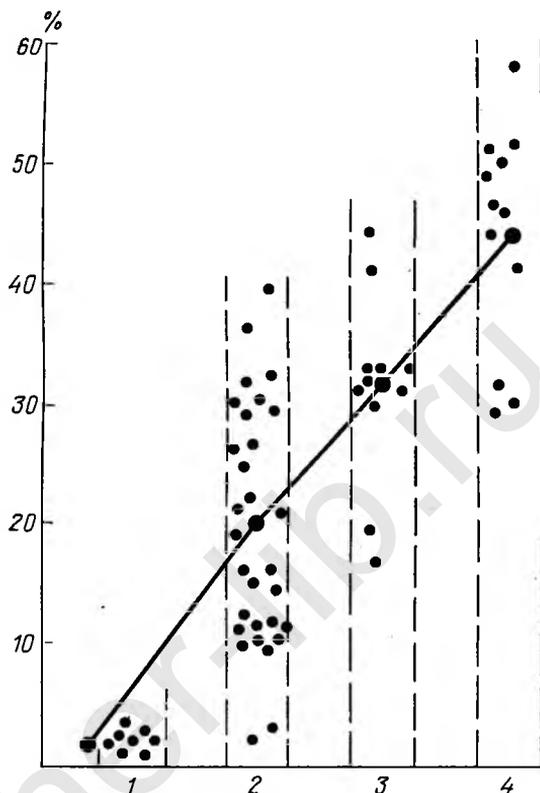
Наряду с увеличением общего количества патологических митозов при атипической гиперплазии мы наблюдали появление грубых нарушений деления клеток, таких, как моноцентрический и многополюсный митозы, полная метафаза, рассеивание хромосом в метафазе, появление которых в большом количестве характерно для рака эндометрия.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что по мере прогрессирования патологического процесса вначале возникают количественные нарушения в митотическом режиме эндометрия (увеличение числа метафаз и патологических митозов при железисто-кистозной гиперплазии), которые затем переходят в качественные изменения, характеризующиеся появлением таких грубых форм патологических митозов, которые обычно встречаются только при раке эндометрия.

Следует отметить, что при одной и той же гистологической картине данные митотического режима (особенно частота патологических митозов в гиперплазированном эндометрии) могут быть различными, а это дает основание подразделить как железисто-кистозные, так и атипические гиперплазии на «спокойные» и «угрожаемые» в отношении малигнизации. При «угрожаемых» гиперплазиях количество патологических митозов и их грубых форм превышает средние данные, характерные для этой группы (рис. 101). Возможно, что обнаруженный нами различный митотический режим некоторых видов гиперплазии и объясняет их различное клиническое течение и прогноз. Проведенные нами исследования дали возможность выявить цитологический критерий предрака, выражающийся в увеличении числа патологических митозов до 30% и выше и появлении таких форм митозов, как моноцентрический, рассеивание хромосом в метафазе и поляя метафаза. Эти цитологические особенности в гиперплазированном эндометрии появляются на 2—2½ года раньше, чем формируются гистологические признаки малигнизации.

Рис. 101. Патологические митозы (в процентах) при различных гиперпластических состояниях эндометрия.

1 — нормальная слизистая оболочка; 2 — железистокистозная гиперплазия; 3 — атипичная гиперплазия; 4 — рак тела матки.



Таким образом, изучение митотического режима гиперплазии эндометрия показало, что по мере прогрессирования гиперпластического процесса происходит увеличение числа патологических митозов и разнообразия их форм, что является одним из новых доказательств того, что некоторые виды гиперплазии эндометрия представляют собой различные этапы единого патологического процесса, конечной стадией которого является рак.

Изучение отдаленных результатов дисфункциональных ювенильных кровотечений у 291 больной через 5—10 лет показало, что каждая четвертая больная (24%) была подвергнута хирургическому вмешательству по поводу гинекологического заболевания, а у 4 больных был обнаружен рак тела матки в возрасте 23—33 лет (Southam, Richart, 1966).

Большой интерес представляют данные Л. Р. Аветисовой (1972), изучившей отдаленные результаты через 5—10 лет у 291 больной, перенесшей ювенильные кровотечения, в зависимости от степени нормализации менструального цикла. Согласно этим данным, у 105 женщин с наступившей нормализацией менструального цикла гинекологических заболеваний обнаружено не было,

а у 184 больных с нарушенным менструальным циклом при среднем возрасте $24,8 \pm 4,2$ года органические заболевания гениталий наблюдались почти у каждой второй больной (у 45,8%): склерокистозные яичники (у 19%), атипичская гиперплазия и аденоматозные полипы (у 10%), эндометриоз (у 5%), миома матки (у 4,6%), кисты яичников (у 7,2%). Эти данные являются бесспорным доказательством большой роли функциональных нарушений в генезе органических изменений в гормонозависимых органах.

Установление гормонального характера нарушений при этих заболеваниях, с одной стороны, и обратное их развитие под влиянием различных видов гормональной терапии — с другой, также убедительно доказывает гормональную природу их происхождения, а следовательно, возможность не только их своевременного консервативного лечения, но и профилактики их возникновения.

На основании сказанного можно считать, что в результате исследований последних лет стерлась грань между функциональными и некоторыми органическими заболеваниями половой системы. Доказано, что функциональные нарушения часто являются предстадией многих органических заболеваний в гормонозависимых органах. Наряду с этим установлена положительная взаимосвязь между ановуляцией или длительной эстрогенной терапией свыше 2 лет и частотой аденокарциномы эндометрия (McCaу, 1951).

В заключение можно сказать, что функциональные нарушения у женщин, как правило, проявляются в виде ановуляции, которая сопровождается относительным увеличением эстрогенов и отсутствием циклической секреции ЛГ с последующей ановуляцией на фоне недостатка прогестерона, что приводит к развитию гиперпластических процессов в гормонозависимых органах.

Исследования, проведенные на клеточном уровне, показали, что гиперпластические процессы сопровождаются нарушением процесса деления клеток как в количественном, так и в качественном отношении, что может приводить при прогрессировании заболевания к появлению атипичных клеток, характерных даже для ракового процесса. Однако, исходя из современной концепции механизма канцерогенеза, остается неясным, является ли ановуляция начальным или ускоряющим или тем и другим фактором в развитии рака эндометрия (King, 1970).

Все сказанное дает основание полагать, что своевременное лечение дисфункциональных нарушений у женщин, а также воспалительных заболеваний гениталий, часто сопровождающихся ановуляцией, может значительно снизить частоту развития органических заболеваний молочных желез и гениталий, что приведет не только к уменьшению количества хирургических вмешательств, но и к сохранению генеративной функции и здоровья многих женщин.

Литература

- Аветисова Л. Р.* Менструальная, генеративная функция и гинекологические заболевания у женщин, перенесших ювенильные кровотечения. — «Акуш. и гин.», 1972, № 4, с. 50.
- Василевская Л. Н.* Гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения при сочетанных дисгормональных гиперплазиях матки и молочных желез — «Акуш. и гин.», 1971, № 9, с. 10.
- Ирд Э. А.* Фолликулярные кисты яичника и дисгормональные опухоли. Л., «Медицина», 1966, 119 с.
- Кватер Е. И.* Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М., «Медицина», 1967, 356 с.
- Крутьковская Н. П.* Некоторые особенности пролиферации эндометрия при гиперпластических процессах. — «Арх. пат.», 1969, № 10, с. 71.
- Мануилова И. А.* Состояние половой системы у женщин, страдающих мастопатией. — «Акуш. и гин.», 1964, № 3, с. 82.
- Мануилова И. А.* Гормональные особенности у женщин после субтотальной резекции яичников. — «Сов. мед.», 1970, № 5, с. 88.
- Мануилова И. А., Пшеничникова Т. Я.* Особенности гипофизарно-яичниковых взаимоотношений у больных диффузной фиброзно-кистозной мастопатией. — «Акуш. и гин.», 1970, № 12, с. 8.
- Маркина В. П.* Кровотечения в менопаузе. — «Сов. мед.», 1966, № 1, с. 55.
- Мануилова И. А., Пшеничникова Т. Я.* О применении синтетических прогестинов при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. — «Сов. мед.», 1972, № 12, с. 30.
- Пальческий Е. И.* О прогностическом значении гистохимических исследований при раке молочной железы. — «Вопр. онкол.», 1965, № 5, с. 30.
- Серебров А. И.* Рак матки. Л., «Медицина», 1968, 326 с.
- Табачник В. И.* Связь между железистой гиперплазией эндометрия и развитием рака тела матки. — «Вопр. онкол.», 1967, № 9, с. 40.
- Шабал Л. М.* Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте. М., «Медицина», 1967, 384 с.
- Широкова Т. А., Мануилова И. П., Бехтерева Н. Ф.* О взаимосвязи яичников и полового хроматина в дисгормональных опухолях молочных желез. — «Сов. мед.», 1969, № 8, с. 53.
- King R.* Biochemical aspects of tumours of the female reproductive tract. In: Scientific foundations of obstet. and Gynaecology. London, 1970, p. 27.
- McKay.* Cit. by King R., 1970.
- Mogat A.* Poznamky k histologickym nalezom prl recidivujucuch dysfunkcných krasaniach. — «Čsl. Gynec.», 1966, m. 31, c. 25.
- Southam A., Richart R.* The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1966, v. 94, p. 637.
- Uher M.* Vyskyt a klinike sledovani atypicke hyperplazie endometrica. — «Čsl. Gynec.», 1966, m. 31, c. 20.

XI. Изменения в нейро-эндокринной системе при гинекологических операциях

Основу метаболической защиты хирургических гинекологических больных, так же как и любых больных, подвергающихся хирургическому вмешательству, составляют данные изучения особенностей течения обменных процессов в организме как во время операции, так и в послеоперационном периоде, включая и отдаленные сроки наблюдения. В связи с этим очевидно, что представления о субмолекулярном, анатомическом и метаболическом эффекте хирургического вмешательства должны способствовать выбору рациональной врачебной тактики при лечении этих больных.

Основные изменения, возникающие в организме больных при хирургических вмешательствах, являются следствием воздействия эмоционально-психического стресса, наркоза и хирургической травмы. Тяжесть этих изменений во многом обуславливается исходным состоянием больного, специфическими влияниями различных наркотических веществ и миорелаксантов и особенно тяжестью и травматичностью операции и величиной операционной кровопотери.

Многообразные изменения, возникающие в деятельности различных органов и систем, складываются из общих и местных реакций организма. Местные изменения возникают непосредственно в области операционной раны, общие — сопровождаются функциональными изменениями со стороны нейро-эндокринной, сердечно-сосудистой систем, обмена веществ и др.

Нейро-эндокринные сдвиги, возникающие в ответ на воздействие перечисленных факторов, определяются во многом реакциями со стороны гипоталамо-гипофизарной системы и степень их выраженности связана с особенностями функционального состояния последней. Изменения со стороны нейро-эндокринной системы при хирургическом стрессе играют важную роль в обеспечении организма необходимой для поддержания гомеостаза

энергией. В результате активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы основной эффект осуществляется на клеточном уровне: стимулируются окислительно-восстановительные процессы, процессы, связанные с циклом трикарбоновых кислот и электронно-транспортной системой. Возникающее при этом повышение энергии способствует заживлению раны, выработке антител, ресинтезу гемоглобина, восстановлению жира и др. (Schumer, 1965). Реакции на наркоз и хирургическую травму носят в основном неспецифический характер, течение их во многом идентично у представителей обоего пола. Аналогичные реакции и состояние напряжения, как известно, не только сопутствуют хирургическому вмешательству, но и возникают также под действием других стрессорных агентов-травм, ожогов, тяжелых соматических и инфекционных заболеваний.

Согласно современным представлениям, выделяют следующие основные этапы в связи с хирургическим вмешательством и наркозом:

1) предоперационное эмоциональное напряжение, складывающееся из реакции с момента госпитализации больного в стационар до начала операции с особым выделением фазы, непосредственно предшествующей началу наркоза и хирургического вмешательства (так называемый «символический» стресс);

2) момент наркоза и операции;

3) послеоперационный период, включающий в себя фазу так называемого «острого послеоперационного состояния» или, по В. И. Стручкову (1962), «раннюю фазу» и «период реабилитации» или «отдаленную фазу». Продолжительность первой из этих фаз находится в пределах 1—10 дней, а период реабилитации продолжается до полного обратного развития вызванных операций изменений. Продолжительность и выраженность этих состояний, так же как и непосредственных реакций на наркоз и хирургическую травму, определяется возрастом больных, состоянием общей реактивности организма и тяжестью хирургического вмешательства. Глубина послеоперационных метаболических нарушений, темп их возникновения и обратного развития не только определяются перечисленными факторами, но и зависят также от общих изменений, обусловленных основным заболеванием, и наличия сопутствующих заболеваний, т. е. от так называемого преморбидного состояния.

Как уже указывалось, метаболические реакции у хирургических больных носят во многом неспецифический характер и имеют однотипную направленность при хирургических вмешательствах на различных органах у представителей обоего пола. Вместе с тем у гинекологических больных послеоперационные нейроэндокринные изменения характеризуются определенным своеобразием. Так, функциональное состояние нейроэндокринной системы женщины и, следовательно, реактивность ее находятся в определенной зависимости от физиологических периодов жизни

женщины — периода детства, полового созревания, половой зрелости, климактерического периода, переходного и старческого возраста, а в зрелом возрасте довольно тесно связаны с фазами менструального цикла.

Наряду с этим хирургические вмешательства при гинекологических заболеваниях чаще всего производятся на гормонально-зависимых или гормональнопродуцирующих органах, в связи с чем выключение одного из этих звеньев цепи нейро-гуморальной регуляции половой системы может оказывать существенное влияние на функциональное состояние организма женщины.

Своеобразие преморбидного фона у гинекологических больных нередко бывает отягощено наличием предшествующих операции изменений в нейро-эндокринной системе, а также хронической анемии и железодефицитных состояний, являющихся чаще всего следствием повышенной менструальной кровопотери, сопутствующей многим заболеваниям женской половой системы, а также массивных кровопотерь при различных акушерских осложнениях. Все это, естественно, может сказываться на особенностях метаболических послеоперационных нарушений у гинекологических больных и говорит о необходимости обращать более серьезное внимание на изучение специфических реакций женского организма во время наркоза и хирургической травмы.

Как уже указывалось, глубина послеоперационных метаболических нарушений во многом определяется величиной кровопотери, сопутствующей хирургическому вмешательству. Так, при гравиметрическом измерении средняя кровопотеря при гинекологических операциях находится в пределах от 482 (Nobel e. a., 1966) до 661 мл (Miecznikowski e. a., 1959). Наибольшая кровопотеря сопутствует, по Г. А. Сапрыкину (1966), расширенной экстирпации матки (707 мл), наименьшая — передней и задней пластике влагалища (216 мл) и овариотомии (254 мл). При определении величины операционной кровопотери с помощью более объективного метода радиоиндикации Cr^{51} величины операционной кровопотери заметно ниже. Так, по наблюдениям И. Л. Лаврушко и Ю. Н. Касаткина (1960), кровопотеря при надвлагалищной ампутации матки составляет 204 ± 21 мл, при экстирпации матки — 390 ± 95 мл, а по данным Ф. А. Сыроватко с соавторами (1970), — 149 и 304 мл соответственно.

Для первой фазы послеоперационного периода — «катаболической» (по Montgomery, Welbourn, 1963) или «фазы повреждения» (по Moore, 1959), продолжающейся от 1 до 10 дней, характерны значительные изменения обмена белков, жиров и углеводов, водно-электролитного баланса, ионного равновесия. Наиболее типичными процессами этого периода являются внеклеточная задержка жидкости с понижением (в течение 24—36 ч) диуреза, разрушение белков из скелетных мышц и других тканей и сопутствующее этим катаболическим процессам повышенное выведение азота с мочой. Пополнение энергетического баланса в этот период значительной

напряженности жизненных функций организма происходит за счет энергии, освобождающейся при распаде белков, окислении жиров и в небольшой степени за счет углеводов. Изменения и направленность водно-электролитного баланса характеризуются повышенной экскрецией калия, освобождающегося из разрушенных мышечных клеток и находившихся в клетках ионов калия, где происходит частично замещение его ионами натрия и водорода из внеклеточной жидкости. По наблюдениям А. А. Крохолева (1963), уровень экскреции калия с мочой возрастает после хирургических вмешательств в $1\frac{1}{2}$ —3 раза. Наряду с этим ионы натрия и хлора задерживаются в организме и уровень выделения их с мочой соответственно уменьшается. Высказывается предположение, что в результате мобилизации белков поврежденные ткани снабжаются аминокислотами и что задержка натрия способствует поддержанию гомеостаза в течение периода относительного обезвоживания организма.

Окончание катаболической фазы обычно совпадает с моментом окончания остро го послеоперационного состояния и колеблется при различных хирургических вмешательствах в пределах 4—9 дней. Первым признаком смены направленности обмена веществ и наступления следующей — анаболической, фазы послеоперационного периода является внезапное уменьшение уровня выделения калия с мочой, вслед за которым спустя 1—2 дня наступает и уменьшение потери азота. Таким образом выявляются признаки начинающегося в организме преобладания процессов синтеза белков над их распадом. Довольно быстро повышается натриурез. Эта анаболическая направленность обменных процессов продолжается в течение всего периода выздоровления. Синтез белка преобладает над распадом до момента восстановления мышечной массы и силы замещения жировой ткани, которая была мобилизована для обеспечения организма энергией. Эти восстановительные процессы могут продолжаться от 1—2 нед до нескольких месяцев.

В возникновении и обратном развитии описанных метаболических нарушений существенную роль играют изменения функционального состояния нейро-эндокринной системы и в первую очередь состояние гипоталамо-гипофизарного ее отдела и надпочечников.

Одной из наиболее типичных реакций в ответ на стрессовые ситуации является усиление адренокортикотропных влияний, происходящее частично за счет образования других гормонов, например, гонадотропных гормонов и СТГ, и повышение тонуса симпатико-адреналовой системы. Имеются данные о том, что в первые несколько секунд после травмы повышается содержание в крови катехоламинов главным образом за счет норадrenalина, затем увеличивается активность АКТГ и спустя несколько минут нарастает уровень содержания кортикостероидов. Высказывается предположение о том, что катехоламины играют стимулирующую

роль в секреции АКТГ в ответ на стресс. Функциональные изменения обнаруживаются со стороны адено- и нейрогипофиза. Повышенное выделение АДГ вызывает послеоперационную олигурию. Не исключено также (Г. Мэгун, 1965), что АДГ и вазопрессин принимают участие в усилении адренкортикотропных влияний.

Упомянутые реакции организма, в том числе и активация симпатико-адреналовой системы, приводят к повышенному выделению с мочой катехоламинов и обуславливаются предоперационным эмоциональным напряжением, болью, олигемическим шоком.

Изменения функции коры надпочечников в ответ на хирургический стресс характеризуются повышенным образованием и выделением гидрокортизона и, возможно, альдостерона. Концентрация гидрокортизона в плазме крови возрастает в 2—5 раз, причем этот подъем определяется глубиной хирургической травмы и обратно пропорционален состоянию обмена в печени и почках. Обычно повышенный уровень гидрокортизона в плазме периферической крови держится в течение 4—6 ч и постепенно возвращается к исходному уровню в пределах последующих 10—12 ч после операции. Соответственно этому после операции в 2—3 раза возрастает уровень экскреции с мочой гидрокортизона и его метаболитов.

Основной метаболический эффект гидрокортизона — это влияние на углеводный обмен, повышение уровня содержания сахара в крови. Гидрокортизон стимулирует глюконеогенез, т. е. превращение жира и аминокислот в глюкозу и гликоген, за счет влияния на энзимную систему дикарбосилового шунта, функционирующего в связи с лимонной кислотой, с обратимым гликолитическим обменом от пирувата до глюкозы. Глюконеогенез в свою очередь связан с катаболизмом белков. В течение первых этапов катаболической фазы степень утилизации гидрокортизона тканями снижена.

Имеются также косвенные доказательства того, что в эту фазу послеоперационного периода повышено образование минералокортикоидов — альдостерона и дезоксикортикостеронацетата (ДОКСА), регулирующих обмен воды и электролитов после травмы, что способствует повышению адаптации к стрессу. В свою очередь образование альдостерона связано с выделением специфического альдостеронстимулирующего гормона, образующегося при снижении почечного кровотока в юстагломерулярных клетках почек, расположенных в стенках афферентных артериол. Повышенная выработка альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников способствует задержке натрия и воды почками.

Изменения секреции и обменных превращений гидрокортизона после хирургических вмешательств тесно связаны с изменениями обменных превращений аскорбиновой кислоты, одним из основных депо которой в организме является кора надпочечников. Аскорбиновая кислота обладает высоким окислительно-восстановительным потенциалом и принимает участие в цепных реакциях,

связанных с циклом Кребса. Аскорбиновая кислота участвует в различных этапах биосинтеза и обмена надпочечниковых стероидов, выполняя функцию переносчика водорода при окислении стероидов.

Таким образом, очевидно, что аскорбиновая кислота принимает активное участие в усилении кортикостероидных влияний в условиях физиологической цепи стрессорного напряжения. Дефицит же аскорбиновой кислоты ослабляет сопротивляемость организма к стрессу и проводящим его моментам, вызывая гипофункцию коры надпочечников, особенно касающуюся секреции глюкокортикоидов. В эксперименте было показано, что дефицит аскорбиновой кислоты способствует нарушению не только синтеза, но и обмена кортикостероидных гормонов и развитию признаков надпочечниковой недостаточности.

В то же время при введении экзогенных кортикостероидов потребление и выведение из организма аскорбиновой кислоты замедляется (Chalopin *et al.*, 1966). Аскорбиновая кислота, кроме того, является необходимым витамином, обеспечивающим последовательное развитие обменных реакций компенсаторного характера и, в частности, завершающим процессы регенерации в тканях и, следовательно, репаративные процессы.

Уровень содержания в крови кортикостероидов во время операции определяется не только секреторной активностью коры надпочечников, но также скоростью удаления их из крови и уровнем экскреции с мочой. В частности, связывание гидрокортизона транскортином и инактивация его меняются при различных физиологических и патологических состояниях организма. В норме около 90% гидрокортизона находится в связанном с белками состоянии. Гидрокортизон связывается также почти полностью с транскортином при содержании его в крови в количестве 20 мкг/100 мл плазмы. При повышении концентрации гидрокортизона в плазме крови в 5—10 раз по сравнению с нормой степень связывания снижается на 9—32% (В. Б. Розен, 1964). Соответственно этому повышается клиренс избытка стероидов через почечные клубочки, чем частично и можно объяснить повышенный уровень экскреции с мочой кортикостероидов в первые дни послеоперационного периода. Возможно, однако, что играет роль также и наступающая после операции гипопроотеинемия и олигурия.

Сопутствующие стрессу биохимические сдвиги сочетаются обычно с обратимыми морфологическими изменениями в коре надпочечников. Так, в эксперименте, введение высоких доз АКГГ вызывает значительное уменьшение величины ядер клеток клубочковой зоны (Smollich, 1964). В пучковой зоне коры надпочечников при стрессе под влиянием АКГГ последовательно развивается застой крови, после чего из внутренней трети пучковой зоны исчезает холестерин, усиливается активность фосфатаз, накапливается РНК. Наряду с этим отмечается диффузное исчезновение липидов (предшественников кортикостероидов). Интенсивность

описанных изменений соответствует тяжести и продолжительности хирургического стресса, но признаки максимальной адреноркортикотропной активности по исчезновению липоидов из клеток коры надпочечников обнаруживаются спустя 15—20 ч после стресса. Отмечаемое при стрессе сочетанное влияние повышенных количеств катехоламинов и кортикостероидов играет важную роль в поддержании вазомоторного тонуса.

Реакции организма гинекологических больных при хирургическом вмешательстве повторяют в известной степени описанные выше закономерности. Так, при гинекологических операциях, проведенных под эндотрахеальным наркозом закисью азота с кислородом и миорелаксантами, по данным В. И. Потанина (1964), содержание катехоламинов в венозной крови повышается в основном за счет свободных форм адреналиноподобных веществ уже в период предоперационного обследования. Во время операции и в течение последующих 48 ч с момента ее окончания также наблюдается существенное повышение тонуса симпатико-адреналовой системы. При этом в крови хирургических гинекологических больных определяются так же, как и в период предоперационного эмоционального напряжения, преимущественно свободные формы адреналиноподобных веществ.

Гинекологические операции у больных доброкачественными опухолями женских половых органов сопровождаются активацией кортикостероидной функции надпочечников с повышением уровня содержания в плазме крови 11- и 17-оксикортикостероидов. По данным Е. М. Вихляевой с соавторами (1968), это ограничивается в основном временем операции и достигает максимума к концу ее. В течение первых 2 ч после хирургического вмешательства уровень гидрокортизона в плазме крови хотя и остается повышенным, но степень достоверности различий по сравнению с исходным уровнем заметно снижается, а на 3-и сутки послеоперационного периода содержание гидрокортизона в плазме крови у всех обследованных от исходного не отличается.

Динамика изменений содержания в плазме крови не связанных с белком (активных) фракций и суммарных 11-оксикортикостероидов на различных этапах хирургического вмешательства неодинакова. Так, тенденция к нарастанию содержания в плазме крови суммарных 11-оксикортикостероидов появляется уже при так называемом эмоциональном стрессе перед началом наркоза; отчетливое нарастание почти в $1\frac{1}{2}$ раза (с $21,2 \pm 1,73$ до $31,2 \pm 4,1$ мкг%) было отмечено к концу операции.

Наряду с этим содержание в плазме крови не связанных с белком фракций отчетливо возрастает уже перед началом наркоза (с $3,5 \pm 0,6$ до $5,4 \pm 1,2$ мкг%) и к концу операции достигает $6,1 \pm 0,3$ мкг%. Процесс связывания кортикостероидов с белками сыворотки крови в этих условиях не нарушается и соотношение между свободными и суммарными 11-оксикортикостероидами существенно не меняется. Относительно быстрое снижение

уровня общих 11-оксикортикостероидов в плазме крови после операции можно частично связать с тем, что период полураспада гидрокортизона в организме человека колеблется в пределах довольно короткого времени — от 90 до 110 мин.

Иной характер имеют изменения уровня выделения 17-оксикортикостероидов с мочой, который возрастает в послеоперационном периоде почти в 3 раза, оставаясь повышенным в течение довольно длительного времени. Так, уровень экскреции суммарных 17-оксикортикостероидов в 1-й день послеоперационного периода повышается на 178%, на 2-й день — на 183% и только к 7—10-му дню послеоперационного периода содержание 17-оксикортикостероидов в моче возвращается к исходному уровню. В первые дни после операции повышение выделения с мочой 17-оксикортикостероидов происходит преимущественно за счет нарастания выделения связанных форм; к 7—10-м же суткам послеоперационного периода, в конце катаболической фазы, наблюдается изменение процесса связывания гормонов с белками и процентное соотношение свободных и суммарных 17-оксикортикостероидов снижается. Соответственно этому соотношение свободных и общих 17-оксикортикостероидов снижается с $17,7 \pm 3,61\%$ до операции $10,8 \pm 2,49\%$ на 1-й день и $7,6 \pm 4,7\%$ на 2-й день после операции. Однако к концу катаболической фазы, на 7—10-й день послеоперационного периода выделение свободного гидрокортизона с мочой возрастает до $26,9 \pm 4,23\%$ (З. П. Юдина, 1964).

Наряду с этими изменениями в секреции и обменных превращениях глюкокортикоидов у гинекологических больных во время и после операции меняется и клиренс аскорбиновой кислоты. Последний имеет тенденцию к нарастанию в начале операции, существенно повышается в течение первых 3 дней послеоперационного периода, что приводит к послеоперационному дефициту аскорбиновой кислоты в организме хирургических больных (Р. М. Лутошкина, 1970) — уровень содержания ее в сыворотке крови опускается ниже физиологических пределов.

Нарастание клиренса аскорбиновой кислоты к концу операции обуславливается усилением обмена аскорбиновой кислоты в период активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а повышение уровня выделения метаболитов ее с мочой в пределах первых 5 дней послеоперационного периода в 2 раза превышает исходный. Максимум же выделения с мочой восстановленной аскорбиновой кислоты достигается к концу 1-х суток послеоперационного периода, в последующем уровень выделения ее постепенно снижается.

Отмеченные особенности изменений глюкокортикоидной функции надпочечников после операции сочетаются с изменениями функции печени и процессов биосинтеза белка в организме гинекологических больных. Наиболее отчетливые изменения в составе сывороточных белков у больных доброкачественными опухолями матки без признаков анемии в исходном состоянии

наступают, по данным А. Н. Новиковой (1970), к 3-му дню после операции. У упомянутого контингента гинекологических больных снижение общего сывороточного белка происходит в физиологических пределах (в среднем на 1,1 г%) и главным образом за счет альбуминов. Отмечаются также изменения и со стороны глобулиновых фракций — снижение количества β - и γ -фракций и нарастание содержания α_1 - и α_2 -глобулинов. Наиболее характерной особенностью изменений белкового спектра крови является диспротеинемия со снижением альбумино-глобулинового коэффициента до 0,6—0,8 (Е. М. Вихляева и др., 1968; Н. В. Стрижова, 1969). Несколько менее выраженные сдвиги аналогичной направленности обнаруживаются на 9-й день после операции.

Приведенные данные позволяют считать, что у соматически неосложненных гинекологических больных доброкачественными опухолями женской половой системы наибольшей выраженности достигают метаболические нарушения к 3-му дню послеоперационного периода, когда отчетливо выявляются изменения, характерные для катаболической фазы острого послеоперационного состояния.

Литературные данные так же, как и результаты проведенных в нашей клинике наблюдений, показывают, что изменения интенсивности биосинтеза и обменных превращений аскорбиновой кислоты и глюкокортикоидов у гинекологических больных после операции в большей степени обусловлены изменениями обменных превращений этих биологически активных веществ в печени, чем снижением активности самой коры надпочечников. Согласно экспериментальным данным, снижение сывороточного белка после операции, так же как и нарастание уровня содержания гидрокортизона в плазме крови, обусловлено скорее влиянием АКТГ, чем непосредственным влиянием больших количеств гидрокортизона.

В условиях хирургического стресса у соматически здоровых гинекологических больных функциональные резервы гипоталамо-гипофизарной системы существенно не нарушаются. Так, в условиях операционного стресса экзогенный АКТГ, как и эндогенный, выделяющийся в повышенных количествах в первые часы и дни хирургического вмешательства, стимулирует не только синтез кортикостероидов, но также и процессы связывания их с белками. По данным З. П. Юдиной (1965), до операции уровень выделения с мочой 17-кетостероидов возрастает в ответ на внутримышечное введение 40 единиц АКТГ-цинкофосфата в $1\frac{1}{2}$ раза, так же как и на 9—10-й день послеоперационного периода, т. е. почти в одинаковой степени; экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов в ответ на аналогичную дозу АКТГ до операции возрастает на 146%, а в послеоперационном периоде — на 174%. В эти сроки обследования отмечались различия лишь со стороны уровня экскреции с суточной мочой свободных 17-оксикортикостероидов, который до операции возрастал на 260%, а на 9—10-й день послеопераци-

онного периода только на 38%, что указывает на изменение глюкокортикоидных резервов женского организма, следующее за периодом активации адрено-кортикальной функции.

Вместе с тем под влиянием эндогенного АКТГ в первые дни после операции, по-видимому, усиливается функциональная активность печени. Возрастает в $1\frac{1}{2}$ раза уровень содержания креатинина, билирубина, холестерина; к 9—10-му дню послеоперационного периода отмечаются обратные соотношения — содержание этих веществ в сыворотке крови снижается.

Изменения глюкокортикоидной функции надпочечников довольно тесно связаны с послеоперационными изменениями минералокортикоидной функции, играющей важную роль в регуляции водно-солевого обмена и соответственно этому в поддержании постоянства внутренней среды организма в условиях воздействия хирургической травмы, кровопотери и наркоза. Регуляция водно-солевого обмена в послеоперационном периоде осуществляется с помощью антидиуретического гормона гипофиза, который, регулируя осмотическое давление, увеличивает реабсорбцию воды в почечных канальцах, а также альдостерона и ДОК, способствующих задержке натрия и воды и выделению калия из организма.

Изменения водно-электролитного баланса у гинекологических больных в послеоперационном периоде изучалось рядом исследователей (З. П. Юдина, 1964; Л. М. Белецкая, Г. С. Самойлова, 1969; Г. С. Самойлова, 1970; Н. Д. Селезнева и др., 1971, и др.). Согласно полученным этими авторами данным, гинекологические операции сопровождаются выраженным усилением минералокортикоидной активности. Так, в частности, такой косвенный показатель этой функции надпочечников, как электролитный коэффициент мочи (ЭКМ), т. е. отношение уровня экскреции калия к уровню экскреции натрия, возрастает к 1-м суткам после операции с 0,34—0,39 (при расчете по мэкв) до 0,67—0,89; нормализация этого показателя наступает лишь к 9—10-му дню после операции.

Активизация функции коры надпочечников способствует усиленному выведению калия из организма и олигурии, а в то же время возникающие в тканях в послеоперационном периоде катаболические процессы обуславливают выход в кровеносное русло внутриклеточного калия. В связи с этим, несмотря на потери с мочой, содержание последнего в сыворотке крови, по данным большинства исследователей, заметно возрастает и этот повышенный уровень держится от 1 до 3 дней после операции, после чего к 9—15-м суткам послеоперационного периода происходит его нормализация или даже снижение. Содержание натрия в сыворотке крови в первые дни после операции снижается до нижних пределов физиологических колебаний при существенном нарастании уровня экскреции калия с мочой. По наблюдениям Н. Д. Селезневой с соавторами (1971), это повышение уровня экскреции калия с мочой происходит в среднем на 39%, а по данным Л. М. Белец-

кой и Г. С. Самойловой (1970), в еще большей степени — в 2—3 раза. Снижение же уровня экскреции с мочой натрия, по данным этих авторов, выражено в несколько меньшей степени и наблюдается преимущественно в пределах первых 3—6-х суток; уровень экскреции калия остается сниженным после операции с 3-го по 10-й день. Таким образом, можно отметить как бы две фазы, характеризующиеся до 3-го дня после операции снижением экскреции натрия и повышением экскреции калия, а с 3-го по 10-й день — обратными соотношениями.

В литературе нет единого мнения о причинах олигурии, развивающейся во время операции чревосечения.

Известно, что возникновение послеоперационной олигурии связано с нарушениями процесса фильтрации мочи в клубочковом аппарате почек и обусловлено, по-видимому, спазмом приводящих артериол клубочков. О непосредственных причинах этой временной олигурии судить трудно. Вместе с тем можно полагать, что в возникновении ее может играть роль и эмоциональное напряжение, связанное с операцией (Н. Н. Пронина, Т. С. Сулаквелидзе, 1969).

По наблюдениям Л. М. Белецкой и Г. С. Самойловой (1969), послеоперационная олигурия у гинекологических больных продолжается от 1 до 3 дней; к аналогичным заключениям приходят и Н. Д. Селезнева с соавторами (1971). У больных доброкачественными опухолями матки послеоперационная олигурия характеризуется заметным снижением клубочковой фильтрации (по разовым и суточным показателям). Так, З. П. Юдина при использовании пробы Реберга в модификации Е. М. Тареева отметила, что показатели клубочковой фильтрации снижаются на 1-й день после операции почти в 3 раза — со 119 до 39,9 мл/мин ($P < 0,01$), и тенденция к нарастанию наблюдается лишь на 9-й день — 64,9 мл/мин ($P < 0,01$) и 82,9 мл/мин — на 15-й день послеоперационного периода, что сочетается с увеличением канальцевой реабсорбции. Аналогичны и колебания суточной клубочковой фильтрации: 86,36 до операции, 47,5 на 1-й, 58,28 на 9-й и 66,32 мл/мин на 15-й день после операции. Канальцевая же реабсорбция повышается только в 1-й день после операции (с 98,6 до 99,1%).

К аналогичным выводам о степени развития послеоперационной олигурии приходят также и М. В. Дубнов и М. М. Соколова, (1961), отметившие падение диуреза во время операции почти на 50% с последующим постепенным возрастанием до исходных величин в течение 18 ч после операции. Восстановление диуреза не связано с введением жидкости во время и после операции и наблюдается также и у больных, которым жидкость вообще не вводили, что дало основание сделать заключение о том, что олигурия, возникающая при полостных гинекологических операциях, подвергается обратному спонтанному развитию в течение 6—18 ч после операции.

Течение послеоперационных метаболических реакций у гинекологических больных и соответственно поддержание постоянства

внутренней среды организма во многом зависят не только от функционального состояния регулирующих центров, обеспечивающих развитие адаптационных механизмов, но и от непосредственных показателей объема внутрисосудистой жидкости. Иначе говоря, изменения объема циркулирующей крови во время и после операции (гиповолемия) сами по себе могут обуславливать возникновение еще большего напряжения гипоталамо-гипофизарной системы, нарушений микроциркуляции в некоторых сосудистых областях и возникновение последующих нейро-эндокринных нарушений.

У гинекологических хирургических больных средние показатели объема циркулирующей крови (ОЦК) до операции не отличаются от нормы для здоровых женщин вне беременности. По данным Nobel с соавторами (1966), они равны 63,9 мл/кг веса, так же как и по наблюдениям Ф. А. Сыроватко с соавторами (1970), согласно которым ОЦК составляет 64,8 мл/кг, объем циркулирующих эритроцитов (ОЦЭ) — 25,5 мл/кг. Наряду с этим при обследовании однотипного контингента больных миомой матки, страдающих, как правило, повышенной менструальной кровопотерей, И. Л. Лаврушко (1970) выявила отчетливые признаки гиповолемии уже до операции (ОЦК — $59 \pm 2,4$ мл/кг). К аналогичным заключениям приходит также и Göltner (1966), отметивший гиповолемию у $\frac{1}{4}$ обследованных им хирургических гинекологических больных.

В момент эмоционально-хирургического символического стресса перед началом наркоза и операции показатели ОЦК несколько выше, чем при обследовании тех же больных в более ранние сроки, что, по-видимому, связано с некоторыми изменениями депонирования крови. Показатели объема крови во время хирургического вмешательства непосредственно также зависят от вида премедикации и наркоза. Так, при операциях, произведенных под нейролептанальгезией, к концу хирургического вмешательства ОЦК возрастает до 84,3 мл/кг, ОЦЭ — 32,2 мл/кг, объем циркулирующей плазмы (ОЦП) — 52,1 мл/кг (Ф. А. Сыроватко и др., 1970). Подобные сдвиги при этом виде наркоза отмечались, но в несколько меньшей степени, как у больных, не получавших во время операции гемотрансфузии, так и у больных после гемотрансфузии с соответственно большим увеличением ОЦК в последнем случае. При иных видах современного обезболевания у хирургических гинекологических больных к концу операции показатели общего объема крови, как правило, снижаются.

В послеоперационном периоде у хирургических больных имеет место гиповолемия, обусловленная в известной степени операционной кровопотерей, но связанная также и с депонированием крови. Продолжительность послеоперационной гиповолемии находится в пределах значительных колебаний; при адекватном восполнении кровопотери у большинства больных показатели ОЦК заметно возрастают и соответствуют пределам физиологических колебаний.

Наряду с этим важную роль в профилактике циркуляторных и метаболических осложнений послеоперационного периода играет коррекция водно-электролитного баланса путем парентерального введения жидкости и кровезамещающих растворов как непосредственно во время операции и наркоза, так и в первые 3—5 дней послеоперационного периода.

Разобранные данные показывают, что реабилитация больных после хирургических вмешательств во многом связана с функциональными резервами организма. Возможность последнего противостоять различным чрезвычайным воздействиям во многом зависит от характера усиления адренкортикотропных влияний и особенностей реактивности коры надпочечников в ответ на стимулы, исходящие из гипоталамо-гипофизарной и симпатико-адреналовой систем.

Наличие у хирургических больных в прошлом хронических инфекционных заболеваний, особенно туберкулезной этиологии, повторных операций, указание в анамнезе на длительное применение кортикостероидных гормонов и АКТГ, психические травмы и другие отягчающие факторы могут служить причиной истощения разбираемых функциональных систем организма, в связи с чем во время и после хирургического вмешательства может выявиться картина острой надпочечниковой недостаточности, детально описанная Д. Джеротой с соавторами (1962), Э. П. Юдиной (1965), В. А. Кованевым (1966) и др.

Основными клиническими проявлениями острой надпочечниковой недостаточности у хирургических больных являются: а) резкое падение артериального давления; б) бледность кожных покровов, иногда в сочетании с цианозом лица, предплечий или кистей рук; в) олигурия, альбуминурия и цилиндрурия. Олигурия может быть обусловлена и рефлекторной гиперсекрецией АДГ гипофиза вследствие травмы, гипотонической дегидратацией или снижением клубочковой фильтрации вследствие артериальной гипотонии; г) гипогликемия, сочетающаяся с усилением азотемии и калиемии и падением хлоридов плазмы и мочи. Появление синдрома острой надпочечниковой недостаточности находится также в прямой зависимости от тяжести операционной травмы, особенностей воздействия наркотических веществ и др.

При возникновении проявлений подобного симптомокомплекса у хирургических больных возникает необходимость проведения дифференциального диагноза с гиповолемическим шоком, внутренним кровотечением, сердечно-сосудистой недостаточностью, эмболией легочной артерии. Наибольшие затруднения встречаются при дифференциации надпочечниковой недостаточности и гиповолемического шока вследствие невосполненной кровопотери. Общими симптомами для этих состояний являются коллапс, гипотензия и тахикардия. В подобных ситуациях использование обычных диагностических тестов для уточнения функции надпочечников по результатам биохимических гормональных исследований имеет

относительную диагностическую ценность в связи с необходимостью экстренной диагностики и срочности лечебного воздействия. Из более доступных тестов используются такие, как определение эозинофильного числа (низкого при шоке и неизмененного при надпочечниковой недостаточности) и определение уровня сахара в крови. Последний снижен при надпочечниковой недостаточности и повышен при гиповолемическом шоке.

В установлении диагноза надпочечниковой недостаточности вспомогательное значение имеет отсутствие лечебного эффекта от переливаний крови и нормализация уровня артериального давления при использовании препаратов кортикостероидных гормонов. Последняя достигается при острой надпочечниковой недостаточности у хирургических больных лишь в условиях полного восстановления кровопотери во время операции.

Имеются данные о том, что картина острой надпочечниковой недостаточности может развиваться и в отдаленные сроки после операции в связи с возникновением различных послеоперационных осложнений, в том числе и при послеоперационном перитоните.

Для лечения наиболее целесообразно использовать комбинацию гидрокортизона, ДОКСА (для коррекции нарушений водно-солевого обмена) и норадреналина. Последний вводят под особенно тщательным контролем артериального давления, так как передозировка его может способствовать появлению отека легких или повышению внутричерепного давления. Вводят также солевые растворы.

Д. Джерота с соавторами (1960) рекомендуют при развитии симптомов острой надпочечниковой недостаточности вводить внутривенно в течение первых 2 ч 100 мг гидрокортизона в 500 мл 10% раствора глюкозы. В течение последующих 24 ч возможно дополнительное введение 200 мг гидрокортизона (или 40—60 мг преднизолона) в 1000—1500 мл глюкозы капельно или дробными дозами, с постепенным снижением дозы в течение следующих 10—12 дней послеоперационного периода.

Норадреналин вводят в количестве 8 мл раствора 1 : 1000 в 1000 мл 10% раствора глюкозы или используют для этой цели адреналин в количестве 0,5 мл раствора 1 : 1000 (под контролем артериального давления). ДОКСА вводят вначале в дозе 20 мг внутримышечно, затем по 5 мг каждый 8 ч, снижая дозу в последующие дни до 5 мл в день (под контролем гематокрита, кривой веса и уровня артериального давления).

Основной мерой профилактики синдрома острой надпочечниковой недостаточности при хирургических вмешательствах является выявление латентных форм в период предоперационной подготовки. Характерными симптомами латентной формы надпочечниковой недостаточности являются астения, головные боли, отсутствие аппетита, усталость при ходьбе, умеренная психическая депрессия и лабильность психики, дегидратация с понижением массы тела. При осмотре больных иногда выявляется легкая гиперпиг-

ментация (на нижних веках, в области яремных вен, на сосках, складках ладони, вдоль грудино-ключично-сосцевидной мышцы). Несколько менее постоянным признаком является наличие артериальной гипотонии. В процессе предоперационной подготовки используют различные гормональные тесты, главным образом определение уровней экскреции 17-кетостероидов, 11-оксикортикостероидов и 17-оксикортикостероидов, катехоламинов и др. Использование же пробы с АКТГ (пробы Тарна) в предоперационном периоде крайне нежелательно, так как это может провоцировать развитие острой надпочечниковой недостаточности в ответ на выделение эндогенного АКТГ при хирургическом стрессе. В процессе предоперационной подготовки при хронической надпочечниковой недостаточности используют витамины, глюкозу, малые дозы глюкокортикоидных гормонов, введение которых продолжают также и во время операции и в послеоперационном периоде.

Клинический эффект лечения глюкокортикоидными гормонами проявлений острой и хронической надпочечниковой недостаточности при хирургическом стрессе связан также и с влиянием этой группы гормональных препаратов на центральную и периферическую гемодинамику.

В гинекологической клинике картину острой надпочечниковой недостаточности у хирургических больных с благоприятным влиянием использованных во время операции кортикостероидных гормонов на артериальную гипотензию наблюдали З. П. Юдина (1965), отметившая разбираемый симптомокомплекс у 2 из 37 обследованных ею в этом направлении больных, и Г. И. Брехман (1966) — у 12 больных. Развитие острой надпочечниковой недостаточности у гинекологических хирургических больных, как уже указывалось, может быть обусловлено наличием в анамнезе хронической туберкулезной интоксикации. По наблюдениям З. П. Юдиной, у упомянутых больных заметно снижен в период дооперационного обследования уровень экскреции с мочой 17-оксикортикостероидов (до $1,49 \pm 0,62$ мг/сут, при $P < 0,01$ по сравнению с другими больными без отягощенного анамнеза), а в послеоперационном периоде отмечается более длительная активация глюкокортикоидной функции, что свидетельствует о существовании у них большей угрозы возникновения во время операции острой надпочечниковой недостаточности.

Согласно данным Montgomery и Welbourn (1963), тенденция к возникновению острой надпочечниковой недостаточности может также возникать при удалении яичников у больных, страдающих вирилизующей гиперплазией надпочечников. Угроза развития аналогичного синдрома может также иметь место и у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов, картина тяжелого циркуляторного коллапса и шока, у которых может трактоваться как проявление острой надпочечниковой недостаточности. Благоприятный лечебный эффект был получен

при использовании гидрокортизона в дозе 65—125 мг на фоне восполненной операционной кровопотери. В связи со сказанным есть основание считать целесообразным тяжелые и длительные хирургические вмешательства у больных со злокачественными новообразованиями женской половой системы проводить под защитой экзогенных кортикостероидных гормонов.

Приведенные данные показывают, что изменения в нейро-эндокринной системе организма гинекологических больных в ответ на наркоз и хирургическую травму во многом соответствуют таковым у хирургических больных с различными заболеваниями. Отмеченные у гинекологических больных реакции существенно не различаются при наличии у больных доброкачественных опухолей матки и придатков. Так, по Г. И. Брехману (1966), у больных миомой матки содержание в плазме крови 17-оксикортикостероидов возрастает в зависимости от вида наркоза на 63—68% ($P < 0,02-0,01$), при доброкачественных опухолях яичников во время операции на 56—61,5% ($P < 0,5-0,001$).

Наряду с этим тяжесть послеоперационных метаболических нарушений связыва с особенностями хирургического доступа к внутренним половым органам. Так, по наблюдениям Л. М. Белецкой и Г. С. Самойловой (1969) и Г. С. Самойловой (1970), наименьшие метаболические нарушения, в том числе и со стороны водно-электролитного баланса, отмечаются в послеоперационном периоде у больных, подвергающихся хирургическому лечению влагалищным доступом (пластические операции по поводу аномалий положения женских половых органов). Так, ЭКМ при удалении матки влагалищным путем в 1-е сутки после операции возрастает в 2 раза (с 0,34—0,39 до 0,67), а после абдоминальной гистерэктомии — в 2 $\frac{1}{2}$ раза (до 0,89).

Вместе с тем необходимо отметить, что гинекологические операции у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов сопровождаются значительно более тяжелыми и качественно отличными сдвигами. Так, у этого контингента хирургических гинекологических больных наиболее выражена тяжесть метаболического ацидоза, диспротеинемия и гипопроteinемия (Н. В. Стрижова, 1969), нарушения водно-электролитного баланса в виде послеоперационной гиперкалиемии и гипонатриемии (Л. М. Белецкая, Г. С. Самойлова, 1969). В значительно большей степени изменена функциональная активность коры надпочечников. Показатели глюкокортикоидной функции значительно снижены у подавляющего большинства уже перед началом операции. Однако в первые 2—3 дня после операции секреция 17-оксикортикостероидов возрастает до 200—500% от исходного уровня с более выраженными, чем у больных доброкачественными новообразованиями, повышением уровня экскреции свободных (активных) форм.

Приведенные данные, таким образом, показывают, что у гинекологических больных с доброкачественными и злокачественными опухолями женской половой системы имеют место существенные

различия в состоянии функциональных резервов организма, что является дополнительным подтверждением роли преморбидного состояния в возникновении и характере нейро-эндокринных сдвигов во время и после хирургического вмешательства.

Определенное влияние на течение этих процессов имеет также и клиника гинекологических заболеваний непосредственно, в частности сопутствующая развитию многих гинекологических заболеваний патологическая менструальная кровопотеря. У гинекологических больных в связи с этим можно встретиться нередко с состоянием так называемой скрытой анемии, выявляющейся лишь при использовании специальных методов исследования (определение ОЦК) или с состоянием олигоцитемической нормо- и гиповолемии. У этих больных в большей степени выражена послеоперационная гиповолемия в связи с патологическим депонированием крови, более значительна тяжесть нарушений водно-электролитного и белкового обмена, больше выражен катаболизм белков, диспротеинемия, т. е. катаболическая фаза острого послеоперационного состояния протекает более тяжело и длительно, тогда как у больных без признаков анемии до операции нарушения метаболического характера ограничиваются лишь 3—5 первыми днями послеоперационного периода, после чего происходит переход к анаболической фазе (И. Л. Лаврушко, 1970; А. Н. Новикова, 1970).

Разобранные аспекты оперативной гинекологии имеют общебиологический характер и не являются специфичными для гинекологических хирургических больных. Вместе с тем, однако, особенности нейро-эндокринной системы могут оказывать определенное влияние на течение адаптационных процессов в организме женщины во время и после операции.

Прежде всего заслуживают внимание имеющиеся в литературе данные о том, что женщины в большей степени устойчивы к хирургическому стрессу, чем мужчины, что связывают со специфическим влиянием эстрогенных гормонов на обменные процессы (Schumer, 1965). Вместе с тем известно, что гормоны активно участвуют в стрессовых реакциях организма, что было показано в эксперименте Arvay и Nyiri (1959).

Подобные предположения основываются на представлениях об основном биохимическом эффекте эстрогенов — влиянии их на реакции трансгидрогенации, т. е. перенос атома водорода или энергии от одной молекулы к другой. Эстрогены действуют на энзимные системы, трансгидрогеназу и усиливают выделение биологически полезной энергии двумя путями. Во-первых, путем окисления коэнзимов, которые не участвуют в дыхательном цикле, и, во-вторых, путем переноса атома водорода к коэнзимам, которые могут включиться при этом в дыхательный цикл Кребса. Эстрогены участвуют в окислении специфического коэнзима TPN, содержащегося в клетках в низких концентрациях, вследствие чего он становится способным принять большее число H^+ ионов.

Таким образом, имеются данные о том, что способность эстрогенов усиливать выработку энергии может усиливать устойчивость к стрессу и стимулировать процессы заживления в организме женщины.

Источником повышенной выработки эстрогенов при хирургическом стрессе у женщин служат не только яичники, но и кора надпочечников. Высказывается предположение, что освобождение эстрогенов из коры надпочечников при стрессе происходит под влиянием импульсов из симпатической нервной системы, возможно, с включением путей из гипоталамуса через симпатические пути к надпочечнику. Подтверждением этому служат клинические и экспериментальные наблюдения о повышении содержания во влагалищном мазке ороговевших клеток при соматическом и психологическом стрессе, однако у кастрированных животных этот феномен при проведении, например теста «с плаванием», воспроизводится только после гипофизэктомии. В условиях же адреналэктомии усиления эстрогенных влияний в ответ на стресс не происходит. Активация эстрогенных влияний в ответ на стресс подавляется также применением барбитуратов (Schmidt, Christians, 1964). Выделение же гонадотропных гормонов при стрессе, наоборот, снижается (Г. Мэгун, 1965).

В связи с затронутым вопросом о своеобразии реакции организма женщины на хирургический стресс заслуживают внимания два аспекта — это вопрос о том, в какой степени меняется характер метаболических реакций в ответ на наркоз и хирургический стресс в зависимости от особенностей функционального состояния половой системы к моменту операции и как влияет объем хирургического вмешательства на гормональнозависимых и гормонопродуцирующих органах половой системы на нейро-эндокринные и метаболические сдвиги в ближайшие и отдаленные после операции сроки.

При уточнении особенностей течения нейро-эндокринных сдвигов в зависимости от состояния половой системы женщины к моменту операции следует принимать во внимание наличие тесной связи между процессами стероидогенеза в яичниках и коре надпочечников. В течение менструального цикла у здоровых женщин детородного возраста состояние гипоталамо-гипофизарной системы испытывает особенно значительное напряжение во время овуляции, что сопровождается нарастанием содержания в плазме периферической крови свободного гидрокортизона (17-оксикортикостероиды), повышением абсолютного и относительного уровня содержания несвязанных с белком (свободных) 11-оксикортикостероидов и повышением уровня экскреции с мочой гидрокортизона, что сочетается с падением содержания в периферической крови эозинофилов. Пик 17-оксикортикостероидов в крови в период овуляции держится в течение 24 ч, а иногда и в течение более длительного времени (Е. М. Вихляева, 1967; Pepper, Lindsay, 1963). Одновременно с этим снижается содержание аскорбиновой кисло-

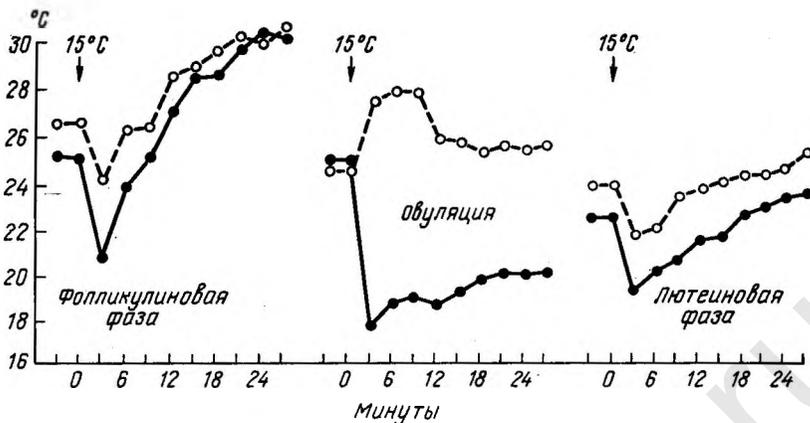


Рис. 102. Циклические колебания вегетативно-сосудистых кожных реакций у больных доброкачественными опухолями матки (холодовая проба). Сплошная линия — показатели температуры на охлаждаемой (правой) руке, пунктир — аналогичные данные на противоположной (неохлажденной) руке.

ты в плазме крови главным образом за счет снижения восстановленных ее фракций с одновременным нарастанием уровня предшественников аскорбиновой кислоты — дегидроаскорбиновой и дикетогулоновой кислот. К моменту овуляции (± 24 ч) существенно снижен клиренс аскорбиновой кислоты по сравнению с другими фазами менструального цикла. Так, в фазе роста и созревания фолликула он составляет $1,44 \pm 0,06$, в фазу желтого тела — $1,2 \pm 0,05$, а во время овуляции лишь $0,76 \pm 0,04$ ($P < 0,01 - 0,03$). Во время овуляции существенно снижается содержание общего белка и альбуминов и происходит увеличение α - и β -глобулинов, меняется альбумино-глобулиновый коэффициент (Р. М. Лутошкина, 1970; А. Н. Новикова, 1970; Ferris e. a., 1962).

Приведенные данные показывают, что овуляция как одно из наиболее характерных проявлений физиологического стресса в женском организме сопровождается определенными функциональными изменениями в состоянии центральной нервной системы (рис. 102), активацией адренокортикальной функции и изменениями гормонально-белковых соотношений в периферической крови. В фазе желтого тела по сравнению с другими фазами менструального цикла отмечается более высокое содержание неактивных фракций 11-оксикортикостероидов, нарастание уровня содержания аскорбиновой кислоты в плазме крови, снижение уровня сывороточных глобулинов.

Комплексное изучение особенностей метаболических реакций на наркоз и хирургическую травму у подобного контингента соматически здоровых больных миомой матки, без признаков пост-



Рис. 103. Символический (1) и хирургический (2) стресс у больных миомой матки.

геморрагической анемии, выявило существенные различия в характере разбираемых нейроэндокринных изменений у женщин детородного возраста, оперированных в различные сроки менструального цикла (Е. М. Вихляева, 1967).

Эти различия выявляются уже во время так называемого «символического» или эмоционального стресса перед началом наркоза и операции (рис. 103), когда при относительно однородном уровне содержания суммарных 11-оксикортикостероидов в плазме периферической крови в пределах физиологических колебаний (18,4—24,3 мкг%), уровень несвязанных с белком фракций у большинства обследованных оказался повышенным. Наиболее высокий эмоциональный подъем свободных 11-оксикортикостероидов до 7,1 мкг% отмечен у оперированных в фазе роста и созревания фолликула, у оперированных в фазу желтого тела — 5,1 мкг%. Вместе с тем у женщин, оперированных в сроки, близкие к овуляции (± 24 ч), эмоциональный подъем 11-оксикортикостероидов отсутствовал и содержание свободных форм гормона составляло в среднем 2,5 мкг%.

К концу операции у всех находившихся под наблюдением женщин отмечалось нарастание уровня содержания общих 11-оксикортикостероидов в плазме периферической крови с наиболее значительным подъемом у оперированных в фазе роста и созревания фолликула (до 39,7 мкг%), тогда как у оперированных в другие сроки усиление адренокортикотропных влияний было менее значительным, и содержание общих 11-оксикортикостероидов лишь в небольшой степени превышало пределы физиологической нормы. Уровень же свободных форм к концу операции несколько повышается и составляет 20—30% от суммарного количества 11-оксикортикостероидов.

В послеоперационном периоде уровень содержания 11-оксикортикостероидов в плазме периферической крови довольно быстро снижается до физиологических пределов, что частично связано с относительно коротким периодом полураспада активного гидро-

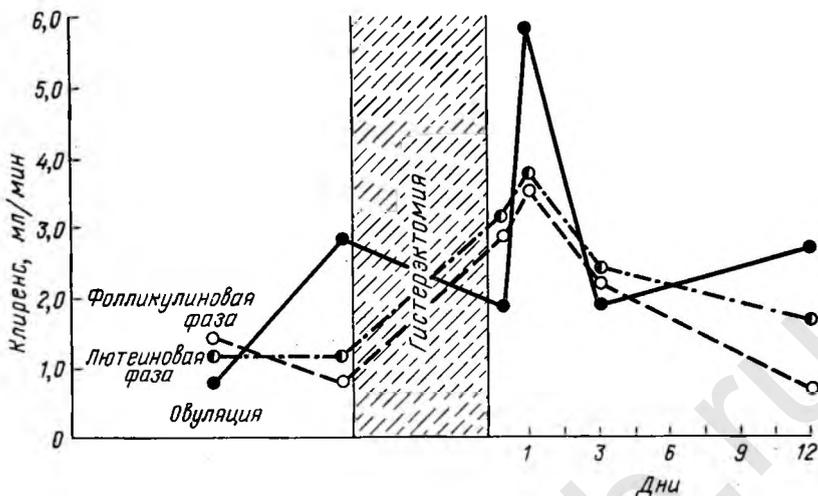


Рис. 104. Влияние времени операции на изменение клиренса аскорбиновой кислоты у больных миомой матки детородного возраста до и после хирургического вмешательства.

кортизона. Повышенное выделение гидрокортизона с мочой, как уже указывалось выше, сохраняется в течение нескольких дней после операции. Однако наиболее существенные отличия отмечались в этом направлении у женщин, оперированных в фазе овуляции, суточная экскреция гидрокортизона у которых возрастала после операции в 2 раза больше, чем у остальных обследованных, т.е. соответственно в 4 и в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.

Различия в образовании, обмене и выделении с мочой кортикостероидов у женщин, оперированных в различные сроки менструального цикла, тесно связаны с закономерностями в изменениях обмена аскорбиновой кислоты. Из приведенных на рис. 104 данных видно, что у женщин, оперированных в фазе овуляции к концу первого дня послеоперационного периода, клиренс аскорбиновой кислоты возрастает почти в 6 раз, тогда как у оперированных в другие сроки это повышение происходит лишь в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Соответственно этому содержание в плазме крови аскорбиновой кислоты снижается и колеблется у оперированных в первой и во второй фазе менструального цикла в нижних пределах физиологической нормы, а у женщин, оперированных во время овуляции, отмечается существенное снижение и коэффициент реальной разницы в течение 1-го, 3-го и 9-го дня послеоперационного периода составляет соответственно 3,5; 4 и 2,8. Более значительные сдвиги отмечаются и со стороны белкового спектра сыворотки крови.

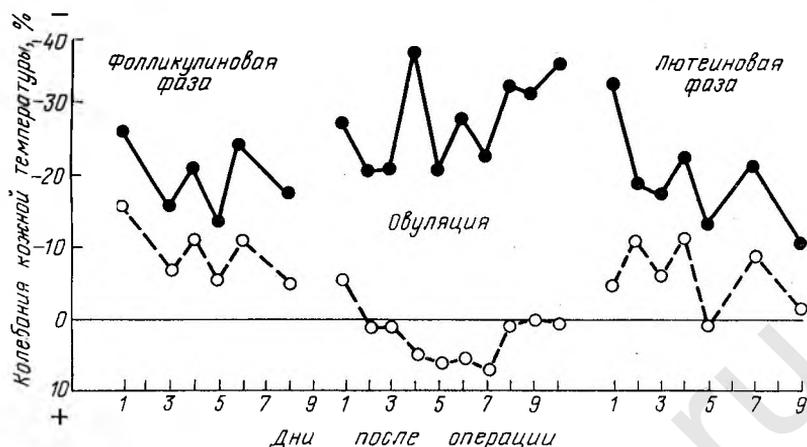


Рис. 105. Динамика течения послеоперационных вегетативно-сосудистых реакций у больных миомой матки (холодовая проба).

Условные обозначения те же, что и на рис. 102.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание считать, что метаболические сдвиги в послеоперационном периоде у больных, оперированных в фазе овуляции, носят наиболее выраженный характер. У этих больных наблюдаются признаки извращенных реакций со стороны адренкортикальной системы в момент эмоционального стресса операции, наиболее выражена послеоперационная дис- и гипопроотеинемия, и, по-видимому, имеют место наиболее выраженные нарушения окислительно-восстановительного потенциала в тканях, так как повышенное выведение аскорбиновой кислоты из организма несомненно приводит к снижению активности ферментов цикла Кребса и процессов обменных превращений кортикостероидных гормонов с помощью 3- β -олдегидрогеназной системы. Соответственно этому более глубоко нарушаются белковый спектр сыворотки крови и функция печени.

Представляется интересным сопоставить данные с некоторыми показателями вегетативно-сосудистых реакций организма. Как видно из приведенных на рис. 102 данных, показатели реактивности сосудистой системы в ответ на применение холодого раздражителя также находятся в непосредственной связи с функциональным состоянием половой системы. Период овуляции характеризуется появлением дискоординации кожных температурных реакций на правой и левой руке — значительное понижение температуры кожи на охлажденной руке сопровождается стойким повышением температуры кожи противоположной руки; замедлено восстановление кожной температуры до исходного уровня. Аналогичный характер течения кожных сосудистых реак-

ций отмечался и в послеоперационном периоде у больных, оперированных во время овуляции (рис. 105).

Таким образом очевидно, что характер нейро-эндокринных реакций при эмоционально-хирургическом стрессе при вмешательствах на органах половой системы в значительной степени определяется функциональным состоянием половой системы у женщин детородного возраста, в частности фазой менструального цикла, в момент операции.

Полученные нами данные позволяют считать, что при выборе срока хирургического вмешательства у женщин целесообразно принимать во внимание особенности функции яичников и фазу менструального цикла. Во время овуляции от плановых хирургических вмешательств целесообразно воздерживаться; оптимальным сроком для операции следует считать фазу роста и созревания фолликула, так как при этом наиболее быстро происходит обратное развитие метаболических и нейро-эндокринных нарушений, обусловленных наркозом и хирургической травмой. При хирургических вмешательствах в фазе желтого тела, для более благоприятного состояния нейро-эндокринной системы в послеоперационном периоде целесообразно дополнительно насыщать организм женщины аскорбиновой кислотой, так как потребность в ней в связи с функционированием в яичниках желтого тела заметно возрастает. Клинические наблюдения показывают, что пополнение послеоперационного дефицита аскорбиновой кислоты может способствовать предупреждению возникновения последующих нейро-эндокринных нарушений.

Хотя рассмотренные выше данные касались определенного контингента хирургических гинекологических больных, нам кажется, что они могут распространяться и на женщин, подвергающихся операции по поводу экстрагенитальных заболеваний. Имеются основания считать, что учет этих закономерностей может способствовать предотвращению возникновения значительных нарушений гомеостаза в организме хирургических больных в ближайшие послеоперационные сроки и последующих проявлений болезни адаптации.

Отмеченные аспекты клинической эндокринологии в оперативной гинекологической практике дают также основание для специального разбора вопроса о влиянии объема хирургического вмешательства у гинекологических хирургических больных на течение послеоперационных метаболических и нейро-эндокринных нарушений. Выше мы указывали, что локализация доброкачественной опухоли в различных отделах половой системы женщины — в матке, яичниках на характер этих сдвигов существенного влияния не оказывает. Ниже мы рассмотрим вопрос о влиянии объема хирургического вмешательства на органах половой системы на течение этих реакций. При этом следует принять во внимание, что это может касаться удаления гормональнозависимого органа (матки) или гормонопродуцирующего органа — яичников.

Согласно проведенному нами комплексному изучению особенностей метаболических сдвигов у женщин в зависимости от объема абдоминальной гистерэктомии (надвлагалищная ампутация или экстирпация матки), при интактных яичниках существенных различий в послеоперационном периоде не выявлено. Некоторые особенности отмечены лишь в степени активации кортикостероидной функции надпочечников. Так, у больных, подвергшихся надвлагалищной ампутации матки, уровень выделения с мочой суммарных кортикостероидов существенно повышается лишь в пределах 1-х суток послеоперационного периода (до $5,35 \pm 0,91$ мг/сут) и на 2-е сутки не отличается от исходных показателей ($4,01 \pm 1,17$ мг/сут). У женщин же, подвергшихся экстирпации матки, существенное повышение кортикостероидной функции надпочечников до $4,79$ мг/сут на 1 сутки сохраняется и в течение 2-го дня послеоперационного периода — $6,64 \pm 0,96$ мг/сут (Е. М. Вихляева и др., 1968).

У больных после гистерэктомии, сочетавшейся с удалением придатков матки, возникают значительно более глубокие нарушения как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после операции с развитием вегето-невротических, сердечно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений. Активация адренкортикальной функции и выведение из организма кортикостероидов происходит у этих больных в послеоперационном периоде несколько иначе, чем после гистерэктомии без удаления придатков матки. Так, при удалении матки без придатков на 7-е сутки после операции уровень экскреции с мочой не отличается от исходного, а после удаления матки с придатками к концу 1-х суток после операции активация адренкортикальной функции выражена в несколько меньшей степени, а к 7-му дню послеоперационного периода процессы стероидогенеза нарушаются в большей степени и экскреция 17-оксикортикостероидов с мочой падает заметно ниже исходного уровня — до $1,3 \pm 0,33$ мг/сут (З. П. Юдина, 1964).

Удаление яичника из внутренней среды женского организма приводит таким образом к своеобразному истощению функциональных резервов адренкортикальной системы в послеоперационном периоде со снижением биосинтеза кортикостероидных гормонов по завершении острого послеоперационного состояния с выведением из организма более значительных количеств неокисленной аскорбиновой кислоты. Последнее обуславливается тем, что удаляется орган (яичник), являющийся наряду с корой надпочечников важным депо аскорбиновой кислоты в женском организме (Р. М. Лутошкина, 1970).

Удаление матки с придатками сопровождается также и более резкими нарушениями белкового обмена со значительно выраженной диспротеинемией. Альбумино-глобулиновый коэффициент снижается при этом до $0,6 \pm 0,06$ к 3-му дню после операции, в то время как при интактных придатках после гистерэктомии он составляет $0,8 \pm 0,04$. Резко падает после удаления матки с при-

датками содержание альбуминов и заметно снижается содержание гликопротеидов в сыворотке крови на 9-й день послеоперационного периода (А. Н. Новикова, 1970).

Таким образом, операция удаления матки с придатками влечет за собой усиление катаболических процессов и большую длительность периода острого послеоперационного состояния, чем операция гистерэктомии при интактных придатках матки. В этих условиях значительно большему напряжению подвергается система защитно-приспособительных сил организма и соответственно в большей степени выражены последствия хирургического стресса.

Среди вопросов, связанных с отдаленными последствиями хирургических вмешательств на органах половой системы, особое значение имеет вопрос о механизмах и особенностях адаптации женского организма после удаления яичников (см. главу VIII «Посткастрационный синдром»). Значительные изменения обнаруживаются также и у женщин, подвергающихся субтотальной резекции яичников. Так, И. А. Мануилова и Т. Я. Пшеничникова (1970) у значительного большинства больных после двустороннего субтотального удаления яичников обнаружили в отдаленные сроки после операции ановуляторный цикл с вариантами гипер- и гипозестрогении. Эти нарушения авторы связывают с нарушением циклической экскреции ЛГ: у большинства обследованных она оказалась сниженной (в 2—3 раза), а у некоторых, наоборот, отмечено длительное ее повышение по типу «плато», а не пика ЛГ. Развивающаяся в результате прогестероновой недостаточности абсолютная или относительная гиперэстрогения способствует развитию у этих женщин гиперпластических процессов в эндометрии, нередко сочетающихся с гиперпластическими процессами в молочных железах. Выявленные закономерности диктуют необходимость своевременной коррекции нарушенных гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений.

Довольно значительные затруднения вызывает решение вопроса об особенностях влияния удаления матки на функцию остающихся интактными яичников. Литературные данные в этом направлении довольно разноречивы. Многочисленные экспериментальные исследования выявили особенности изменений, обнаруживающихся после удаления матки. Так, удаление даже одного рога матки вызывает у экспериментальных животных заметные нарушения процессов нейросекреции в определенных ядрах гипоталамического отдела центральной нервной системы (А. А. Ананьева, 1967). При этом обнаруживаются функциональные изменения в состоянии супраоптического ядра, что выражается набуханием нейронов и свидетельствует о некоторой активации процессов выведения нейросекрета. При полной гистерэктомии эти изменения еще более значительны и сопровождаются значительной потерей клетками супраоптического ядра гомориположительного материала вследствие усиления отдачи нейросекрета. Таким образом,

полное удаление матки вызывает в эксперименте резкие сдвиги в содержании различных типов нейросекреторных клеток в супраоптическом ядре. Эти изменения наиболее отчетливо выражены к 15-му дню после хирургического вмешательства, а к 30-му дню появляются признаки некоторой нормализации функционального состояния этой области гипоталамуса.

После удаления матки в экстрактах из гипофиза подопытных животных нарастает уровень ФСГ, изменяется уровень адreno-кортикотропных влияний с увеличением массы надпочечников. Имеются также указания, что в яичниках после гистерэктомии, по данным морфологических исследований, обнаруживаются дегенеративные изменения. Эксперименты ряда авторов показали, что спустя 4—12 мес после удаления матки в остающихся яичниках возникают атрофические и дегенеративные изменения, уменьшается число примордиальных и зреющих фолликулов. Приведенные данные показывают, что удаление матки оказывает заметное влияние на состояние нейроэндокринной системы подопытных животных.

Экспериментальные наблюдения подтверждаются и клиническими наблюдениями. Так, у больных, подвергавшихся операции удаления матки, вне зависимости от вмешательства на яичниках, нередко обнаруживаются изменения в состоянии других гормонально зависимых органов. По литературным данным, у 70,7% подобных женщин обнаруживаются дисгормональные гиперплазии молочных желез, у 21,4% дисфункция щитовидной железы и т. д. Возникают выраженные обменные нарушения, что иллюстрирует собой те или иные нарушения гомеостаза, которые могут возникать после гистерэктомии в организме женщины.

В оценке разбираемого вопроса вместе с тем необходима известная осторожность, особенно при сопоставлении результатов клинических и экспериментальных наблюдений.

Имеются данные клинических наблюдений, которые показывают, что после операции удаления матки выраженная гормональная активность сохраняется соответственно возрасту подвергшихся операции женщин в течение достаточно продолжительного времени. Более длительное сохранение гормональной функции яичников отмечалось у женщин, у которых до операции был двухфазный менструальный цикл, что совпадает и с наблюдениями Doyle e. a., 1971. Так, у больных, оперированных в фазе желтого тела, по данным последних, в 3 из 4 наблюдений функция желтого тела яичников, согласно показателям содержания прогестерона в плазме крови, нарушена не была так же, как и продолжительность этой фазы менструального цикла. Таким образом, были получены доказательства того, что у женщин с ненарушенным менструальным циклом при отсутствии эндокринных расстройств жизнеспособность желтого тела после операции удаления матки в соответствующие сроки менструального цикла может и не нарушиться, что является подтверждением высокой «пластичности»

гипоталамо-гипофизарной системы и возможности компенсации утраченных функций в послеоперационном периоде.

По наблюдениям ряда авторов (Ногг е. а., 1964, и др.), гормональная активность яичников без существенных изменений сохраняется после гистерэктомии в среднем около 6 лет. Отмечено также, что при повторных операциях у женщин, ранее подвергавшихся гистерэктомии, в $1/3$ наблюдений обнаруживались при осмотре желтые тела яичников на разных стадиях развития. Dördelmann и Wölker (1968) также приходят к заключению о том, что после удаления матки функция яичников сохраняется в течение довольно длительного времени; ими было установлено, что признаки ненарушенной функции яичников (наличие фолликулов и желтых тел) могут обнаруживаться и спустя 14 лет после удаления матки; циклическая функция яичников сохраняется до момента естественного наступления климактерия. Было также отмечено, что в пределах первого года после операции удаления матки возможность овуляции заметно выше ($P = 95-99\%$), чем в более поздние сроки. Приведенные факты согласуются и с данными Kanwizger и Skalba (1971), обследовавших 162 женщины в возрасте 27—49 лет спустя 1—10 лет после удаления матки. В течение времени, прошедшего после операции, число овуляторных мазков снижалось больше, чем в 2 раза (с 72 до 34,9%) и наряду с этим было отмечено появление мазков атрофического типа. По мнению авторов, наблюдавшиеся ими изменения были связаны преимущественно с возрастом больных, а не с непосредственными последствиями хирургического вмешательства. Вместе с тем имеются данные, что после удаления матки не снижается заметно гормональная активность функционировавших до операции нормально яичников.

Хотя удаление матки при интактных неизмененных яичниках значительных изменений функции последних после операции, как видно из приведенных выше данных, у большинства оперированных и не вызывает, имеются основания считать, что возникающие после гистерэктомии изменения в функциональной системе половых органов могут обуславливаться не только прекращением афферентной импульсации с рецепторов матки, но и исключением влияния специфического, вырабатываемого в эндометрии фактора, названного маточным лютеолизином (Denamur e. a., 1966). Согласно экспериментальным исследованиям Dobrowolski и Hafez (1971), можно думать, что маточный лютеолизин регулирует продолжительность жизни желтого тела и последующее обратное его развитие. Хотя механизм влияния этого фактора на яичник до сих пор полностью еще не изучен и не совсем ясно, осуществляется ли его влияние на яичник непосредственно или через гипофиз, высказывается предположение о том, что маточный лютеолизин тормозит утилизацию гипофизарного лютеотропного гормона яичником. Вместе с тем это предположение о возможном его влиянии на освобождение в гипофизе гонадотропных гормонов не исключает наличия местного влияния на функцию яичников.

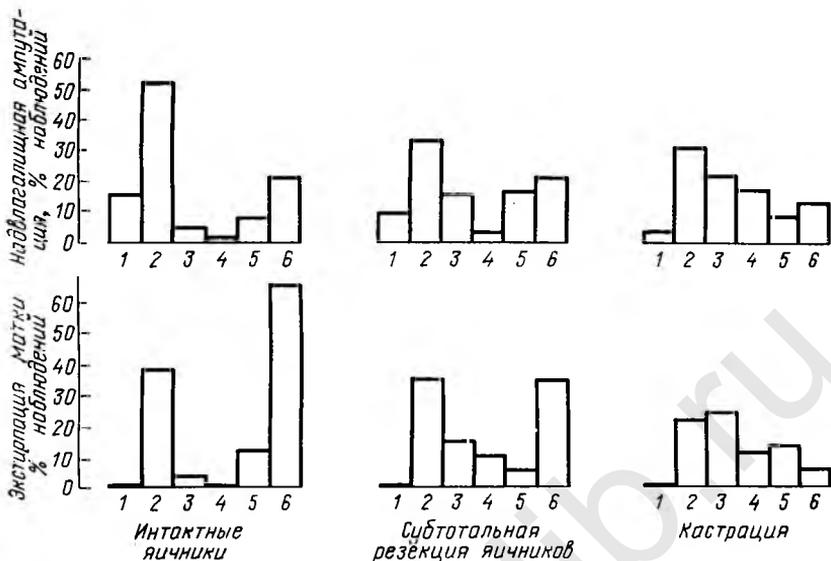


Рис. 106. Влияние объема абдоминальной гистерэктомии на характер кольпоцитогаммы у женщин в отдаленные сроки после операции.

1 — поверхностный; 2 — промежуточный; 3 — смешанный; 4 — атрофический, 5 — андрогенный, 6 — цитологический типы влагалищного мазка.

При анализе последствий хирургического вмешательства на женской половой системе приходится также учитывать, что все ее звенья (органы) принимают участие в регуляции всей системы в целом, а также что яичники и маточные трубы являются парными образованиями. Так, установлено, что более полноценная функция яичников после гистерэктомии наблюдается при оставлении двух, а не одного яичника и маточных труб, при сохранении эндометрия при удалении тела матки, а также оставлении шейки матки (С. Н. Давыдов, 1970; Т. М. Дондукова, 1970; Е. М. Вихляева, 1971).

Как видно из приведенных на рис. 106 данных, у женщин с интактными яичниками после экстирпации матки наблюдаются более глубокие изменения функции яичников, чем после надвлагалищной ампутации матки. Так, у женщин, обследованных в отдаленные сроки после надвлагалищной ампутации матки с интактными придатками, поверхностный тип кольпоцитогаммы был обнаружен у 14,9%, промежуточный у 51,6%, смешанный у 4,5%, атрофический у 1,3%, андрогенный у 7% и цитолитический у 20,6% женщин. В отличие от этих данных у женщин после экстирпации матки, также при интактных яичниках, поверхностный тип мазка не встретился ни у одной обследованной, реже (в 28%)

обнаруживался промежуточный тип кольпоцитогаммы, что указывает на более низкий уровень гормональных влияний у этих обследованных по сравнению с предыдущими. Чаще встречался андрогенный тип мазка (в 12%), заметно возросла частота выявления цитолитического типа кольпоцитогаммы. Последний был обнаружен более чем у половины (у 56%) женщин. Все это дает основание считать, что сохранение шейки матки, так же как и эндометрия, способствует сохранению гормональной (эстрогенной) активности яичников в отдаленные сроки после операции.

Эта закономерность подтвердилась и при анализе данных, полученных у другого контингента обследованных. Поверхностный тип кольпоцитогаммы не встретился ни у одной обследованной после экстирпации матки с одновременной субтотальной резекцией яичников или полным их удалением, хотя в некоторых наблюдениях и отмечался после надвлагалищной ампутации матки.

Сохранение шейки матки оказывает, по наблюдениям Т. М. Дондуковой (1970), влияние на частоту возникновения послеоперационных вегетоневротических нарушений. В течение первого года после надвлагалищной ампутации матки вегето-невротические нарушения возникли у 28% женщин, после операции экстирпации матки вегето-невротические нарушения наблюдались, по данным Т. М. Дондуковой, в 2 раза чаще у 50,5% женщин. Среди женщин, подвергавшихся гистерэктомии с интактными яичниками, они были обнаружены у каждой пятой обследованной, после гистерэктомии с удалением у одного яичника — у каждой второй, а после произведенной одновременно кастрации — у подавляющего большинства обследованных.

Таким образом, экстирпация матки в 2 раза чаще, чем надвлагалищная ее ампутация, влечет за собой развитие вегетоневротического синдрома. Вместе с тем спустя 5—7 лет после операции частота обнаруживаемых нарушений с объемом гистерэктомии непосредственно не связана, по-видимому, большое значение приобретают возрастные изменения функционального состояния гипоталамических структур и особенности защитно-приспособительных реакций организма.

Была также установлена зависимость между оставлением яичников и возникновением разбираемых нарушений. Так, в пределах первого года после операции вегето-невротический синдром развился у 26% женщин с сохраненными придатками и был отмечен больше чем у половины женщин, подвергшихся кастрации. Однако спустя $1\frac{1}{2}$ —2 года после операции состояние яичников (оставление или их отсутствие) на частоту выраженности вегетоневротических нарушений влияния не оказывало.

Была также установлена зависимость между объемом вмешательства на яичниках при абдоминальной гистерэктомии и временем возникновения вегетоневротических нарушений. После кастрации последние значительно чаще возникают в ближайшие сроки

после операции, при оставлении яичников частота возникновения этих нарушений с прошедшим с момента операции интервалом времени непосредственно не связана.

Е. Н. Стафеева (1970) при обследовании аналогичного контингента гинекологических больных указывает, что у 41% из наблюдавшихся ею женщин приливов не было, и после операции полностью трудоспособными были 90,5% обследованных. Анализ времени появления приливов показал, что через 2 мес после операции они возникли у 18,6%, через 4—6 мес у 12,8%, через 1—3 года у 19,4% и спустя 4—8 лет у 8% оперированных.

Была отмечена аналогичная закономерность относительно влияния одновременного вмешательства на яичниках при операции удаления матки. Так, среди обследованных женщин в отдаленные сроки после операции практически здоровыми после удаления матки без придатков оказались 71% обследованных, после удаления матки и придатков лишь 55% обследованных. У остальных наблюдались неврозоподобные состояния различной тяжести (Е. А. Григорьева и др., 1966).

Значение оставления шейки матки у женщин, подвергающихся абдоминальной гистерэктомии, было также подчеркнуто в исследованиях Medynski (1971). Частота выраженных вегетоневротических нарушений, по его наблюдениям, после полной гистерэктомии составила 22,5%, а после надвлагалищной ампутации — лишь 4%. После полного удаления матки чаще возникало ощущение дефеминизации и психической депрессии.

Т. М. Дондукова (1970) проводит также анализ симптомов вегетоневротических нарушений в отношении их выраженности и интенсивности в пределах первого года после операции. Из 118 больных, у которых они развились непосредственно после операции, вегетоневротические нарушения незначительно были выражены у 66, умеренно у 38, значительно у 12 больных. Степень тяжести их не зависела от того, удалены придатки или нет. При развитии патологического симптомокомплекса через $2\frac{1}{2}$ — 7 лет после операции у большинства обследованных разбираемые нарушения были выражены слабо и продолжались не более 3 лет.

Среди клинических проявлений вегетоневротического синдрома, развивающегося у женщины непосредственно после удаления матки, преобладают приливы жара, потливость, плохой сон, плаксивость. Работоспособность, как уже указывалось, обычно сохранена. Симптомы заболевания выражены слабо, непостоянны, нерегулярны, нередко появляются лишь в предполагаемые дни менструаций, часто носят периодический характер и усиливаются в определенное время года. Развиваясь в первые 3—12 мес после операции, вегетоневротический синдром у большинства больных имеет легкое течение и продолжается чаще в течение 1 года, редко затягивается до 6—7 лет. Не выявлено зависимости от возраста больных.

При наличии же у больных проявлений климактерического синдрома до операции, после операции приливы обычно не усиливаются. У некоторых больных они прекращаются непосредственно после операции, у других, наоборот, учащаются. У некоторых больных приливы жара возникают повторно через ряд лет с момента хирургического вмешательства соответственно наступлению возрастной инволюции организма.

Строгой корреляции между возникновением вегетоневротических нарушений и возрастом больных, уровнем гормональных влияний, по наблюдениям большинства исследователей, не отмечается.

По мнению Т. М. Дондуковой, у женщин, подвергающихся удалению матки, в послеоперационном периоде могут встретиться два различных патогенетических варианта вегетоневротических нарушений. Вегетоневротические нарушения, обнаруживаемые в ближайшие сроки после операции, чаще обуславливаются преимущественным первичным вовлечением в патологический процесс гипоталамо-гипофизарных структур с непосредственным влиянием наркоза и операции на эти отделы центральной нервной системы. Возникновение вегетоневротических нарушений спустя 1—1½ года после операции чаще бывает связано с возрастными изменениями.

Наряду с этим, как указывалось выше, Е. А. Григорьева с соавторами (1966) отметили у 1/3 больных, обследованных в отдаленные сроки после операции по поводу доброкачественных опухолей матки, развитие неврозоподобных состояний с астеническим, истероформным, сенестопатическим и депрессивным синдромами. Лучшая адаптация и компенсация нарушенных после операции функций наблюдалась у женщин при отсутствии отягощенного анамнеза и сопутствующих сомато-и психогений. Срыв компенсации в этих условиях может приводить или к резкой недостаточности, или к избытку эстрогенных влияний. Отмечено сходство неврозоподобных состояний после удаления матки с неврозоподобной симптоматикой инволюционного психоза, особенно раннего, климактерического, его варианта.

Таким образом, изучение особенностей состояния здоровья женщины после хирургического вмешательства на органах половой системы дает основание прийти к заключению о значительной важности вопроса об оптимальном объеме операции на половых органах у женщин (Е. М. Вихляева, 1970, 1971).

Разобранные выше данные являются дополнительным доказательством того хорошо известного факта, что в поддержании физиологического тонуса организма женщины значительную роль играют все звенья цепи нейро-гуморальной регуляции половой системы. Это приобретает еще большее значение при выключении одного или нескольких звеньев цепи, что имеет место при хирургических вмешательствах. В связи с этим рациональное сохранение при операциях неизмененных отделов половой системы женщины

может способствовать поддержанию гомеостаза, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после операции. Естественно, что стремление ограничить неоправданный радикализм при гинекологических операциях должен основываться на соблюдении максимальной онкологической настороженности.

Литература

- Ананьева А. А.* Эффект гистерэктомии на супраоптическое ядро переднего гипоталамуса. В кн.: Психопрофилактика в акушерстве и гинекологии. Ч. 2. Киев, 1967, с. 19.
- Белецкая Л. М., Самойлова Г. С.* Некоторые данные об изменении содержания калия и натрия в плазме крови и моче у женщин после гинекологических операций. — «Акуш. и гин.», 1969, № 12, с. 43.
- Брезман Г. И.* Реакция коры надпочечников при комбинированной анестезии. В кн.: Физиологические основы анестезии в оперативной гинекологии. Под ред. А. А. Лебедева. М., 1966, с. 83.
- Вихляева Е. М.* О некоторых аспектах развития оперативной гинекологии в современных условиях. — «Сов. мед.», 1967, № 8, с. 44.
- Вихляева Е. М.* К решению вопроса о выборе объема операции при миоме матки у женщин переходного возраста — «Акуш. и гин.», 1970, № 12, с. 49.
- Вихляева Е. М.* Принципы ведения больных миомой матки. — «Акуш. и гин.», 1971, № 9, с. 3.
- Давыдов С. Н.* Хирургическое лечение миом матки. — «Акуш. и гин.», 1970, № 12, с. 54.
- Динамика движения некоторых электролитов в крови и моче у больных миомой матки до, во время и после операции.* — «Акуш. и гин.», 1971, № 9, с. 18. Авт.: Н. Д. Селезнева, М. И. Сорокина, Л. Н. Кузьмина, Л. И. Ельцова-Стрелкова, Т. К. Усатенко.
- Дондукова Т. М.* О состоянии яичников у женщин, оперированных по поводу миомы матки. Характеристика вегето-невротического синдрома у женщин после миомэктомии. В кн.: Миома матки. Под ред. Е. М. Вихляевой. М., 1970, с. 87, 101.
- Изменение обмена циркулирующей крови у гинекологических больных, оперированных под нейролептанальгезией.* — «Акуш. и гин.», 1970, № 6, с. 49. Авт.: Ф. А. Сыроватко, Е. А. Дампр, Е. М. Садыков, В. Е. Аваков.
- К характеристике метаболических нарушений у больных миомой матки до и после операции.* — «Акуш. и гин.», 1968, № 2, с. 22. Авт.: Е. М. Вихляева, А. Ф. Бунятян, Р. М. Лутошкина, А. Н. Новикова, З. П. Юдина.
- Кованев В. А.* Кортикостероиды в современном обезболивании. М., «Медицина», 1966, 254 с.
- Лаврушко И. Л., Касаткин Ю. Н.* Параметры объема циркулирующей крови до и после абдоминальной гистерэктомии. В кн.: Миома матки. Под ред. Е. М. Вихляевой. М., 1970, с. 38.
- Лутошкина Р. М.* Обмен аскорбиновой кислоты до и после абдоминальной гистерэктомии у больных миомой матки. В кн.: Миома матки. Под ред. Е. М. Вихляевой, М., 1970, с. 73.
- Мануилова И. А., Пшеничникова Т. Я.* Гормональные особенности у женщин после субтотальной резекции яичников. — «Сов. мед.», 1970, № 5, с. 88.
- Жукова А. Н.* Белковый спектр сыворотки крови у больных миомой матки. В кн.: Миома матки. Под ред. Е. М. Вихляевой. М., 1970, с. 56.
- О нервно-психических нарушениях при искусственном климактерии.* — «Журн. невропатол. и психиатр.» 1966, т. 64, вып. 4, с. 590. Авт.: Е. А. Григорьева, В. Н. Ильина, Р. Г. Сигнатулин, Е. Н. Стафеева.

- Потанин В. И. О содержании катехоламинов в крови у больных на различных этапах гинекологических операций под наркозом закистью азота с мнорелаксантами. — «Акуш. и гин.», 1964, № 1, с. 101.
- Процина Н. Н., Сулаквелидзе Т. С. Гормоны в регуляции водно-солевого обмена. Л., 1969.
- Розен В. Б. Взаимодействие стероидных гормонов с белками плазмы крови. — «Пробл. эндокринолог.», 1964, т. 10, № 5, с. 107.
- Самойлова Г. С. Изменения водно-электролитного обмена при гинекологических операциях. — «Акуш. и гин.», 1970, № 10, с. 55.
- Сапрыкин Г. А. Значение определения величины кровопотери при гинекологических операциях. — «Акуш. и гин.», 1966, № 7, с. 74.
- Стрижова Н. В. Состояние белковых фракций крови у гинекологических больных. — «Акуш. и гин.», 1969, № 10, с. 65.
- Стрижова Н. В. Кислотно-щелочное равновесие крови в послеоперационном периоде у гинекологических больных. — «Акуш. и гин.», 1969, № 12, с. 47.
- Юдина З. П. О функциональном состоянии коры надпочечников при гинекологических операциях. — «Акуш. и гин.», 1964, № 3, с. 78.
- Юдина З. П. Особенности обмена кортикостероидных гормонов при гинекологических операциях. — «Сов. мед.», 1965, № 3, с. 66.
- Chalopin H., Mouton M., Ratsimamanga A. Some interrelations between ascorbic acid and adreno-cortical function. — In: World review of nutrition and Dietetics. V. 6, p. 165. London, 1966.
- Denamur R., Martinet J., Short R. Secretion de la progesterone par les corpus jaunes de la brebis apres hysterectomie. — «Acta endocr.», 1966, v. 52, p. 72.
- Dobrowolski W., Hafez E. The uterus and control of ovarian function. Stockholm, 1971, p. 26.
- Dordelmann P., Wolker H. Die Funktion der Ovarien nach Uterusexirpation. — «Munch. med. Wschr.», 1968, Bd 110, S. 2061.
- Horn B., Gimes R., Konya Z. Uber die Funktion der Ovarien nach Uterusexirpation. — «Zbl. Gynak.», 1964, Bd 86, S. 801.
- Human luteal function (following hysterectomy as assessed by plasma progestin. — «Am. J. Obstet. Gynec.», 1971, v. 110, p. 92. Aut.: L. Doyle, D. Barclay, J. Duncan, K. Kirton.
- Jöltner E. Die Bedeutung des Blutvolumens für gynakologische Operationen. — «Fortschr. Med.», 3, 1966, Bd 84, S. 709.
- Kanwiszer J., Skalba P. Badania cytohormonale rozmazow pochwowych u kobiet po operacji wyciecia macicy z pozostwieniem przydatkow. — «Ginek. Pol.», 1971, T. 42, s. 219.
- (Megoun H.) Мэгун Г. Бодрствующий мозг. Пер. с англ. М., «Мир», 1965, 211 с.
- Medynski M. Emotional probleme of hysterectomy for myomata. In: 3 rd Intern. Congr. Psychosomat. Med. in Obstet. a. Gynec. Abstr. of Scient. Papers. London, 1971.
- Nobel J., Wimhofer H., Dragonat P. Blutverlust und intravasales volumen bei gynakologischen Operationen. — «Zbl. Gynak.», 1966, Bd 88, S. 802.
- Schmidt A., Christians A. An oestrogenic effects as a component of the stress syndrome. — «Acta Endocrinol.», 1964, v. 46, p. 421.
- Schumer W. Metabolic considerations in the preoperative evaluation of surgical patient. — «Anesthesiology», 1965, v. 12, p. 611.
- Smollich A. Der morphokinetiche Effekt ber Nebennierenrinde. — «Endokriologie», 1964, Bd 46, S. 3—6, 279.

Оглавление

Предисловие ко второму изданию	3
Глава I. Менструальный цикл (К. Н. Жмакин).	5
Нейро-гуморальная регуляция менструального цикла	6
Экскреция половых гормонов и их метаболитов в течение менструального цикла	22
Биологическое действие половых стероидных гормонов.	27
Общие изменения в организме женщины при нормальном менструальном цикле	49
Периоды жизни женщины	58
Литература	70
Глава II. Методы функционального исследования женской половой системы (Е. М. Вихляева)	74
Базальная температура	75
Гистологическое исследование соскоба эндометрия	77
Цитологический метод исследования	79
Изменение секреции шейной слизи	90
Изменения химического состава влагалищного содержимого	94
Внутрикожные пробы	97
Гиперемийная реакция на яичниках крыс	98
Определение содержания аскорбиновой кислоты в моче	99
Изменения состава крови	101
Литература	103
Глава III. Общие принципы обследования женщин с нарушениями менструального цикла (Е. М. Вихляева)	105
Литература	132
Глава IV. Этиология и патогенез нарушений менструального цикла	135
Классификация нарушений менструального цикла. Основные клинические формы этих нарушений (К. Н. Жмакин)	135
Нарушения менструального цикла центрального генеза (К. Н. Жмакин)	144
Нарушения менструального цикла периферического генеза (М. Н. Кузнецова)	175
Дисфункциональные маточные кровотечения (М. Н. Кузнецова)	210
Литература	252
Глава V. Эндокринные формы бесплодия женщины (И. А. Мануилова)	258
Литература	270
Глава VI. Нейро-эндокринные гинекологические синдромы (Е. М. Вихляева).	273
Предменструальный синдром (М. Н. Кузнецова)	275
Литература	302

Глава VII. Климактерический синдром (Е. М. Вихляева) . . .	304
Литература	327
Глава VIII. Посткастрационный синдром (И. А. Мануилова)	328
Литература	350
Глава IX. Вирильный синдром (И. А. Мануилова)	351
Клинические формы	352
Маскулинизирующие опухоли яичников	381
Дифференциальный диагноз вирильного синдрома	391
Литература	395
Глава X. Изменения в гормонально зависимых органах при нарушении функции яичников (И. А. Мануилова)	397
Литература	413
Глава XI. Изменения в нейро-эндокринной системе при гинекологических операциях (Е. М. Вихляева)	414
Литература	445

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Редактор Г. Я. Молчанова

Художественный редактор Н. А. Гурова

Корректор З. П. Бабуева

Техн. редактор В. С. Артамонова. Переплет художника В. С. Сергеевой

Сдано в набор 22/IX 1975 г. Подписано к печати 10/III 1976 г. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Печ. л. 28,0 + 0,25 печ. л. вкл. (условных 28,25 л.). 34,35 уч.-изд. л. Бум. тип. № 1. Тираж 11 000 экз. МН-76. Цена 2 р. 25 к.

Издательство «Медицина» Москва, Петроверигский пер., 6/8
 Заказ 650. Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательства, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.