



Е. И. КВАТЕР

ГОРМОНАЛЬНАЯ  
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ  
В  
АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

*Второе переработанное и дополненное издание*



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
МЕДГИЗ—1961—МОСКВА

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время проблемы эндокринологии и гормонотерапии занимают значительное место в патогенезе и лечении самых различных заболеваний. Это относится почти ко всем разделам клинической медицины. Вопросами гормональной диагностики и гормонотерапии интенсивно занимаются как эндокринологи, так и терапевты, невропатологи, психиатры, хирурги, урологи и другие специалисты. Однако нужно признать, что наиболее широко гормоны применяются в акушерстве и гинекологии.

Достижения в области эндокринологии стали возможны благодаря работе огромной армии не только клиницистов, но и биологов, биохимиков, физиологов и патофизиологов. Успехами в изыскании новых синтетических гормональных препаратов и их аналогов мы обязаны химикам и биохимикам. Можно с уверенностью сказать, что ни в одной области медицины не проводится такой согласованной и комплексной работы, как в эндокринологии. В результате этой интенсивной деятельности ежедневно публикуется огромное количество исследований, посвященных вопросам диагностики и терапии эндокринных заболеваний, химической структуре гормонов, новым методам получения натуральных, синтетических гормонов, их аналогов и пр.

Ознакомиться со всей обширной литературой чрезвычайно трудно даже специалисту-эндокринологу. Основные проблемы эндокринологии как науки, а также вопросы гормональной диагностики и гормонотерапии, применяемой на практике при различных заболеваниях, вряд ли могут быть достаточно полно и критично освещены на основании собственных наблюдений и опыта одним даже широко эрудированным специалистом.

Особенно это относится к акушерству и гинекологии. Необходимость знания физиологических динамических изменений в экскреции половых гормонов (эстрона, эстрадиола, эстриола, прогестерона) в различные фазы овариально-менструального цикла, во время беременности, в климактерическом периоде и т. д., а также патологических изменений и нарушений в динамике и экскреции половых гормонов женщины значительно усложняет проблему гормональной диагностики и терапии в акушерстве и гинекологии по сравнению с другими отраслями клинической медицины.

Задача данного труда — ознакомить читателя с новейшими достижениями эндокринологии в области акушерства и гинекологии, помочь практическому врачу в его повседневной деятельности.

Предлагаемая вниманию читателя книга является итогом многолетних личных клинических наблюдений и экспериментальных работ автора и его сотрудников. Вместе с тем в ней приведены обобщенные данные о современных достижениях гормональной диагностики и гормонотерапии в акушерстве и гинекологии, причем использована новейшая отечественная и зарубежная литература вплоть до 1959 г.

Автор выражает надежду, что настоящий труд окажет посильную помощь акушеру-гинекологу в его повседневной деятельности и принесет пользу больной женщине.

---



## ВВЕДЕНИЕ

Значительные достижения в области эндокринологии, расширение методов гормональной как диагностики, так и терапии дали возможность врачам широко применять на практике различные гормональные препараты. Без сомнения, это улучшило терапевтические методы и повысило их эффективность при целом ряде заболеваний. Вместе с тем огромный ассортимент самых разнообразных эндокринных препаратов, как натуральных, так и синтетических и их аналогов, со строгой дифференциацией их действия требует от врача значительно больших знаний, чем раньше. Без достаточно углубленного понимания существа вопроса положительное значение этих достижений может превратиться в свою противоположность, оказывая отрицательное действие в случаях неправильного применения гормональных препаратов.

Повседневная практическая полезная деятельность врача должна удовлетворять трем основным требованиям. Врач должен уметь: 1) правильно поставить диагноз, 2) правильно выработать принципиальные показания к лечению, 3) уметь выбрать из числа имеющихся медикаментозных препаратов именно тот, который окажется наиболее эффективным в данной ситуации для данной больной.

Чем больше близких по своему действию различных препаратов, тем сложнее выбор одного из них. Несмотря на кажущуюся идентичность их действия, каждый препарат обладает своими специфическими свойствами и в известной мере дифференцированным действием. Это особенно важно в акушерстве и гинекологии.

При постановке диагноза терапия часто вытекает из характера самого заболевания и становится ясной сейчас же после установления диагноза, как, например, при малярии, пневмонии и др. Даже в практике эндокринолога при постановке диагнозов тиреотоксикоза, микседемы, диабета и др. само определение заболевания уже в известной мере указывает терапию и применение соответствующих препаратов: тиреоидина, инсулина и др.

В акушерско-гинекологической практике выбор эндокринного препарата для лечения того или иного заболевания значительно осложнен. При климактерическом синдроме в одних случаях хорошее действие оказывают эстрогены, в других — прогестерон, в третьих — андрогены, а как выяснилось в последнее время, положительные результаты при лечении климактерических расстройств дает применение комбинированных препаратов: эстрогенов и прогестерона, эстрогенов, прогестерона и андрогенов.

При функциональных маточных кровотечениях в различных случаях могут быть применены эстрогены, андрогены, кортикоиды и др. При выборе эстрогена или андрогена важно в каждом случае определить, какой вид

эстрогенного или андрогенного препарата рациональнее применить в том или ином случае. Поэтому врач, назначающий тот или иной эндокринный препарат, должен хорошо знать его химическую природу и свойства. Он должен знать химические и биологические свойства не только данного гормонального препарата, но и ряда выпускаемых фармацевтической промышленностью препаратов, аналогичных по действию, чтобы в каждом отдельном случае выбрать наиболее подходящий для данной больной. Например, в случаях эстрогенной недостаточности необходимо решить, какой эстрогенный препарат лучше всего назначить (фолликулин, эстрон, синэстрол, диэтилстильбэстрол, эстрадиол-дипропионат или эстрадиол-бензоат и др.), а также установить необходимую для данной больной дозировку эстрогена в общепринятых международных единицах.

Необходимо учитывать также возраст больной. Маточные кровотечения могут встречаться не только в зрелом возрасте, во время климакса, но и в юношеском возрасте. Ювенильные кровотечения наблюдаются в практике акушера-гинеколога не так редко. Если в климактерическом периоде можно применять значительные дозы андрогенов (тестостерон-пропионат или метилтестостерон), то при ювенильных кровотечениях надо применять гормональные препараты, направленные не на выключение менструальной функции, а на регулирование ее, вводя преимущественно препараты желтого тела, надпочечников и др. В детородном возрасте необходимо точно учитывать гормональные фазы менструального цикла: неправильное применение гормональных препаратов без учета фолликулярной и лютеиновой фаз цикла не только не принесет пользы, но в известной мере может ухудшить состояние больной.

Дозировка гормонов не может быть одинаковой для всех больных, даже при одной и той же форме заболевания. В каждом отдельном случае необходимо учитывать этиологию (она может быть различной даже для одной и той же формы заболевания), длительность и интенсивность болезни, вовлечение в патологический процесс других желез и органов (функции которых нарушаются вторично как следствие первичного заболевания) и, конечно, обязательно иметь в виду возраст больной, состояние ее нервной системы и пр.

Различная чувствительность отдельных больных к одной и той же дозе гормонов (например, к эстрогенам) доказывается и различной их реакцией на введение аналогичных доз и других эндокринных препаратов.

В свое время Коллип (Collip) выдвинул принцип так называемой обратной чувствительности: „индивидуальная чувствительность к вводимым гормональным препаратам обратно пропорциональна содержанию или продукции гормонов в собственной железе”.

И. А. Эскин (1954) показал, насколько широко варьирует содержание эстрогенов в организме здоровых женщин при хорошем общем самочувствии и нормальной менструальной функции.

Количество женского полового гормона в крови женщин при нормальных менструациях колеблется в больших пределах — от 25—40 до 500 единиц (в пересчете на эстрон) на 1 л крови.

Содержание эстрогена в крови женщин при нарушенном менструальном цикле также колеблется в больших пределах и часто достигает уровня, характерного для женщин с нормальными менструациями, а в ряде случаев и высокого уровня (500 единиц на 1 л крови).

Так как уровень эстрогена может быть одинаковым у женщин с нормальным и нарушенным менструальным циклом, то естественно считать, что уровень эстрогена сам по себе не играет решающей роли в осуществлении менструальной функции. Большое значение при этом имеет чувствительность полового аппарата, реактивность его интерорецепторных при-

боров к эстрогенному гормону, которая определяется влиянием центральной нервной системы.

Следовательно, основным критерием для установления эффективной дозы любого гормона, как и любого медикаментозного средства, являются индивидуальные особенности данного организма. Эффективность того или иного гормонального препарата зависит не только от свойств гормона, но и от функционального состояния того органа, на который должен оказать действие вводимый препарат.

В настоящее время можно с известной определенностью говорить о зависимости гормонального эффекта от функционального состояния рецепторного аппарата того органа, который должен реагировать на введенный гормон. Интерорецепторы в слизистой оболочке матки больной женщины по своей функции отличаются от рецепторного аппарата здоровой. Более того, даже у здоровой женщины функция интерорецепторов в слизистой оболочке матки различна в зависимости от возраста (до полового созревания, в период климакса, менопаузы) и в различные периоды жизни женщины (фолликулярная или прогестероновая фаза менструального цикла, беременность и пр.).

В зависимости от функционального состояния интерорецепторов создается соответствующая чувствительность матки к разным механическим, термическим, химическим (в том числе и гормональным) воздействиям.

При назначении гормональных препаратов следует также учитывать фактор времени. Так, используя эстрогены, которые обладают свойством стимулировать пролиферативные процессы, необходимо определить не только дозировку, т. е. количество единиц вводимых гормонов, но и время, в течение которого будет вводиться этот гормон. Длительное введение эстрогенов может иметь и свою отрицательную сторону, выражающуюся в чрезмерной интенсификации пролиферационного процесса в эндометрии и возникновении длительных маточных кровотечений. Введение эстрогенов должно быть ограничено 10—12 днями, после чего следует сделать перерыв хотя бы на 12—14 дней до начала следующего повторного курса.

Наиболее целесообразно циклическое применение половых гормонов, при котором происходит смена эстрогенов прогестероном. Такой метод предотвращает нежелательные гиперпластические процессы и возможные кровотечения по следующим соображениям. Во-первых, учитывается фактор времени, так как эстрогены вводятся только в фолликулярной фазе менструального цикла. Во-вторых, применение прогестерона или его аналогов во второй фазе цикла нивелирует пролиферативное действие эстрогенов.

Таким образом, соблюдение фактора времени и цикличности является основным правилом, которого следует придерживаться при длительном применении половых гормонов.

Существует мнение, что почти все эндокринные заболевания возникают первоначально вследствие гипо- или гиперфункции той или иной железы, т. е. вследствие наличия в организме избыточного или недостаточного количества определенного гормона. Исходя из этого, полагают, что гормонотерапия должна заключаться в одних случаях в замещении недостающего гормона (заместительная терапия), а в других — во введении гормонов-антагонистов, угнетающих эндокринную железу, которой свойственна гиперфункция (антагонистическая терапия).

Нельзя отрицать, что женщинам после оперативной или рентгеновской кастрации необходимо проводить систематические курсы заместительной терапии эстрогенами. При гиперфолликулинемии иногда хорошие результаты дает применение прогестерона (гормона желтого тела) или муж-

ского полового гормона — тестостерона (тестостерон-пропионата или метилтестостерона).

Однако было бы неправильно ограничиться только этими соображениями и установками при лечении эндокринных заболеваний у гинекологических больных. Такое представление о гормонотерапии суживает диапазон применения гормонов, а при некоторых заболеваниях, например при функциональных маточных кровотечениях или при некоторых формах аменореи, заместительная или антагонистическая гормональная терапия может не дать ощутимых результатов.

Гормонотерапия может и должна быть рассчитана не только на заместительный или антагонистический эффект; она должна быть рассчитана также на нормализацию нарушенных функций больного организма и на восстановление деятельности пораженной эндокринной железы. В гинекологии этот принцип оправдал себя при лечении ряда форм аменореи, когда путем введения гормонов удавалось восстановить менструальную функцию женщины.

При некоторых формах так называемых функциональных маточных кровотечений, в основе которых лежит персистенция фолликула с образованием в организме большой избыточной количества эстрогенов, положительный клинический эффект дает не один только прогестерон (как некоторые полагают, антагонист эстрогена), а проведение нескольких, не менее 3—4, курсов комбинированного лечения эстрогенами и прогестероном.

Эта терапия, проводимая планомерно, в соответствии с теми индивидуальными циклами, которые свойственны были данной больной до заболевания, рассчитана на регулирование такого сложного биологического процесса, как менструация. Вполне понятно, что такая терапия не является заместительной: она рассчитана на восстановление и закрепление тех нормальных реакций, которые имели место до заболевания, — на создание нормального ритма этих реакций.

Регулирующее действие гормонов проявляется во влиянии как на исполнительные органы, так и главным образом на нервную систему (центральную и периферическую), которая в свою очередь воздействует не только на исполнительный в данном случае орган, но и на весь организм в целом, т. е. и на другие органы.

Говоря об антагонистическом действии половых гормонов, неправильно полагать, что один гормон действует антагонистически непосредственно на другой. Это влияние происходит не непосредственно, а через систему гипоталамус—гипофиз. Допуская, что такие два гормона, как эстроген и прогестерон, в известной мере являются антагонистами, следует помнить, что это взаимодействие осуществляется не непосредственно в яичнике, а через гипофиз и его гонадотропные гормоны.

Эстрогены и прогестерон, являясь в своем действии на организм, в частности на эндометрий, как уже было указано, в известной мере антагонистами, как это ни странно на первый взгляд, в то же время дополняют друг друга. Трансформация эндометрия, т. е. переход из фазы пролиферации в фазу секреции, не может быть осуществлена воздействием только одного прогестерона. По Клаубергу (Clauberg), для того чтобы вызвать трансформацию слизистой оболочки у крольчихи, необходимо вначале провести подготовительный период путем применения эстрогенов. Следовательно, без предварительного влияния эстрогенов не может проявиться действие прогестерона. Это одно уже опровергает представление об антагонизме указанных двух гормонов. Далее, известно, что желтое тело во второй фазе менструального цикла содержит не только прогестерон, но одновременно и эстрогены. Это вполне понятно, так как желтое тело образуется на базе фолликула.

В последнее время широко применяются комбинированные гормональные препараты — эстрогены вместе с прогестероном или даже эстрогены, прогестерон и андрогены (вводятся в одном шприце). Комбинированное применение гормонов также не противоречит физиологии яичника, так как известно, что в женской половой железе наряду с эстрогенами и прогестероном вырабатывается и мужской половой гормон.

Функция каждой эндокринной железы находится во взаимодействии с другими железами внутренней секреции и осуществляется под влиянием центральной и периферической нервной системы. Однако, несмотря на это, необходимо всегда выяснять, какая эндокринная железа наиболее поражена и какой эндокринный орган является ведущим, наиболее заинтересованным в данном заболевании, не теряя при этом из виду значения всего организма в целом.

Учение о внутренней секреции заставляет нас идти от единичной эндокринной железы к целому организму, часть которого она составляет, но часть, заключенную в общую целостную систему, рассматривая данное заболевание с точки зрения патологических процессов, происходящих во всем организме. Это тем более важно и потому, что если в течение длительного времени бывает нарушена функция одной эндокринной железы, то наблюдающаяся картина совершенно не похожа на заболевание, связанное с патологической функцией только этой изолированной железы, — возникает болезнь, при которой на первый план часто выступают клинические симптомы не первичного заболевания, а вторичного.

Так, например, при первичном нарушении функции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз) в дальнейшем появляются изменения функции яичников, сопровождающиеся нарушением менструального цикла (метроррагия, аменорея), которое нередко затушевывает первичные явления гипо- или гипертиреоза. Даже в тех случаях, когда в клинической картине наблюдаются симптомы заболевания двух и более эндокринных желез, нельзя с достоверностью говорить о первичном плюригландулярном заболевании.

Только тогда, когда существуют одновременно два независимых друг от друга эндокринных заболевания, можно говорить о наличии плюригландулярного синдрома, как, например, одновременное заболевание гипертиреозом и диабетом или комбинация диабета и гипотиреоза. И то, и другое встречается крайне редко.

При обследовании более 5000 эндокринных больных Рау только у 2 или 3 обнаружил одновременное первичное нарушение функций более чем одной эндокринной железы. Это обстоятельство обязывает врача методически и серьезно изучать каждую больную с тем, чтобы выяснить первичный генез заболевания и выявить, нарушение какой именно эндокринной железы является основной ведущей причиной.

Следовательно, только углубленное обследование всего организма в целом может дать правильное представление об истинном патогенезе и этиологии заболевания и тем самым способствовать выработке рациональной и действенной терапии.

---

## 1. ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

К женским половым гормонам относят фолликулярный гормон<sup>1</sup> и прогестерон, т. е. те гормоны, которые вырабатываются яичником. Фолликулярный гормон образуется в фолликуле яичника, откуда и произошло название „фолликулин“; прогестерон является гормоном, образующимся в желтом теле.

Фолликулярный гормон правильнее называть эстрогенным гормоном, т. е. вызывающим эструс (течку) у животных; это его специфическое свойство. По своим биологическим особенностям фолликулярный гормон отличается от прогестерона: первый вызывает пролиферацию маточного эпителия, а второй — секреторную фазу эндометрия. Однако очень важно учесть, что как эстроген, так и прогестерон вырабатываются главным образом в фолликулярном аппарате яичника: желтое тело, как известно, развивается на базе фолликула (после овуляции). Таким образом, оба гормона являются продуктом деятельности фолликулярного аппарата яичника.

Эстрогены вырабатываются не гранулезой, как полагали раньше, а theca interna и интерстициальными клетками. В пользу взгляда, согласно которому продукцию эстрогенов осуществляют также интерстициальные клетки, говорит то обстоятельство, что в яичнике эмбрионов, у которых граафовы пузырьки еще не развиты, можно обнаружить эстрогены. Более того, эстрогены необходимы для роста и развития гранулезы, где вырабатывается прогестерон. Аллен (Allen) полагает, что эстрогены продуцируются всеми клеточными элементами фолликула, в том числе и гранулезой, так как имплантация кусочков, взятых из различных отделов яичника, вызывает эстрогенный эффект. Однако нельзя судить о гормональной деятельности ткани только на том основании, что имплантация ее дает эстрогенный эффект, так как сама ткань, не продуцируя гормона, может быть насыщена им. Нужно иметь в виду, что эстрогенной активностью обладает как фолликулярная жидкость, так и желтое тело человека. У животных в желтом теле эстрогенов не содержится или содержится очень мало.

Большое количество эстрогенов вырабатывается в плаценте. Из плаценты выделено эстрогенное вещество, которое оказалось эстриолом. В моче беременных женщин он обнаружен в виде глюкуронида. 20% эстрогенной активности плаценты обусловлены эстроном. Митчел (Mitchell, 1952) выделил из 10 г плаценты 10  $\gamma$  эстриола, 3  $\gamma$  эстрона и 1  $\gamma$  эстрадиола. Хуфман, Тэйер, Дойзи (Huffman, Thauer, Doisy, 1940) нашли, что 1 кг плаценты содержит около 0,14 мг эстриола, 0,035 мг эстрона и 0,038 мг эстрадиола.

<sup>1</sup> Термин „фолликулярный гормон“ употребляется для обозначения суммарных естественных (природных) эстрогенов независимо от их формы (эстрон, эстрадиол и эстриол).



Эстрогены обнаружены также в семенниках жеребцов. Из семенников жеребцов Биол (Beall, 1940) получил 210  $\mu$ /кг эстрадиола и 360  $\mu$ /кг эстрона. В семенниках человека Гольдциер и Робертс (Goldzieher, Roberts, 1952) нашли только 5,7  $\mu$ /кг эстрогенов. По-видимому, эстрогены могут образовываться из тестостерона: если ввести в организм андрогены, увеличивается выделение эстрогенов. В опытах *in vitro* с помощью радиоактивного тестостерона показано, что в присутствии срезов яичника тестостерон может частично превращаться в эстрадиол.

Однако сказанным не исчерпывается описание источников образования эстрогенов. Как известно, у женщин после кастрации можно обнаружить в моче эстрогены. Это объясняется тем, что и надпочечники продуцируют эстрогены; из коры надпочечников выделен эстрон. Усиленная экскреция гормонов надпочечника активизирует половую функцию самки<sup>1</sup>. Так, введение аденокортикотропного гормона крысе после овариэктомии вызывает раскрытие влагалища, что характерно для действия эстрогенов.

Таким образом, говоря о женских половых гормонах, необходимо иметь в виду следующее:

1. Женские половые гормоны вырабатываются не только в яичнике, но и в плаценте и в коре надпочечников.

2. Фолликулярный гормон вырабатывается не только в женском организме; он обнаружен в больших количествах в половых железах и в моче самцов некоторых млекопитающих.

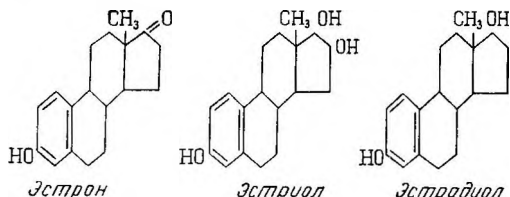
3. Эстрогены найдены также в некоторых растениях и плодах. Так, из экстракта кокосовых орехов выделен чистый эстрон; из женских цветов ивы получен чистый кристаллический эстриол.

4. Женский половой гормон обнаружен в мужском организме, а мужской — в организме женщины.

Вполне резонно поэтому задать вопрос, являются ли эстрогены специфическими женскими половыми гормонами. На это можно ответить следующее: образующиеся в организме нормальной самки эстрогены обладают специфической активностью для пола самки не только потому, что их свойства являются строго (точно) женскими, но и потому, что они встречаются у самки специфические эффекторные органы, как трубы, матка, влагалище.

Хотя в организме женщины обнаруживаются как эстрогены, так и андрогены, все же эстрогенные гормоны преобладают и тем самым способствуют проявлению признаков женского пола, воздействуя на специфические женские половые органы.

После этих замечаний общего характера обратимся к рассмотрению особенностей женских половых гормонов. По своей химической структуре как женские, так и мужские половые гормоны относятся к стеринам. Строение стерина было окончательно выяснено в 1932 г. В 1936 г. была установлена структура трех форм эстрогенов: эстрона, эстриола и эстрадиола. Химические формулы этих трех гормонов представляются в следующем виде:



<sup>1</sup> Мы наблюдали больную, которой для борьбы с аллергическими реакциями был применен в больших дозах кортизон; в результате понижения функции надпочечников наступила временная аменорея.

Полагают, что эстрадиол и прогестерон являются первичными биологически активными гормонами яичника, в то время как эстрон и эстриол, обладающие эстрогенными свойствами, представляют собой продукты обмена. Однако это не всеми признается [по Камерону (Cameron), 1948].

## ЭСТРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ

Аллен и Дойзи в 1924 г. получили из свежей фолликулярной жидкости свиных яичников препарат, вызывающий эструс у кастрированных крыс. В 1929 г. был получен кристаллический эстрон из мочи беременных женщин двумя группами ученых независимо друг от друга [Дойзи с сотрудниками; Бутенандт (Butenandt) с сотрудниками]. При взбалтывании мочи с эфиром, бутанолом или бензолом экстрагируется значительная часть эстрогенного материала, так как гормон хорошо растворим во всех органических растворителях и плохо растворяется в воде. Выход гормона повышается, если перед экстракцией подвергнуть мочу предварительному гидролизу в кислой среде.

Женский половой гормон (эстрон) получил различные названия: фолликулярный гормон, или прогинон (Бутенандт); под этим названием выпускается в настоящее время в Германии эстрадиол; телин (Дойзи), менформон [Лакер (Laquer)], фолликулин [Жирар (Girard)].

Международная конференция, состоявшаяся в 1935 г. в Лондоне, утвердила название „эстрон”. Его нужно считать наиболее правильным по следующим соображениям:

1. Термин „фолликулин” не точно обозначает биологические свойства эстрогенного гормона, в то время как название „эстрон” подчеркивает его способность вызывать эструс.

2. Название „эстрон” указывает на кетонную природу гормона и дает возможность устанавливать терминологию ряда родственных веществ в соответствии с принятой в химии номенклатурой (основной углеводород эстронового ряда получил название эстрана). Таким образом, в зависимости от формы эстрогены, отличающиеся друг от друга наличием одного, двух или трех гидроксильных групп, обозначаются: эстрон, эстрадиол, эстриол.

На той же конференции была установлена единица эстрогенной активности, которая равна действию 0,1  $\mu$  стандартного препарата эстрогена (в масляном растворе) при введении его под кожу взрослым кастрированным мышам. Следовательно, одна международная единица эстрогенной активности равняется эффекту, вызываемому 0,0001 мг эстрогена; иными словами, в 1 мг вещества содержится 10 000 МЕ эстрогенного гормона.

Как уже было указано, единица активности исчисляется при введении препарата под кожу; нужно учесть, что эффективность эстрогена при пероральном введении в 40 раз ниже, чем при инъекции под кожу или внутримышечно.

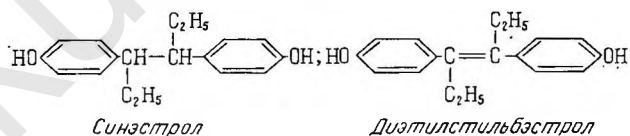
После того как был получен кристаллический эстрон, Марриан (Marrigan) выделил из мочи беременных женщин более высокоплавкий и лучше растворяющийся в воде гормон, но значительно менее активный, чем эстрон. Этот эстроген оказался эстриолом. Способность эстриола (в отличие от эстрогена и эстрадиола) растворяться в воде используется для его перорального применения. При подкожной инъекции эстриол значительно менее активен, чем эстрон, но при пероральном применении он сохраняет высокую эстрогенную активность. Единственным природным источником эстриола является моча беременных женщин. Из 1 л мочи беременной можно выделить 1,3 мг эстриола и около 0,3 мг эстрогена.

Наиболее активным эстрогенным веществом является э с т р а д и о л, который, по мнению многих авторов, представляет собой первичный эстрогенный гормон, обнаруженный в фолликулярной жидкости. Однако это мнение разделяется не всеми: с химической точки зрения эстрадиол является дигидропроизводным эстрона. Различают два вида эстрадиола:  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрадиол. Низкоплавкий 17- $\beta$ -эстрадиол представляет собой продукт восстановления эстрона в нейтральной или щелочной среде. Более высокоплавкий 17- $\alpha$ -эстрадиол образуется при восстановлении с помощью никеля Рэнея в водном едком кали. В присутствии дрожжевых ферментов эстрон превращается в 17- $\beta$ -эстрадиол. Ацилирование эстрогенов (превращение эстрогенов в сложные эфиры) повышает активность и продолжительность их действия.

Наиболее богатым из всех известных источников эстрадиола является моча жеребцов, откуда эстрадиол был выделен в количестве, соответствующем 5 мг свободного гормона на 1 л мочи. Эстрадиол выделили также из мочи жеребых кобыл. При переработке больших количеств мочи жеребых кобыл было извлечено два новых вида эстрогена, которые получили название эквилена и эквиленина. Выделенные вещества представляют собой моно- и дигидропроизводные эстрона, но обладающие значительно меньшей биологической активностью. В эстроне, полученном из мочи кобыл, содержатся следы эквиленина, который появляется примерно на 175-й день жеребости и возрастает в последние ее месяцы. В моче человека эквиленин не обнаружен.

В последние годы в связи с большими успехами в области изучения химии природных соединений фенантренового ряда проведен ряд исследований, которые показали, что существует весьма большое количество синтетических соединений, по своей химической структуре не идентичных эстрогену, но обладающих высокой эстрогенной активностью. Так, ряд соединений, не имеющих отношения к эстрону, при введении в организм животного вызывает изменения, характерные для стадии эструса, вследствие чего некоторые авторы называют эти химические препараты аналогами естественных эстрогенов.

Доддс (Dodds), Гольдберг (Goldberg), Лоусон (Lowson) и Робинсон (Robinson) в 1939 г. синтезировали диэтилстильбэстрол, который оказался высокоактивным эстрогеном. Другой препарат — синэстрол (гексэстрол) — представляет собой дигидростильбэстрол.



Диэтилстильбэстрол значительно активнее эстрона. В 1 мг диэтилстильбэстрола содержится 20 000 МЕ. Как синэстрол, так и диэтилстильбэстрол обладают еще и тем преимуществом, что сохраняют свою биологическую активность при пероральном применении; в то же время они являются активными и при введении их под кожу или внутримышечно. Пек (Pекк, 1955) нашел, что диэтилстильбэстрол не вызывает значительных изменений в количестве эритроцитов, гемоглобина и гематокрите; однако количество сывороточного железа уменьшается. Значительные дозы диэтилстильбэстрола вызывают анемию у беременных. Отрицательной стороной является побочное действие синэстрола и диэтилстильбэстрола: у некоторых больных они вызывают тошноту, рвоту, боли в области печени. Эти явления токсического характера, по мнению большинства авторов, возникают

лишь при назначении больших доз препаратов. Однако, по нашим наблюдениям, у некоторых больных отмечается тошнота, головокружение, отсутствие аппетита даже после применения сравнительно небольших доз (по 1 мг один раз в день, что соответствует 10 000 — 20 000 единиц эстрогена). В литературе встречаются указания, что эти токсические явления могут быть купированы введением печеночных экстрактов (камполон и др).

Синэстрол и диэтилстильбэстрол благодаря их эффективности при пероральном применении, а также дешевизне по сравнению с эстрадиолом получили широкое распространение в практической медицине. Известно, что эстрогены, так же как и прогестерон, разрушаются печенью. По-видимому, синэстрол и диэтилстильбэстрол недостаточно разрушаются печенью, вследствие чего и проявляются их токсические особенности. При нарушении функции печени снижаются не только дезинтоксикационные свойства этого чрезвычайно важного органа, но также его способность к разрушению эстрогенов, вследствие чего в организме образуется избыточное количество эстрогенных гормонов и нарушается функция полового аппарата женщины. В таких случаях первичным является заболевание печени, а гормональные нарушения представляют собой только его следствие. Поэтому основное лечение должно быть направлено на регулирование и нормализацию функции печени, что влечет за собой и нормализацию функции полового аппарата женщины. Но наблюдаются случаи, когда эстрогенные гормоны, продуцируемые в достаточном количестве, разрушаются печенью настолько интенсивно, что рецепторные органы не получают необходимого количества гормональных импульсов, вследствие чего их функциональная деятельность резко снижается (аменорея, гипоменорея). В таких случаях мы нередко с успехом прибегаем к введению эстрогенов непосредственно в матку для того, чтобы гормон не поступил в общее кровяное русло. При этом следует отметить, что отсутствие реакции на внутримышечные или подкожные инъекции эстрогенных гормонов или же недостаточная их эффективность сменялись высокоактивным действием при введении препарата непосредственно в шейку матки.

Эстрогенная активность различных веществ, тканей, жидкостей определяется как биологическими, так и колориметрическими и химическими методами.

### **Биологический метод определения эстрогенной активности вещества**

Этот метод основан на способности исследуемого вещества (материала) вызывать явление эструса у кастрированных грызунов. Наиболее удобным объектом оказалась белая мышь, у которой цикл длится от 4 до 6 дней, что дает возможность достаточно быстро произвести определение. В лаборатории должны быть заранее приготовлены кастрированные мышисамки.

До введения испытуемого вещества необходимо систематически исследовать влагалищные мазки подопытных кастрированных самок в течение 15—20 дней, чтобы удостовериться в том, что у них полностью удалены яичники; при этом исследовании картина мазков должна все время соответствовать фазе покоя. Если испытуемое вещество содержит эстрогенную субстанцию, то на 3-й или 4-е сутки после начала инъекции в мазках можно уже обнаружить картину, соответствующую стадии течки. Необходимо помнить, что при малых количествах эстрогенной субстанции в испытуемых веществах течка может быть весьма кратковременной, поэтому, чтобы ее не пропустить, необходимо брать мазки 2—3 раза в сутки. Ввиду неодинаковой реактивности животных следует во избежание ошибки ставить опыт не менее чем на 3, а лучше на 4—5 животных.

## Колориметрический метод определения эстрогенов

Ввиду того что эстрадиол, эстрон и эстриол являются фенолами близкого строения, определение природы и количества компонентов отдельных видов гормонов представляет известные трудности. В повседневной клинической работе весьма желательно пользоваться несложной реакцией, требующей несложного химического оборудования, но отличающейся достаточной чувствительностью, чтобы сделать соответствующие выводы для правильного установления диагноза. Приведем основные принципы существующих в настоящее время колориметрических реакций в соответствии с тем, как их излагает Физер (Fieser).

1. Реакция Кюбера (Kober). При нагревании эстрадиола, эстрона или эстриола с сульфифеноловой кислотой и серной кислотой с последующим добавлением воды возникает ярко-розовая окраска. Отрицательной стороной этой реакции является то, что она не применима для экстрактов, содержащих различные так называемые балласты или примесь других гормонов. Так, неэстрогенные соединения дают при этом коричневую окраску, резко искажающую результаты анализа, особенно при небольшом содержании эстрогенов (например, в моче). Поправка, вносимая в результаты анализа, основана на том, что при нагревании раствора в течение часа до  $100^{\circ}$  окраска, вызванная эстрогенами, полностью исчезает, в то время как коричневая окраска не изменяется. Чувствительность реакции повышается, если сульфифеноловую кислоту заменить гваяколсульфофосфорной кислотой; при этом эстрон и эстрадиол дают положительную реакцию, а эстриол — отрицательную.

2. Определение с помощью хлористого бензоила. Экстракт выпаривают досуха и к остатку добавляют хлористый бензоил в хлороформе и раствор хлористого цинка в уксусной кислоте. В присутствии эстрона появляется интенсивная полоса поглощения при  $502 \text{ m}\mu$ ; в присутствии эстрадиола возникает менее интенсивная полоса при той же длине волны. Эстриол дает отрицательную реакцию.

3. Определение по Жирару. При этом определении, специфичном для эстрона, водный раствор производного Жирара обрабатывают водной ртутью и йодистым калием. В результате выпадает окрашенный комплекс и, таким образом, содержание эстрона можно определить весовым путем.

4. Реакция Бахмана (Bachman). Эта реакция специфична также и для эстриола. В результате взаимодействия эстриола с *p*-толуолсульфонатом натрия фосфорная кислота приобретает весьма устойчивую фиолетово-розовую окраску.

5. Реакция диазосочетания. Оранжевая или красная окраска появляется при сочетании эстрогенов с диазо-*p*-нитроанилином или с диазосульфаниловой кислотой.

6. Реакция Давида (David). Эта реакция, так же как и реакция Бахмана, специфична для эстриола; для нее характерна синяя окраска вследствие взаимодействия эстриола с серной и мышьяковой кислотой.

Фракционирование эстрогенов мочи производится по методу Марриана, Г. Смиса и О. Смиса (G. Smith, O. Smith), Пинкуса (Pincuss). Однако можно определять содержание эстрогена в каждой фракции колориметрическим путем: эстрон определяется с помощью реакции Циммермана (Zimmermann), эстрадиол — реакции Кюбера, а эстриол — реакции Бахмана.

## Химический метод определения эстрона, эстрадиола и эстриола в моче [по Брауну (Brown), 1955]

Реактивы. 1. Эфир, очищенный насыщенным раствором  $\text{FeSO}_4$  и водой, перегнанный. Использованный эфир в ходе анализа можно снова использовать в работе после перегонки.

2. Бензол, петролейный эфир химически чистые, перегнанные, насыщенные водой.

3. Эталон абсолютный дважды перегнанный.

4. Диметилсульфат дважды перегнанный.

5.  $\text{H}_3\text{BO}_3$  химически чистая.

6. Окись алюминия активности 2 — 3-й степени по шкале Брокмана, инактивированная 9—10% воды.

7. Реактивы для цветной реакции: 76% раствор гидрохинона в концентрированной серной кислоте — для эстриола; 66% раствор гидрохинона в концентрированной серной кислоте для эстрона; 60% раствор гидрохинона в концентрированной серной кислоте для эстрадиола. Эти реактивы хранятся в темном месте и используются в течение суток после приготовления.

### Описание метода

#### А. Гидролиз.

1. 200 мл суточного количества мочи доводят до кипения в колбе емкостью 1 л, затем добавляют 15 об. % концентрированной соляной кислоты (30 мл) и кипятят в течение 1 часа с обратным холодильником. После этого охлаждают под струей холодной воды.

#### Б. Экстракция.

2. Охлажденную мочу экстрагируют эфиром. Экстракция трехкратная: на первую экстракцию 200 мл эфира, на вторую — 100 мл, на третью — 100 мл.

3. Эфирные экстракты объединяют и промывают концентрированным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( $\text{pH} = 10,5$ ) в количестве 80 мл, слой карбоната натрия отбрасывают.

4. Эфирный экстракт промывают 20 мл 8% раствора  $\text{NaOH}$ , этот щелочной слой собирают, частично нейтрализуют добавлением 80 мл 8% раствора  $\text{NaHCO}_3$ , после чего его снова объединяют с эфирным экстрактом (см. п. 3) и встряхивают в делительной воронке. (Экстракцию и промывание растворов производят в делительной воронке.) Щелочной слой отбрасывают.

5. Эфирный экстракт промывают 20 мл 8% раствора  $\text{NaHCO}_3$  и дистиллированной водой в количестве 10 мл.

В. Экстракция фенольных фракций и метилирование.

6. Эфирный экстракт выпаривают на водяной бане, в сухой остаток добавляют 1 мл этанола и 25 мл бензола, после чего эту смесь переносят в делительную воронку, содержащую 25 мл петролейного эфира.

#### Г. Экстракция эстриола.

7. Эстриол извлекают промыванием дистиллированной водой (двукратное промывание по 25 мл дистиллированной воды).

#### Д. Экстракция эстрона и эстрадиола.

8. Экстракцию эстрона и эстрадиола производят 1,6% раствором  $\text{NaOH}$  (двукратная экстракция по 25 мл 1,6% раствором  $\text{NaOH}$ ).



9. Водный раствор (см. п. 7), содержащий эстриол, переносят в коническую колбу емкостью 100 мл, содержащую 0,9 г  $H_3BO_3$  и 4 мл 20% NaOH.

10. Щелочной раствор, содержащий эстрон и эстрадиол (см. п. 8), переносят в коническую колбу, содержащую 0,9 г  $H_3BO_3$ .

11. Обе колбы помещают в водяную баню при температуре 37° и в каждую добавляют по 1 мл диметилсульфата, после чего колбы встряхивают в течение 10—30 минут до растворения диметилсульфата.

12. Снова добавляют в обе колбы по 1 мл диметилсульфата и по 2 мл 20% NaOH и встряхивают в водяной бане в течение 20—30 минут, затем оставляют на ночь при комнатной температуре.

Е. Разрушение примесей, окисление и экстракция метилированных эстрогенов.

13. В каждую колбу (см. п. 12) добавляют по 10 мл 20% раствора NaOH и по 2,5 мл 30% перекиси водорода и переносят эти смеси в делительные воронки.

14. Из первой делительной воронки, содержащей метиловый эфир эстриола, экстрагируют его 25 мл бензола, после чего промывают его два раза по 5 мл дистиллированной водой.

15. Из второй делительной воронки, содержащей метиловые эфиры эстрона и эстрадиола, экстрагируют их 25 мл петролейного эфира и промывают его 2 раза дистиллированной водой по 5 мл.

### Ж. Хроматография.

16. Стеклообразные хроматографические колонки, применяемые для хроматографии эстрогенов, должны иметь диаметр 13 мм и емкость 40 мл. Нижнее отверстие колонки закрывают плавленным стеклянным фильтром № 3 и шлифуют к приемнику. Колонку наполняют бензолом (при хроматографии эстриола) или петролейным эфиром (при хроматографии эстрона и эстрадиола) после чего в нее помещают 2 г окиси алюминия и сверху него — слой специально обработанного песка толщиной 6 мм. Скорость прохождения через колонку — 1 капля в 2 секунды.

### 3. Хроматография эстриола.

17. После подготовки колонки и регулирования скорости прохождения раствора в нее переносят бензол (п. 14). После прохождения бензола через колонку приемник меняют и пропускают через колонку 12 мл 1,4% раствора эталона в бензоле, этот раствор элюирует пигменты, его отбрасывают. Затем меняют приемник и пропускают через колонку 15 мл 2,5% раствора этанола в бензоле; этот раствор элюирует метиловый эфир эстриола.

### И. Хроматография эстрона и эстрадиола.

18. Подготовив колонку, переносят в нее раствор петролейного эфира (см. п. 15). После прохождения петролейного эфира меняют приемник и пропускают через колонку 12 мл 25% раствора бензола в петролейном эфире, этот раствор элюирует пигменты, его отбрасывают. Затем меняют приемник и пропускают через колонку 15 мл 40% раствора бензола в петролейном эфире. Этот раствор элюирует метиловый эфир эстрона. Меняют приемник и пропускают через колонку 12 мл 40% раствора петролейного эфира в бензоле — этот элюат выбрасывают и, наконец, в последнюю партию приемников собирают пропущенные через колонку 12 мл раствора бензола; этот элюат содержит метиловый эфир эстрадиола. Метиловые эфиры эстрогенов собирают каждый в 6 специальных коберовских пробир-

рок. Во все пробирки добавляют по 0,2 мл 2% раствора гидрохинона в этиловом спирте, после чего выпаривают их на водяной бане досуха.

#### К. Колориметрия.

19. К сухим остаткам метиловых эфиров эстрогена, эстрадиола и эстриола добавляют по 3 мл раствора гидрохинона в концентрированной серной кислоте, к эстрогену — 66% раствор гидрохинона в серной кислоте, к эстрадиолу — 60% раствор гидрохинона в серной кислоте, к эстриолу — 76% раствор гидрохинона в серной кислоте. Затем в течение 20 минут нагревают пробирки на кипящей водяной бане и охлаждают в холодной воде. После этого в каждую пробирку добавляют дистиллированную воду: к эстрогену — 0,5 мл, к эстрадиолу — 0,2 мл, к эстриолу — 1 мл.

Снова нагревают на водяной бане в течение 10 минут. Пробирки охлаждают и колориметрируют на спектрофотометре при длине волны 480, 518 и 556  $\mu$ .

Коррекция по формуле Аллена:

$$D_E = D_{518} - \frac{D_{480} + D_{556}}{2}.$$

Е. А. Какушкина и В. Г. Орлова (1958) предложили следующую методику определения эстрогенов.

Из суточного количества мочи берут 250 мл, тщательно перемешивают, вливают в эрленмейеровскую колбу емкостью 500 мл и добавляют 37,5 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь перемешивают и кипятят в течение 10 минут (точно) с обратным холодильником. При более длительном гидролизе наблюдается частичное разрушение выделенных эстрогенов. После охлаждения содержимое колбы фильтруют в воронке Бюхнера, переносят количественно в большую цилиндрическую делительную воронку и экстрагируют 4 раза свежеперегнанным эфиром. Для каждой экстракции используют 20—25 мл эфира. Эфирные экстракты соединяют и во избежание эмульгирования 1—2 раза промывают 5—7 мл насыщенного раствора двузамещенной соды, а затем количественно переносят в делительную воронку емкостью 250 мл. Эстрогены выделяют в два приема. Вначале эстриол четырехкратно экстрагируют из эфира в делительной воронке 0,1 N раствором NaOH (для каждой экстракции берут 7—10 мл раствора). Для удаления остатков щелочи эфир промывают водой, которую присоединяют к щелочному раствору. Затем эфир, содержащий эстроген и эстрадиол, досуха выпаривают на водяной бане. Сухой остаток растворяют при нагревании на водяной бане в 15—20 мл толуола, количественно переносят в делительную воронку емкостью 100 мл, вновь 4 раза экстрагируют нормальным раствором NaOH (по 7—10 мл на экстракцию). Щелочные экстракты объединяют, подкисляют концентрированной соляной кислотой по конго (рН = 3,0) и экстрагируют из них фенольные стероиды в делительной воронке эфиром 4 раза (по 20 мл эфира на экстракцию). Эфирные экстракты объединяют, эфир промывают 2 раза насыщенным раствором двузамещенной соды и один раз водой и досуха отгоняют на водяной бане.

Для хроматографии фенольных осадков используют колонку диаметром 10 мм и высотой 100 мм; сверху она имеет расширение в виде воронки. В нижний суживающийся конец закладывают ватный тампон (вату желативно обрабатывать спиртом), а затем заполняют колонку 3 г окиси алюминия под вакуумом, утрамбовывая его стеклянной палочкой. Окись алюминия, специально выпускаемую промышленностью для хроматографии, предварительно (за сутки) прокаливают на электрической плитке в течение 2 часов и сохраняют в эксикаторе, заряженном сухой технической

окисью алюминия. Хроматографическую колонку, заполненную адсорбентом, соединяют при помощи резиновой пробки с приемником, представляющим собой пробирку с отростком для отсасывания. Аппаратуру присоединяют к водоструйному насосу.

Через колонку пропускают 3 мл чистого бензола для смачивания адсорбента, чтобы устранить пузырьки воздуха, которые могут уменьшить „рабочую поверхность” пористого материала (адсорбента) и нарушить режим потока испытуемой жидкости. Сухой остаток, содержащий эстрон, эстрадиол и эстриол, количественно растворяют в 2—3 мл 2% раствора метанола в бензоле и пропускают через колонку. Скорость просачивания раствора составляет 0,5 мл/мин (10—11 капель).

Вследствие различной адсорбции гормональных компонентов в смеси при пропускании раствора через колонку в адсорбенте происходит образование различных зон. Однако полного разделения смеси на адсорбционные зоны не наблюдается. Для полного разделения гормональной смеси через колонку пропускают 2 мл чистого бензола, при этом все компоненты смеси разделяют на ограниченные адсорбционные зоны.

Вытеснение (элюцию) производят растворами метанола в бензоле различной концентрации. Вначале осуществляют вытеснение эстрона 15 мл 2% раствора (по весу) метанола в бензоле (2 г метанола и 98 г бензола), затем эстрадиола — 10 мл 5% раствора (5 г метанола и 95 г бензола) и, наконец, эстриола — 10 мл 30% раствора (30 г метанола и 70 г бензола). При этом элюцию производят порционно, по 3,3 мл в порции. Каждую последующую порцию элюента (растворителя) вносят в колонку до того, как предыдущая порция дойдет до поверхности окиси алюминия в колонке. Вытекающие растворители, содержащие эстрон, эстрадиол и эстриол, собирают отдельно в различные приемники. Растворители из этих приемников отгоняют под вакуумом до сухих осадков, которые могут быть оставлены до следующего дня для фотоколориметрирования.

Цветная реакция по Коэну и Бетсу получается с уменьшенным вдвое объемом серной кислоты. Вследствие уменьшения количества реагента увеличивается интенсивность цветного показателя и тем самым чувствительность реакции.

Сухие осадки эстрона, эстрадиола и эстриола растворяют в 0,4 мл абсолютного этанола, прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты и нагревают на кипящей водяной бане в течение 3 минут (по секундомеру). Затем прибавляют 4 мл 25% раствора серной кислоты (по объему) и вторично кипятят на водяной бане в течение 3 минут. Растворы эстрогенов приобретают розовую окраску с зеленой флуоресценцией. Для удаления мути растворы фильтруют через стеклянный фильтр № 4 диаметром 1,5—2 см. Фильтр предварительно должен быть проверен с целью исключения адсорбции им цветного комплекса гормонов.

Показатели поглощения цветных растворов гормона (экстинкция) определяют в видимом спектре на фотометре с фильтром № 7 ( $\lambda = 500 \text{ m}\mu$ ). В качестве контрольной жидкости применяют те же реактивы, в тех же соотношениях, как и для цветной реакции, только без гормона (0,4 мл этанола + 1 мл концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  + 4 мл 25% раствора  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).

Количество выделившихся за сутки эстрогенов вычисляют по следующей формуле:

$$C = \frac{E \cdot a}{\kappa L \cdot 250},$$

где  $C$  — концентрация исследуемого гормона;  $E$  — показатель фотометра (экстинкция) при проведении колориметрической реакции со светофильтром № 7 (длина волны  $500 \text{ m}\mu$ );  $L$  — толщина поглощающего слоя

(размер кюветы); 250 — количество мочи, взятой для анализа (в миллилитрах);  $a$  — суточная моча (в миллилитрах);  $k$  — коэффициент пропорциональности, который устанавливается при фотометрии известных концентраций кристаллических форм гормона и определяется по формуле:

$$k = \frac{E}{L \cdot C} \cdot$$

Основываясь на химических свойствах и биологических особенностях эстрогенных гормонов, можно дать им следующую характеристику.

1. Эстрадиол образуется первично в фолликуле, но может образоваться также из эстрона (процесс гидрогенизации). Эстрадиол содействует пролиферативным процессам в слизистой оболочке матки. Эстрадиол — гормон активного действия; значительные количества его обнаруживаются во время менструации и родов, а также при патологических маточных кровотечениях. При аменорее эстрадиол отсутствует.

2. Эстрон является, по-видимому, продуктом обмена эстрогенного гормона; из него может образоваться эстрадиол и эстриол путем присоединения одного или двух гидроксильных групп. Эстрон, как и эстрадиол, содействует регенеративным и пролиферативным процессам в слизистой оболочке матки.

3. Эстриол образуется из эстрона путем присоединения двух гидроксильных групп (процесс гидратации). Есть основание полагать, что превращение эстрона в эстриол осуществляется под влиянием гормона желтого тела (прогестерона) и, возможно, лютеинизирующего гонадотропного гормона, а также при участии эндометрия. Эстриол обнаруживается чаще в лютеиновой фазе менструального цикла, а также во время беременности; он содействует секреторным процессам в слизистой оболочке матки и, по-видимому, росту матки во время беременности.

Эстрадиол, введенный человеку, выводится с мочой в виде эстрона; инъекционный эстрон выделяется с мочой в виде эстриола.

### Экскреция эстрогенов с мочой

У девочек в возрасте от 3 до 7 лет в сутки выделяется 4—13 м. е. эстрогенов, от 7 до 10 лет — 5—55 м. е., от 10 до 15 лет — 10—73 м. е. [Натанзон и др. (Nathanson, 1941)].

Т а б л и ц а 1

Общее содержание эстрогенов в суточной моче в различные дни менструального цикла [по Смису (Smith)]

Дни цикла	Эстроген в международных единицах (1 ИЕ = 0,0001 мг)
1—3	100
7—8	200
14—15	500
20—21	600
26—28	1 000

На протяжении одного менструального цикла с мочой выделяется около 1 мг эстрогенов; яичники за этот период продуцируют около 10 мг эстрогенов.

Жайль (Jayle, 1953) определял эстрогены химическим методом в различные фазы менструального цикла. При этом он получил следующие данные:

1) в фолликулярной фазе выделяется в сутки 60—120  $\mu$  эстрона;

2) в прогестероновой фазе выделяется в сутки около 180  $\mu$  эстрона.

Во время беременности к началу IV месяца в сутки выделяется 1000  $\mu$ , к концу беременности — до 10 000  $\mu$  и выше.

Плацента к концу беременности продуцирует в сутки от 12 до 50 мг эстрогенов.

У мужчин за сутки выделяется в среднем около 16  $\gamma$  эстрогенов (13—21  $\gamma$ ).

### Определение эстрогенов в крови

И. А. Эскин и М. Э. Чебан (1951), применяя метод интравагинального введения, определили в 1 л крови 25—500 м. е. эстрогенов. Мерки и Берг (Marky и Berg, 1942) нашли в 1 л крови 20—70 м. е. эстрогенов.

Содержание эстрогенов в крови в течение беременности см. табл. 2.

Бреуэр (Breuer) с сотрудниками, работавший по методу Брауна (Brown) определяет следующее соотношение отдельных фракций эстрогенных гормонов:

	Эстрадиол	Эстрон	Эстриол
Фаза пролиферации	1	1,83	1,44
Фаза секреции	1	1,72	1,54

Эти авторы приводят следующие данные о выделении отдельных фракций (в гаммах) в различные периоды нормального менструального цикла (табл. 3).

Таблица 3

	Фаза пролиферации	Время овуляции	Фаза секреции	Всего
Эстрадиол	5,7	10,4	8,2	24,3
Эстрон	10,7	18,4	16,5	40,2
Эстриол	6,6	11,3	15,0	32,9

Эти данные соответствуют цифрам, полученным Брауном в 1956 г.

### Биологические свойства эстрогенов

В огромном числе экспериментальных работ и клинических наблюдений был выявлен ряд биологических свойств эстрогенных гормонов. Остановимся на основных свойствах.

1. Эстрогенные гормоны играют существенную роль в развитии вторичных половых признаков.

2. Эстрогенные гормоны стимулируют рост матки и влияют на ее нормальное развитие.

3. Давно известно, что менструальная функция связана с функцией яичника. После кастрации менструация прекращается точно так же, как она прекращается после естественного угасания функций яичника, что

Таблица 2

Содержание эстрогенных веществ в плазме крови в различные сроки беременности [по Ракоффу (Rakoff)]

Недели после последней менструации	Эстрогенные вещества в МЕ в 100 мл плазмы (минимальные количества)
4	40
8	60
12	80
16	125
20	165
24	250
28	330
32	400
36	500
40	600

имеет место обычно после 45—50 лет. Таким образом, без воздействия эстрогенного гормона менструация не может наступить.

4. Эстрогенные гормоны воздействуют на развитие, периодические изменения и регенеративные процессы в эндометрии. Пониженная функция яичников и недостаточное количество эстрогенного гормона задерживают и снижают темпы регенерации слизистой оболочки матки после десквамации (менструации), вследствие чего затягивается время кровотечения, принимающего иногда характер меноррагии.

5. Эстрогенные гормоны играют важную роль в подготовке слизистой оболочки матки к переходу ее из стадии пролиферации в стадию секреции. Инъекциями одного только гормона желтого тела (прогестерона) нельзя вызвать стадию секреции, если до применения этого гормона слизистая оболочка не была подготовлена введением эстрогенов.

6. Большие дозы эстрогенного гормона угнетают выделение фолликулостимулирующего гормона передней доли гипофиза и усиливают выделение лютеинизирующего гормона.

7. Эстрогенные гормоны оказывают стимулирующее действие непосредственно на фолликулярный аппарат яичника как гипофизэктомированных, так и негипофизэктомированных животных.

8. Эстрогенные гормоны стимулируют развитие гранулезных клеток яичника.

9. Большие дозы эстрогенов вызывают гиперпластические процессы в эндометрии: при персистенции фолликула, сопровождающейся гиперфолликулинемией, возникает гиперплазия эндометрия с кистозным расширением желез.

10. Эстрогенные гормоны сенсбилизируют мускулатуру матки и труб к возбуждающим их моторику веществам. Однако, как будет видно из дальнейшего, даже огромными дозами эстрогенов нельзя прервать беременность. Наоборот, нужно отметить повышенную толерантность беременных женщин к эстрогенным гормонам. Более того, в последнее время предложены и проверены в клинических наблюдениях методы, направленные на сохранение беременности при угрожающем выкидыше или при угрожающих преждевременных родах путем введения огромных, с точки зрения наших привычных представлений, доз диэтилстильбэстрола.

11. Эстрогены стимулируют пролиферацию выводных протоков молочных желез, но тормозят лактациозную функцию.

12. Эстрогены тормозят развитие мужских половых органов.

13. Что касается распространенного мнения, что эстрогенные гормоны повышают либидо, то с этим можно согласиться только отчасти, так как либидо является следствием сложных биологических процессов, происходящих в организме под регулирующим влиянием центральной нервной системы, и зависит не только от половых гормонов.

### **Метаболизм эстрогенов**

Как уже отмечалось, синтез эстрогенов происходит не только в яичниках. Так, из плаценты человека выделены эстриол, эстрон и эстрадиол. О том, что плацента является не только местом накопления эстрогенов, но и органом, продуцирующим эти гормоны, говорит то обстоятельство, что во время беременности количество эстрогенов в моче значительно увеличивается, а после родов резко уменьшается; это свидетельствует о том, что плацента обладает способностью синтезировать эстрогены. Кроме плаценты, эстрогены (эстрон) образуются в коре надпочечников. На это указывает и тот факт, что после хирургической или рентгенологической кастрации у женщин в моче можно обнаружить эстрогены; очевидно, они над-



почечникового происхождения. Эстрогены, находимые у нормальных мужчин и у мужчин-кастратов, образуются, по-видимому, также и в надпочечниках.

В настоящее время установлено, что женские яичники продуцируют в день около 0,4 мг эстрогена (в пересчете на эстрон) и около 10 мг в течение нормального менструального цикла. Женщины в возрасте 23—24 лет выделяют с мочой 18—36  $\gamma$  эстрогена в сутки, мужчины в возрасте 25—35 лет — 5—15  $\gamma$ , евнухоиды — 2—6  $\gamma$ .

По данным Дойзи, в 1 кг человеческой плаценты содержится 0,038 мг эстрадиола, 0,035 мг эстрона и 0,140 мг эстриола. За сутки беременные женщины выделяют с мочой 0—0,6 мг эстрадиола, 1—3 мг эстрона и 10—30 мг эстриола. Полагают, что в конце беременности в плаценте образуется от 12 до 50 мг эстрогена в сутки.

В плазме крови большая часть эстрогена связана с протеином ( $\alpha$ -глобулином). Это соединение легко расщепляется при диализе. С мочой выделяется приблизительно около 10% общего количества введенных эстрогенных гормонов. Максимальное выделение активного вещества происходит в течение первых 22 часов и практически прекращается через 90 часов.

Как уже было сказано выше, в настоящее время принято считать, что наиболее активным фолликулярным гормоном является эстрадиол, а эстрон и эстриол представляют собой продукты его метаболизма.

Какой эстроген можно и нужно считать первичным, или истинным? Как уже говорилось, большинство авторов полагает, что первичным гормоном является эстрадиол, а эстрон и эстриол представляют собой продукты метаболизма эстрадиола. Основанием для такого предположения является тот факт, что Мак Коркодал, Тэйер и Дойзи (McCorquodale, Thayer, Doisy, 1936) выделили 17- $\beta$ -эстрадиол из яичников свиньи. Однако Камерон и др. не считают, что эстрадиол является первичным эстрогеном, так как в яичнике свиньи наряду с эстрадиолом был обнаружен и эстрон. При этом нельзя исключить видовую специфичность выделяемых гормонов. Мнение, что эстрадиол является первичным эстрогенным гормоном, требует еще серьезного обоснования. Известно, что эстрадиол восстанавливается при некоторых обстоятельствах в эстрон, но известно также, что эстрон может превратиться в эстрадиол. Превращение эстрадиола в эстрон наблюдается как у человека, так и у морских свинок, кроликов и обезьян резус. Однако далеко не весь эстрадиол превращается в эстрон. Введенный подопытным животным эстрадиол выделяется главным образом не в виде эстрона, а в виде 17- $\alpha$ -эстрадиола. Если ввести нормальным гистерэктомизированным и овариэктомизированным кроликам 300 мг 17- $\beta$ -эстрадиола, то в моче определяется 2,6% эстрогена в виде эстрона и 12,1% в виде 17- $\alpha$ -эстрадиола.

Как известно, эстрадиол и эстрон инактивируется в печени человека. Инактивация может быть воспроизведена искусственно, если поместить гормоны в физиологический раствор, где имеются кусочки печени. При этом эстрогены постепенно инактивируются; их активность полностью исчезает после нескольких часов пребывания в такой среде. Цианид и окись углерода задерживают инактивацию эстрогенов.

Превращение одного вида эстрогена в другой, т. е. эстрона в эстрадиол или эстрадиола в эстрон, как полагали раньше, происходит в печени, но при наличии эндометрия. Однако в последнее время получены данные, свидетельствующие, что превращение одного вида эстрогена в другой может происходить в присутствии не только печени, но и других органов, например легких и т. д. Эстрадиол в присутствии печени крысы переходит в эстрон; однако этот переход не произойдет, если предварительно срезы печени прокипятить. Как уже указывалось, при заболеваниях печени

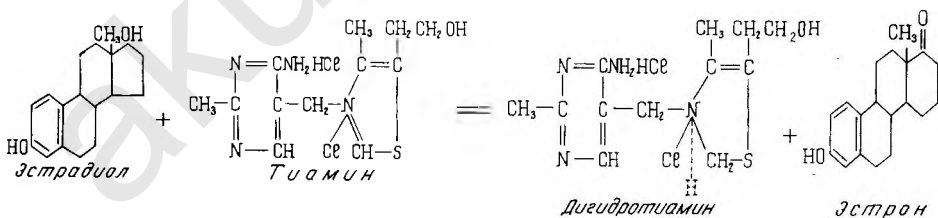
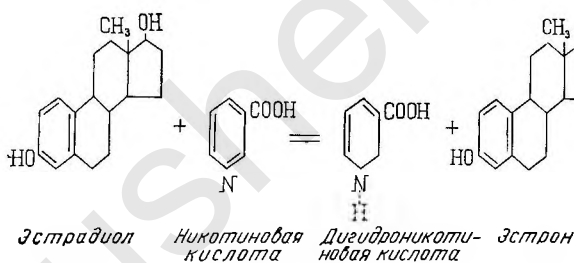
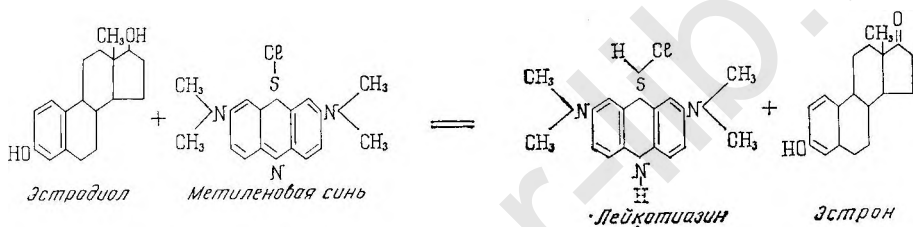
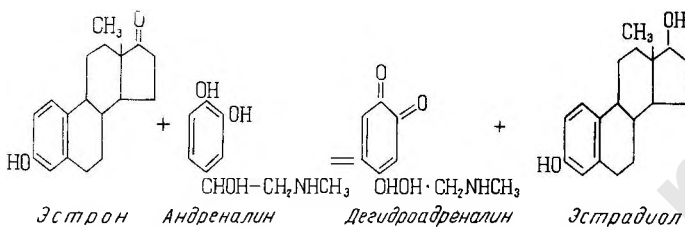
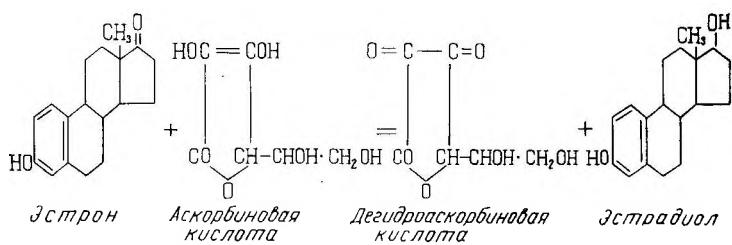
уменьшается или же усиливается разрушение эстрогенов. Так, срезы цирротической печени в меньшей степени содействуют переходу эстрадиола в эстрон, чем срезы нормальной печени. Однако не только печень способствует взаимопревращению эстрогенов. Эстрон в присутствии срезов семенников и плаценты переходит в эстриол. При инкубации эстриола с семенниками и плацентой не может быть обнаружен ни эстрон, ни эстрадиол. Вместе с тем нужно признать, что главным местом разрушения эстрогенов является печень. Понижение функции печени при некоторых ее заболеваниях ведет к образованию в организме больших количеств эстрогенов, так как они не разрушаются печенью. Большую роль в инактивации гормонов печенью играет козимаза, а также рибофлавин. Кстати, мы в клинике с успехом применяем рибофлавин при явлениях гиперфолликулинемии.

Имеются данные, указывающие, что в печени наряду с инактивацией происходит и активация эстрогенов, так как некоторые синтетические вещества для проявления своего эстрогенного действия должны пройти через печень.

Не использованные в организме эстрогены выделяются с мочой и калом. С мочой эстрогены выделяются преимущественно в виде растворимых в воде сульфатов и глюкуронидатов. Главной гидрофильной группой, связанной с эстрогенами, у человека является глюкуроновая кислота. В каловые массы эстрогены попадают в результате выделения их слизистой оболочкой кишечника и печенью. Эстрогены, введенные в организм, обнаруживаются в желчи в течение 3—4 дней.

Бискинд и Бискинд (Biskind и Biskind) наблюдали у женщин, страдающих циррозом печени, усиление кровотечения во время менструации, что они объясняют увеличением количества эстрогенных гормонов в организме вследствие нарушения функции печени. Таких больных, страдающих меноррагией, Мортон (Morton) и Бискинд успешно лечили витамином В<sub>1</sub>, который, по их мнению, благоприятно действует на функцию печени. Бискинд и Бискинд наблюдали, что самки крыс после кормления их пищей, из которой был исключен комплекс витамина В, лишались способности инактивировать эстрон. Бискинд и др. транспортировали яичник в селезенку кастрированного животного и, несмотря на приживление железы, не отмечали исчезновения признаков кастрации. Это объясняется тем, что эстроген из селезенки поступает непосредственно в печень, где полностью инактивируется. На основании изложенных данных нельзя, конечно, отрицать, что нарушение функции печени снижает ее способность инактивировать эстрогены, вызывая при этом увеличение их содержания в организме и как следствие усиление маточных кровотечений. Однако лечение таких женщин введением витамина В<sub>1</sub> или комплекса витаминов группы В и положительные результаты, полученные нами при этом, основаны не только на улучшении функции печени и разрушении избытка эстрогенов.

Мы полагаем, что эффект от применения отдельных витаминов комплекса В — тиамин, рибофлавин — получается не только в результате улучшения функции печени, но и вследствие тех химических превращений, которые обусловлены окислительно-восстановительными свойствами этих витаминов и их способностью превращать один вид эстрогена в другой, т. е. открываются возможности при воздействии указанными витаминами добиться перевода более активного эстрадиола в менее активный эстрон. Теоретически можно допустить возможность перевода эстрадиола в эстрон при помощи: 1) тиамин, б) никотиновой кислоты и в) метиленовой сини (Е. И. Кватер, 1946). Эти превращения могут быть представлены в следующем виде:



Такая инактивация или снижение активности эстрогенов (перевод активной формы эстрогена в менее активную) весьма часто является практически ценным мероприятием при лечении маточных кровотечений на почве гиперэстрогенизма.

Установлено, что тирозиназа инактивирует эстрон и эстрадиол. Тирозиназа картофеля и лактаза грибов весьма активны, в то время как тирозиназа грибов не оказывает никакого действия. Фенолазы также инактивируют стилибэстрол. Отсутствие яичников и матки существенно не изменяет процессов выделения эстрогенов. Это видно из того, что  $\alpha$ -эстрадиол,

введенный крольчихам, у которых удалена матка и оба яичника, выделяется с мочой в виде  $\beta$ -эстрадиола и эстрона;  $\alpha$ -эстрадиол, инъектированный женщине, выводится в виде эстрона, а введенный эстрон выделяется в виде эстриола.

Интересные эксперименты произвел Пинкус для определения значения роли матки и яичников в процессах метаболизма эстрогенов и прогестерона. При этом он пришел к следующим выводам: 1) у животных с функционирующей маткой эстрон превращается в эстриол; 2) у животных с функционирующими яичниками эстрадиол превращается в эстрон; 3) эстриол не может быть превращен в эстрон или эстрадиол (в то время как эстрон может быть превращен в эстриол); 4) превращению эстрона в эстриол способствует прогестерон.

Экскреция эстрогенных гормонов в течение менструального цикла. Первый подъем экскреции эстрогенных гормонов определяется на 6—7-й день после первого дня менструации. Более значительный подъем (овуляторный пик) определяется между 12-м и 15-м днем цикла, третий подъем, так называемый предменструальный пик, — между 20-м и 26-м днем цикла. Кроме того, небольшой подъем экскреции эстрогенов определяется во время менструации (на 2-й день). В пролиферативной фазе цикла превалирует выделение эстрона, в секреторной фазе — эстриола, во время менструации — эстрадиола.

При патологических состояниях характер выделения эстрогенов меняется. В первом цикле восстановления менструации после аменореи в пролиферативной фазе происходит экскреция эстрона в нормальных количествах, но в лютеиновой фазе выявляется значительно сниженный (по сравнению с нормальным) предменструальный пик эстриола и увеличение выделения эстрадиола.

При дисменорее имеет место недостаточная экскреция эстриола в лютеиновой фазе цикла и увеличение количества эстрадиола во время менструации.

При функциональных маточных кровотечениях на почве персистенции фолликула отмечается длительное усиленное выделение эстрадиола; экскреция эстриола у таких больных резко снижена.

Экскреция эстрогенных гормонов во время беременности. Во время нормальной беременности наблюдаются следующие особенности экскреции половых гормонов. В первой половине беременности с мочой выделяется главным образом эстрон. Лишь после 3 месяцев беременности можно определить эстриол, причем, по данным С. Е. Файермарк, до V—VI месяца еще превалирует экскреция эстрона. В 7—8 месяцев беременности с мочой экскретируется свободный эстрадиол.

Поздние токсикозы беременности характеризуются падением экскреции эстриола и повышением концентрации эстрадиола в моче. Точно так же повышенное количество эстрадиола наблюдается при угрожающем выкидыше и преждевременных родах. Наоборот, при перенесенной беременности можно отметить недостаточную экскрецию эстрадиола и вообще уменьшенное количество эстрогенов в крови и моче.

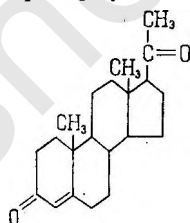
## ГОРМОН ЖЕЛТОГО ТЕЛА — ПРОГЕСТЕРОН

После разрыва фолликула и выхода из него яйцеклетки (овуляция) в яичнике образуется желтое тело. Название „желтое тело” это образование получило потому, что клетки его окрашены в желтый цвет вследствие содержания в них каротина и ксантофила. К этому времени желтое тело начинает продуцировать прогестерон.

Принципиально важно помнить, что желтое тело развивается на основе фолликула; довольно часто на базе слабо развитого фолликула с пониженной функцией развивается и слабое желтое тело с незначительной продукцией прогестерона. Это важно и с практической точки зрения, так как экспериментально доказано, что путем инъекции эстрогенов удается повысить интенсивность развития и гормональную активность желтого тела (И. А. Эскин).

Различают желтое тело менструальное (по старой терминологии — ложное желтое тело) и желтое тело беременности (по старой терминологии — истинное желтое тело). Образовавшееся после овуляции желтое тело, если беременность не наступила, функционирует 10—12 дней в зависимости от длительности и особенностей менструального цикла женщины. Приблизительно за 2—3 дня до наступления менструации начинается обратное развитие желтого тела, прекращается его гормональная функция (образование прогестерона), исчезает желтая окраска и желтое тело превращается в белое тело (*corpus albicans*). Если яйцеклетка оплодотворена и наступила беременность, желтое тело начинает интенсивно развиваться и его гормональная деятельность повышается. Такое желтое тело функционирует в течение первых  $3\frac{1}{2}$ —4 месяцев беременности; в дальнейшем его функциональная способность снижается и даже совсем прекращается. Образование прогестерона продолжается в течение всей беременности, но он продуцируется уже не желтым телом, а плацентой.

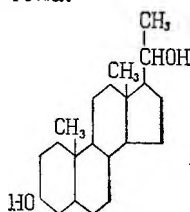
Первые соображения о том, что желтое тело является железой внутренней секреции, были высказаны В. В. Подвысоцким в 1896 г., а в дальнейшем К. К. Скробанским и Френкелем (*Fraenkel*) в 1903 г. главным образом на том основании, что удаление желтого тела в начале беременности ведет к выкидышу, а удаление желтого тела у крольчих вскоре после овуляции препятствует имплантации оплодотворенного яйца. По современным воззрениям, отсутствие прогестерона исключает возможность перехода пролиферационной фазы в секреторную.



Прогестерон

Биологически активный прогестерон был выделен из желтых тел в 1932 г. Алленом, Хисау (*Hissaw*) и Слотта (*Slotta*), а в 1934 г. были опубликованы сообщения о получении гормона желтого тела в чистом виде.

Прогестерон был обнаружен в плаценте и моче беременных, а также получен из надпочечников. Продуктом обмена прогестерона является *прегнандиол*, обнаруживаемый в моче в количестве 5—20% использованного гормона желтого тела.



Прегнандиол

50% введенного прегнандиола выделяются с мочой. Следует отметить, что в организме обезьяны резус метаболизм прогестерона протекает иным путем: из организма обезьяны этого вида прегнандиол не был выделен. Прегнандиол обнаружен в моче беременных шимпанзе, жеребых кобыл и стельных коров, а также в моче быков. Человек выделяет прегнандиол в виде глюкуронида.

По-видимому, прогестерон, так же как и эстрогены, разрушается печенью.

В литературе имеются указания, что прегнандиол является метаболитом кортикостерона, образующегося в коре надпочечников. Фиш (Fisch) и др. (1943) вводили кастрированной обезьяне шимпанзе 3 г дезоксикортикостерона за период, несколько больший чем 15 дней, и обнаружили в моче этой обезьяны 45 мг чистого прегнандиола и 30 мг измененного.

Необходимо учесть, что в желтом теле яичника образуется не только прогестерон, но и эстрогенный гормон. Так, по данным Куртиса, в 1 кг свежей ткани желтого тела яичников свиньи содержится 60—80 крысиных единиц эстрогена, а у женщины — 3 единицы и более.

Единицей действия прогестерона принято считать прегравидные изменения в слизистой оболочке крольчихи, вызванные 1 мг стандартного кристаллического препарата.

### Определение прогестерона

Определение прогестероновых свойств испытуемого вещества производится биологическим способом по методу Аллен-Корнера или Клауберга.

**Метод Аллен-Корнера.** Самки в период течки подвергаются кастрации через 18 часов после спаривания. Испытуемое вещество вводится сразу после кастрации ежедневно в течение 6 суток. Если в испытуемом веществе содержится гормон желтого тела, беременность сохраняется.

Наиболее часто применяется метод Клауберга. Для этого используют крольчих весом 600—800 г; в течение 8 дней им вводят по 10 единиц эстрогенного гормона. По нашим данным, введение эстрадиола вызывает более интенсивную реакцию, чем подготовка эстроном. Затем испытуемое вещество инъецируют по одному разу в сутки в течение 5 дней. На следующий день после последней инъекции иссекают кусочек матки и, произведя обработку и окраску, рассматривают его под микроскопом. В случае наличия прогестерона или прогестероноподобных веществ наблюдается картина секреторной фазы слизистой оболочки матки.

### Метод определения прегнандиола в моче

[по Клопперу, Миче, Брауну (Klopper, Michie, Brown, 1955)]

**Р е а к т и в ы.** 1. Толуол, бензол, петролейный эфир, химически чистые, дважды перегнанные.

2. Этанол абсолютный, дважды перегнанный.

3. Окись алюминия 4-й степени активности по шкале Брокмана, размеры частиц 100/150.

4. Серебряный песок, очищенный кипячением с 30% соляной кислотой и промытый дистиллированной водой.

**А п п а р а т у р а.** Колонка для хроматографии — стеклянная трубка длиной 12 см, диаметром 10 мм, резервуар емкостью 75 мл; в нижнем конце колонки помещается стеклянный фильтр № 3. Оптическая плотность растворов измеряется на спектрофотометре при длине волны 430  $m\mu$  в кювете емкостью 1  $cm^3$ .



## Описание метода

А. Гидролиз, экстракция и окисление перманганатом.

1. К  $\frac{1}{20}$  части суточного количества мочи добавляют дистиллированную воду до объема 150 мл и 50 мл толуола. В колбу, содержащую эту смесь, бросают стеклянные бусы для равномерного кипения и предотвращения выбрасывания жидкости. После этого смесь нагревают до кипения и добавляют 10 об. % концентрированной соляной кислоты (15 мл). Для кипячения используют колбу, соединенную шлифом с обратным холодильником. Кипятят в течение 10 минут.

2. После охлаждения переносят смесь в делительную воронку, слой толуола отделяют. Оставшуюся мочу реэкстрагируют 50 мл толуола и объединяют толуольные экстракты.

3. Полученный толуольный экстракт промывают в делительной воронке 25 мл 25% раствора хлористого натрия в 1 N растворе NaOH, чем достигается удаление эмульсии.

4. В течение 10 минут толуольный экстракт встряхивают в делительной воронке с 50 мл свежеприготовленного 4% раствора перманганата калия в 1 N растворе NaOH. Слой перманганата удаляют, а толуол промывают 4—5 раз по 50 мл дистиллированной воды до полного обесцвечивания толуола.

5. Толуол фильтруют через фильтр № 1 и упаривают до объема около 10 мл, после чего охлаждают его при комнатной температуре.

Б. Первая хроматография.

6. Стеклянную хроматографическую колонку наполняют бензолом, после чего в нее засыпают 3 г окиси алюминия, поверх которого помещают 5 мм серебряного песка. Толуольный экстракт выливают в резервуар колонки, колбу ополаскивают 2—3 мл бензола и также выливают в резервуар. После прохождения толуольного экстракта через колонку меняют приемник и в резервуар наливают 25 мл 0,3% раствора этанола в бензоле — этот раствор элюирует пигменты. После этого снова меняют приемник и в резервуар колонки наливают 12 мл 3% раствора этанола в бензоле; этот элюат, содержащий прегнандиол, собирается в 6 пробирок (1 дюйм каждая). Все пробирки выпаривают досуха на водяной бане.

В. Ацетилирование и вторая хроматография.

7. В пробирки, содержащие сухой остаток, добавляют по 2 мл бензола и по 2 мл ацетилхлорида, встряхивают и оставляют на 1 час при комнатной температуре.

8. Затем в пробирки добавляют по 25 мл петролейного эфира и смесь переносят в делительную воронку. Слой петролейного эфира отделяют и промывают в делительной воронке 50 мл дистиллированной воды и 2 раза по 25 мл 8% раствора бикарбоната натрия.

9. Для второй хроматографии вместо бензола при заполнении колонки адсорбентом берут петролейный эфир. После заполнения колонки в резервуар наливают петролейный эфир, содержащий диацетат прегнандиола. После прохождения петролейного эфира приемник меняют и через колонку пропускают 15 мл бензола. Вытекающий элюат, содержащий диацетат прегнандиола, собирают в 6 пробирок, после чего выпаривают элюат на водяной бане досуха и сухой остаток высушивают в эксикаторе над хлористым кальцием в течение 1 часа.

## Г. Колориметрия.

10. В каждую пробирку добавляют по 10 мг сульфата натрия и 10 мл концентрированной серной кислоты. Пробирки встряхивают и помещают в водяную баню (температура 25°), окраска развивается в течение 17 часов.

11. Через 17 часов на спектрофотометре определяют экстинкцию окраски. Расчет ведут по калибрационной кривой, построенной следующим образом: 20 мг кристаллического диацетата прегнандиола растворяют в 100 мл этанола и пипеткой переносят этот раствор последовательно в определенном количестве в пробирки. После этого этанол выпаривают в атмосфере азота, сухой остаток растворяют в 15 мл бензола и бензол снова выпаривают.\* Затем пробирки высушивают над хлористым кальцием и

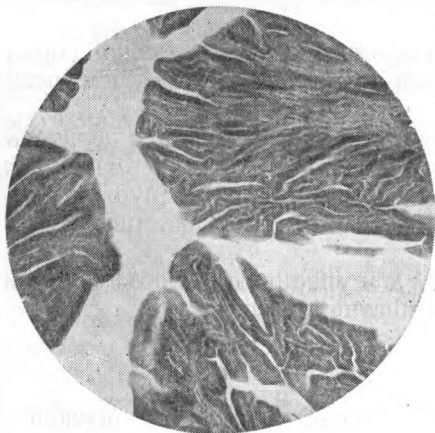


Рис. 1. Микрофотография. Эндометрий в стадии секреции. Подготовка химически чистым эстроном с последующим введением прогестерона (по 0,4 мг в течение 5 дней, всего 2 мг).



Рис. 2. Микрофотография. Эндометрий в стадии секреции. Подготовка фолликулином с последующим введением дезоксикортикостеронацетата (по 0,6 мг в течение 5 дней, всего 3 мг).

добавляют в них сульфат натрия и серную кислоту. После этого пробирки оставляют на 17 часов на водяной бане (см. п. 10) и затем определяют на спектрофотометре экстинкцию при длине волны 430 мμ.

12. Содержание прегнандиола рассчитывают путем умножения количества полученного диацетата прегнандиола на 0,8 (отношение молекулярных весов прегнандиола и прегнандиола-диацетата).

Для определения прогестерона в крови используется метод Гукера и Форбеса (Hooker и Forbes, 1949), заключающийся в том, что специальным шприцем вводят в полость рога матки испытуемую кровь. Гистологическое изучение стромы матки позволяет определить характерные изменения в ядрах, происходящие под влиянием прогестерона. Пользуясь этим методом, можно обнаружить 0,0002 γ прогестерона.

Производя эксперименты с целью выявить прогестероноподобные свойства других гормонов, мы отметили, что ими обладает не только гормон желтого тела, но (хотя в меньшей степени) и тестостерон, дезоксикортикостерон-ацетат, а также прегнин, обладающий слабыми андрогенными, эстрогенными и вместе с тем прогестероновыми свойствами (рис. 1—4). Последний препарат, полученный синтетически, представляет большой интерес с двух точек зрения: во-первых, он очень дешев по сравнению с дорогостоящим прогестероном, во-вторых, его преимущество перед прогестероном заключается в том, что он не теряет своей активности при перораль-

ном, а тем более при сублингвальном применении. Однако нужно помнить, что гормональная эффективность прегнина при пероральном применении в 8—10 раз меньше по сравнению с инъекциями прогестерона. Поэтому если средняя разовая доза прогестерона равняется 5 мг, то прегнин нужно назначить 4 раза в день по 10 мг, т. е. по 2 таблетки, так как в каждой таблетке содержится 5 мг прегнина.

Тролле (Trolle, 1955) показал, что после внутримышечного введения прогестерона максимальное выделение его в виде прегнандиола отмечается в первые 24 часа после инъекции. В дальнейшем выделение прегнандиола постепенно падает в течение 3—5 дней. Введение кристаллов прогестерона не дает такого быстрого эффекта в смысле выделения прегнандиола, как при введении масляных растворов прогестерона.

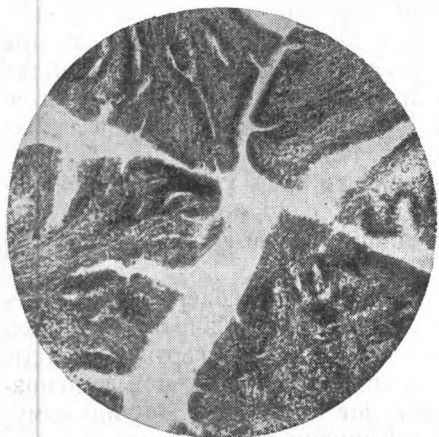


Рис. 3. Микрофотография. Подготовка фолликулином с последующим введением метилтестостерона (6 мг по 1,2 мг в день).



Рис. 4. Микрофотография. Эндометрий в стадии секреции. Подготовка химически чистым эстроном с последующим введением прегнина (3 мг по 0,6 мг в день).

Наибольшее выделение прегнандиола, естественно, происходит, когда в организме образуется прогестерон, т. е. в фазе функционирования желтого тела. В лютеиновой фазе нормального менструального цикла образуется 260—440 мг прогестерона (Тролле, 1955).

Выделение прегнандиола начинается приблизительно через 48 часов после овуляции и прекращается на 1—2 суток перед началом менструации. В настоящее время имеется уже значительное количество работ [Диббельт (Dibbelt), 1953; Г. В. Ордынец, 1954; Диббельт и Бухгольц (Buchholz), 1954, и др.], указывающих, что прегнандиол обнаруживается в моче у женщин не только в фазе функционирования желтого тела, но и в фолликулярной фазе, т. е. еще до овуляции и до образования желтого тела. Кроме того, как уже было сказано, прогестерон продуцируется не только желтым телом яичника, но и корой надпочечников. Известно также, что в организме мужчины образуется прогестерон, который выделяется в виде прегнандиола, поэтому обнаружение прегнандиола в моче у женщин до образования желтого тела вполне допустимо, принимая во внимание другие источники и возможности образования прогестерона в организме человека. Особенно много прегнандиола выделяется во время беременности. Так, в течение первых 4 месяцев беременности с мочой ежедневно выделяется в среднем от 5 до 10 мг прегнандиола; экскреция прегнандиола увеличивается к V месяцу и достигает 20—25 мг. Концентрация прегнан-

диола нарастает (в дальнейшем, однако, медленнее, чем в первые месяцы беременности), достигая к концу беременности 50 мг и более в сутки.

Койль и др. (Coyle, 1956) определяли прегнандиол в моче при беременности хроматографическим методом. Эти авторы отмечают неуклонный подъем выделения прегнандиола до 32 недель беременности (более 25 мг в сутки); затем выделение его остается на одном уровне; значительного падения концентрации прегнандиола перед родами не отмечается. В течение 5 дней после родов выделение прегнандиола падает до 2—5,2 мг в сутки и держится на этом уровне в течение 4—10 дней. Количество выделенного прегнандиола колеблется у различных беременных, однако резких колебаний в разные дни у одной и той же беременной не отмечено.

Тролле изучал выделение прегнандиола у 7 женщин с токсикозами беременности. Количество экскретируемого прегнандиола нельзя считать критерием тяжести токсикоза беременной и состояния плода. Экскрецию прегнандиола можно наблюдать при мертвом плоде и не обнаружить при живом плоде. Причиной уменьшения экскреции прегнандиола является не только уменьшение образования прогестерона в организме, но и неточность метода определения прегнандиола, наличие протеинурии, а также недостаточность выделения прегнандиола почками.

У одной женщины на 62-й день беременности было удалено оперативным путем желтое тело яичника. Выделение прегнандиола в первые дни после операции прекратилось, но беременность продолжала нормально развиваться.

Гофман, Уде (Hoffman, Uhde, 1954) установили, что содержание прогестерона в крови плода не ниже либо только крайне незначительно ниже, чем в плацентарной крови. Это соответствует данным Эугерта и Шмидт-Неуманна (Eugert, Schmidt-Neumann) о содержании эстрогенов в венозной и артериальной крови кровеносных сосудов пуповины. По-видимому, в организме плода к концу его пренатальной жизни не возникает инактивации прогестерона в противоположность тому, что происходит в организме матери (инактивация прогестерона печенью). Полагая, что неинaktivированный прогестерон выделяется с мочой, авторы определяли прогестерон в моче новорожденных. В моче, выделенной в течение первых 48 часов после рождения у 3 новорожденных мужского пола обнаружено 2  $\gamma$ , 2  $\gamma$  и 4  $\gamma$  прогестерона. У двух из таких новорожденных еще на 3-и и 4-е сутки было найдено 2  $\gamma$  и 2,2  $\gamma$  прогестерона. На 9-е и 10-е сутки еще можно было выявить 0,6  $\gamma$  и 1  $\gamma$  прогестерона. Таким образом, в первые 96 часов после рождения в моче новорожденных было обнаружено до 6  $\gamma$  прогестерона. Результаты этих исследований подтверждают данные, ранее полученные Филиппом (Philipp), который пользовался тестом Клауберга и обнаружил в моче новорожденных в первые дни жизни вещества, обладающие прогестероновыми свойствами, т. е. вызывающие трансформацию слизистой оболочки матки крольчихи (переход из пролиферационной в секреторную фазу). Если плазма крови плода в среднем исчисляется в 80 мл, то соответственно данным, полученным разными авторами, в крови плода содержится в среднем около 22  $\gamma$  прогестерона, из которых в первые 96 часов с мочой выделяется около 6  $\gamma$ ; это указывает на более сильную экскрецию, чем у кастрированных самок после введения им больших количеств прогестерона. Можно полагать, что в первые дни после рождения у плода происходит образование собственного прогестерона (не материнского происхождения), по-видимому, в коре надпочечников.

В надпочечнике новорожденного содержится в 2 $\frac{1}{2}$  раза больше прогестерона, чем в желтом теле яичника (в стадии расцвета). Принимая во внимание незначительный вес тела новорожденного по сравнению с весом тела взрослой женщины, нужно признать, что такое количество про-

гестерона в организме плода является весьма высоким. Вопрос об образовании прогестерона в организме новорожденного требует дальнейших исследований.

### **Биологические свойства прогестерона**

1. Основным и наиболее важным свойством гормона желтого тела — прогестерона — является его способность вызывать трансформацию слизистой оболочки матки, переводя ее из стадии пролиферации в стадию секреции. Это свойство прогестерона чрезвычайно важно и совершенно необходимо для нормальной имплантации оплодотворенного яйца.

2. Прогестерон называют „протектором” беременности не только потому, что он содействует подготовке слизистой оболочки матки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Наличие прогестерона в организме обеспечивает нормальное развитие беременности еще и потому, что он делает матку рефрактерной к некоторым веществам (особенно к гормону задней доли гипофиза), вызывающим сокращения ее мускулатуры, и тем самым в известной мере предотвращает угрозу наступления выкидыша или преждевременных родов (И. Ф. Жордания, 1939, и др.).

3. Прогестерон обладает свойством расслаблять маточную мускулатуру, благоприятствуя тем самым процессам гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон в связи с ростом беременности. Нельзя забывать, что вес матки к концу беременности доходит до 1 кг, в то время как вне беременности она весит всего 50 г. По-видимому, расслабление (релаксация) достигается путем размягчения соединительнотканых волокон, что дает возможность мышечной системе матки свободно увеличиваться. Это свойство релаксации касается не только матки, но и связочного аппарата костей таза, в особенности релаксации симфиза во время беременности, способствуя тем самым более легкому прохождению головки плода через таз матери. Что причиной такого расслабления симфизарного сочленения является прогестерон, свидетельствует и то обстоятельство, что релаксацию можно отметить у женщин только в фазе желтого тела менструального цикла; расхождение костей в области симфиза с угасанием функции желтого тела проходит и возобновляется только через несколько дней после овуляции, т. е. с образованием нового желтого тела. По мнению некоторых авторов (Хисау и др.), существует специальный фактор — „релаксин”, вызывающий расхождение лонных костей.

4. Введение прогестерона снижает интенсивность маточных кровотечений, вызываемых образованием в организме повышенного количества эстрогенов, а иногда предотвращает эти кровотечения.

5. Инъекции прогестерона являются весьма эффективными при болезненных менструациях (дисменорее).

6. Прогестерон уменьшает интенсивность болевых ощущений при обратном развитии матки и в послеродовом периоде.

7. Прогестерон стимулирует развитие ацинозной части молочных желез.

### **Метаболизм гормона желтого тела**

Гормон желтого тела — прогестерон — образуется не только в желтом теле яичника, но и в коре надпочечников. Гормон желтого тела выделяется с мочой женщин во второй половине менструального цикла и во время беременности в виде метаболита натрий-глюкуроид-прегнандиола.

Большинство исследователей нашло, что выделение прегнандиола начинается в середине менструального цикла, через 48 часов после овуляции, т. е.

с начала образования желтого тела. Выделение прегнандиола продолжается в течение всего существования функционирующего желтого тела до его деградации; таким образом, выделение прегнандиола прекращается за 24—48 часов до наступления менструации.

Это как будто установленное положение в настоящее время оспаривается на основании ряда исследований. Как показали Г. В. Ордынец и др., прегнандиол может быть обнаружен в моче и до образования желтого тела, до овуляции. Полагают, что прогестерон может образоваться в фолликуле еще до его разрыва, а кроме того, как известно, он образуется и в надпочечниках. Поэтому обнаружение прегнандиола в моче женщин еще до овуляции вполне возможно.

Общее количество прегнандиола, выделенное за период одного менструального цикла, колеблется у различных женщин в значительных пределах — от 3 до 54 мг. Введение эстрогенов, в особенности эстрадиола, уменьшает выделение прегнандиола. Оно приводит к удлинению межменструального промежутка и отдаляет наступление менструации. По-видимому, эстрогены угнетают образование и функцию желтого тела. В случае наступления беременности желтое тело беременности, или, как раньше его называли, истинное желтое тело, „расцветает” и приобретает значительную активность.

Количество прегнандиола, выделяющееся с мочой, не отражает полностью того количества прогестерона, которое образуется в организме или вводится извне. Так, после инъекции прогестерона выделение прегнандиола увеличивается лишь на 5—20%, введенный же прегнандиол выделяется из мочи только в количестве 50%; это заставляет полагать, что прегнандиол подвергается в организме еще каким-то невыясненным изменениям и, возможно, частично разрушается печенью.

На основании опытов с кормлением беременной женщины холестерином, меченным водородным атомом, Блох (Bloch) показал, что прогестерон и прегнандиол образуются из холестерина. Веннинг (Venning) и Браун установили, что при введении больших доз прогестерона женщинам, у которых удалена матка, в моче может быть обнаружен прегнандиол. Хотя наличие эндометрия не является необходимым условием для превращения прогестерона в прегнандиол, все же функционирующий эндометрий ускоряет этот процесс. Веннинг и Браун нашли прегнандиол у 2 больных с синдромом Иценко—Кушинга; в яичниках этих больных желтое тело не было обнаружено, а эндометрий находился в состоянии атрофии; это указывает, что прогестерон у данных больных образовался не в яичнике, а, по-видимому, в надпочечниках.

---

## II. ПЛАЦЕНТА КАК ЭНДОКРИННАЯ ЖЕЛЕЗА

В настоящее время не требуется доказательств того, что плацента играет огромную роль в нормальном течении беременности, влияя на состояние матери и развитие плода. В плаценте во время беременности происходит ряд сложных биологических процессов. В нашу задачу не входит описание большого и важного раздела, касающегося обмена белков, витаминов и других процессов, происходящих в плаценте. Здесь нужно будет обсудить лишь вопрос о гормональных свойствах этого важного органа и его воздействии на мать и плод.

В истории развития акушерской науки можно отметить три этапа в оценке значения и функции плаценты. На первом этапе плацента характеризуется как орган, связывающий материнский организм с плодом, орган, через который происходит питание плода; об эндокринных (гормональных) свойствах плаценты не упоминается.

На втором этапе плацента характеризуется как орган, в котором обнаруживается ряд гормонов, особенно гонадотропных. Однако вопрос о том, служит ли плацента местом концентрации гормонов, вырабатываемых в других органах, или же она является железой с внутренней секрецией, самостоятельно вырабатывающей гормоны, остается открытым и дискуссионным.

Наконец, на третьем этапе, который мы переживаем в настоящее время, уже достаточно точно доказано, что плацента — железа с внутренней секрецией, вырабатывающей гонадотропные гормоны, эстрогены, прогестерон, а возможно, и другие гормоны.

Филипп полагает, что во время беременности плацента берет на себя функцию тех органов, которые вне беременности их выполняют самостоятельно, т. е. функцию передней доли гипофиза с образованием гонадотропинов и функцию яичника с образованием эстрогенов и прогестерона. Возможно, что в будущем это будет доказано также и для АКТГ и гормонов надпочечника.

### Гонадотропины

С 1927 г., после того как Ашгейм и Цондек (Aschheim, Zondek) доказали, что в моче беременных и плаценте находятся большие количества гонадотропинов, этот вопрос стал оживленно дискутироваться на страницах специальной медицинской печати. Предположение, что гонадотропные гормоны во время беременности выделяются с мочой в результате гиперфункции передней доли гипофиза, пришлось вскоре оставить, так как было доказано, что хорионический гормон образуется (пролан) плацентой, вернее, хорионом. Несмотря на это, вопрос о месте образования хорионическо-

го гонадотропина еще не вполне ясен. Если имплантировать подопытным гипофизэктомированным животным кусочки человеческой плаценты, то можно обнаружить только эффект лютеинизирующего, но не фолликулостимулирующего гормона. Эванс (Evans) на основании этого полагал, что плацента и передняя доля гипофиза во время беременности синергически продуцируют гонадотропины. Фолликулостимулирующий гормон образуется в передней доле гипофиза, в то время как лютеинизирующий — образуется в плаценте. В последних своих работах Эванс с сотрудниками указал на то обстоятельство, что при ранней беременности у женщин в моче можно найти фолликулостимулирующий гормон; это было доказано инъекцией мочи таких женщин гипофизэктомированным животным. Таким образом, можно полагать, что в плаценте образуется и фолликулостимулирующий гормон, хотя в меньшем количестве, чем лютеинизирующий.

По данным Смиса, после удаления передней доли гипофиза у беременных обезьян реузус беременность продолжает нормально развиваться.

Многие авторы полагают, что в плаценте образуется также и лютеотропный гормон, который обеспечивает функцию желтого тела беременности. Однако в настоящее время еще нет достаточных оснований для того, чтобы утверждать необходимость признания лютеотропного гормона наряду с лютеинизирующим.

Местом образования хорионического гонадотропина являются ланггансовы клетки и клетки трофобласта. В культурах ланггансовых клеток можно показать наличие гонадотропинов [Джойн, Гей (Jounes, Geu) и сотрудники]. При пересадке кусочков плаценты в переднюю камеру глаза удается обнаружить рост ланггансовых клеток и образование хорионического гонадотропина [Стюарт (Stewart)]. В последнее время опубликованы данные, указывающие, что не ланггансовы, а децидуальные клетки продуцируют указанный гормон. Филипп считает это абсолютно неправильным, так как содержание гонадотропинов в плаценте вполне доказано.

Хорионический гормон обнаруживается только ко времени имплантации, т. е. с 9—11-го дня после оплодотворения. Вначале он выявляется в очень малом количестве, однако весьма скоро продукция его усиливается. Максимальное выделение хорионического гонадотропина происходит между 30-м и 70-м днем, считая от первого дня последней менструации; затем кривая нерезко падает, выделение гормона несколько снижается, но держится вплоть до конца беременности.

К сожалению, биологическое и физиологическое значение гонадотропинов для развития нормальной беременности нам неизвестно. Понятно значение эстрогенов как потенцирующего фактора развития матки; известно, что прогестерон плаценты заменяет с V месяца беременности функцию желтого тела, но, однако, неясно, для чего организму необходимо во время беременности такое огромное количество гонадотропинов.

Хорионический гонадотропин переходит к плоду. Его находят в большом количестве в раннем яйце и в околоплодных водах ранней беременности; в организме зрелого плода и в моче он находится в небольших количествах, так же как и в околоплодных водах. По-видимому, это объясняется тем, что к концу беременности экскреция гонадотропина вообще уменьшается. Однако Брунер (Bruner) в последнее время показала, что в тканях незрелого плода в 25 раз меньше гонадотропинов по сравнению со зрелым и что в тканях плода содержится только  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$  того количества гонадотропинов, которое присутствует в материнских тканях.

Созревание яйцеклетки происходит под влиянием гипофизарных гормонов, но дальнейшее развитие оплодотворенного яйца во время беременности протекает вне влияния хорионического гонадотропина.



## Эстрогены

Еще в 1904 г. Хальбан (Halban), отмечая изменения во время беременности в организме матери и плода, выдвинул положение, что плацента является эндокринным органом. Фелльнер, Ашнер, Германн (Fellner, Aschner, Hermann) и др. обнаружили в плаценте эстрогенные вещества. Филипп в 1924 г. имплантировал кусочки плаценты пожилым женщинам и наблюдал увеличение молочных желез. В 1929 г. Филипп высказал предположение, что эстрогены, обнаруживаемые в моче, являются следствием того, что плацента не только орган, где собираются эти гормоны, но и орган, их продуцирующий. Вскоре это подтвердилось. Вальдштейн (Waldstein) удалил оба яичника у женщины во время беременности и, несмотря на это, наблюдал после операции выделение эстрогенов. Было высказано предположение, что эстрогены образуются в надпочечниках плода и выделяются с мочой матери. Однако допущение продуцирования эстрогенов плодом в настоящее время необходимо исключить. Филипп наблюдал 2 женщин, которые родили анэнцефалов с крайне незначительно выраженными надпочечниками; эти женщины выделяли эстрогены, как при нормальной беременности. Таким образом, надпочечники плода, по-видимому, не оказывают значительного влияния на образование эстрогенов у беременной женщины. Однако это требует еще дальнейших доказательств.

Местом образования гормонов в плаценте является синцитий. Плацента и трофобласт образуют эстрогены вначале в незначительном количестве, а в дальнейшем продукция их все более и более увеличивается. В зрелой плаценте находят главным образом эстриол (168  $\gamma$  на 1 кг плаценты), в меньшем количестве — эстрон (58  $\gamma$ ) и в еще меньшем — эстрадиол (5  $\gamma$ ). Конечно, встречаются индивидуальные отклонения. Новейшие исследования Мичеля и Дэвиса (Michel, Davis) показали, что эстрон содержится в плаценте в таком же количестве, как и эстриол, и в значительно большем, чем эстрадиол; эти количества превышают те, что принимались до сего времени. Средние данные для свободных эстрогенов следующие: эстриол—680  $\gamma$ , эстрон—580  $\gamma$ , эстрадиол — 170  $\gamma$  на 1 кг плаценты. Нужно полагать, что эти цифры не являются окончательно установленными; в этой области предстоит еще много исследований.

Гормоны плаценты оказывают воздействие на переднюю долю гипофиза, межзачаточный мозг и вегетативную нервную систему. Они оказывают влияние на целый ряд жизненно важных процессов, особенно на функцию печени. Гормоны воздействуют также на плод. Их находят в сосудах пуповины, в околоплодных водах и во многих органах, особенно в печени и надпочечниках. Большие количества эстрогенов находят в печени плода; здесь они депонируются и отсюда транспортируются в различные органы плода. Вопросы, связанные с функцией печени плода, имеют большое теоретическое и практическое значение.

Гораздо труднее объяснить наличие больших количеств эстрогенов в надпочечнике плода. Изменения в надпочечниках плода и значительная концентрация в них эстрогенов, по некоторым авторам, являются причиной набухания молочных желез у новорожденного, кровянистых выделений из матки у новорожденных девочек и др. В течение первых дней после рождения эстрогены выделяются в большом количестве с мочой и меконием новорожденного.

## Прогестерон

Как известно, до 4 месяцев беременности прогестерон продуцируется желтым телом яичника, но после этого функция желтого тела угасает и образование прогестерона осуществляется плацентой. Существовавшие

методы определения прогестерона (тесты Корнера и Клауберга) были сравнительно малочувствительны, чтобы доказать наличие прогестерона в плаценте. И только в 1935 г. Адлер, Фремер и Тауск (Adler, Fremer, Tausk) после извлечения из плаценты эстрогенов могли доказать наличие в ней и прогестерона. В дальнейшем химическим методом было доказано, что плацента является активным органом в смысле продуцирования прогестерона. Салганик, Ноэль (Salhanick, Noall) со своими сотрудниками извлекли из 1 кг плаценты 1 мг прогестерона в кристаллической форме, в то время как в токе крови оказались только следы прогестерона, вследствие чего эти авторы смогли доказать, что плацента является органом, продуцирующим прогестерон.

Другим доказательством того, что плацента является продуцирующим прогестерон органом, было нарастание количества выделяемого прегнандиола с мочой параллельно увеличивающейся продукции прогестерона в плаценте, а также выделение прегнандиола в тех случаях, когда плод удален.

Кривая выделения прегнандиола почти аналогична кривой выделения эстрогенов.

В начале беременности выделяется незначительное количество прегнандиола; в дальнейшем оно увеличивается и достигает максимума к концу беременности. В материнской крови прогестерон очень быстро подвергается метаболизму. Прогестерон имеет большое значение в общем гормональном обмене, так как он является промежуточным продуктом для синтеза гормонов надпочечника. По-видимому, он играет большую роль и в возникновении токсикозов беременности. Прогестерон переходит от матери к плоду. В 1936 г. Филипп нашел следы прегнандиола в моче в первые 3 дня жизни новорожденного, что в дальнейшем подтвердил химически Перльман.

Согласно литературным данным, помимо указанных гормонов (эстрогенов, хорионического гонадотропина и прогестерона), плацента продуцирует и некоторые другие гормоны. Так, по Зибке (Siebke), беременные женщины выделяют андрогены. Гекке (Goeske) обратил внимание на то, что андрогены обнаруживаются в моче у тех беременных, которые родили мальчиков, но не девочек. Однако в дальнейшем Рисс (Risse, 1956) мог подтвердить данные Зибке с помощью теста на гребне петуха.

Выделение 17-кетостероидов во время и вне беременности мало отличается. У здоровых небеременных женщин выделение 17-кетостероидов варьирует между 7 и 17,5 мг в сутки. Перед родами количество 17-кетостероидов повышается, а в дальнейшем опять снижается. Их можно также найти в моче у новорожденного. Следует отметить, что на основании выделения 17-кетостероидов нельзя полностью судить о выделении андрогенов, так как андрогены — только часть общего количества 17-кетостероидов. Остальная часть является кортикостероидами, а также продуктами метаболизма овариальных стероидов.

Штемлер (Staemmler, 1955) с помощью хроматографии на бумаге доказал наличие в зрелой плаценте гидрокортизона. Если в плаценте находят в 3 раза больше АКТГ, чем в ретроплацентарной крови, это является доказательством того, что плацента продуцирует и этот гормон. Клинически это подтверждается наблюдениями, согласно которым во время беременности улучшается течение ревматических заболеваний, а также аддисоновой болезни. В начале беременности у таких женщин заболевание несколько осложняется, в дальнейшем наступает улучшение, а после родов — резкое ухудшение. Это объясняется тем, что во время беременности усиливается продукция гормонов надпочечника, а после родов образование этих гормонов резко падает. Однако еще не установлено, продуцируются

ли эти гормоны плацентой или только надпочечниками. Вопрос остается открытым и требует дальнейших исследований.

В плаценте также обнаружили тиреотропный гормон. Так, Эванс с сотрудниками, впрыскивая мочу женщин с ранней беременностью гипофизэктомизированным подопытным животным, наблюдал значительные изменения в их щитовидной железе.

Вопрос о влиянии гормонов плаценты на плод еще мало разработан. Однако нужно отметить следующее. В большинстве случаев эклампсии, подобно матери, заболевает также и плод (отек, судороги и др.). По-видимому, при этом имеется явления резкого понижения функции надпочечников, что некоторые авторы называют *embryopathia suprarenalis* [Штеммлер, Клосс (Kloss)]. Необходимо признать, что здесь отмечается тесное взаимоотношение с образованием гормонов в плаценте.

Эстрогены и гонадотропин трофобласта и плаценты оказывают влияние на половые органы плода (большая матка у новорожденной).

Изменение пола под влиянием плацентарных гормонов, т. е. превращение яичка в яичник как следствие воздействия больших доз эстрогенов, невозможно, как и превращение яичника в яичко. Гормональное влияние на наружные половые органы в некоторых случаях имеет место.

Отсутствие половых желез (яичника или яичка) обнаруживают у тех особей, которые более развиты по женскому типу, нежели по мужскому. Известно, что в норме вольфовы ходы „защищают“ яичко плода от влияния эстрогенов и парализуют действие плацентарных эстрогенов, которые находятся также у мальчиков. Но если яичко отсутствует, хориальные эстрогены подавляют мужские признаки и при этом образуются только женские, т. е. мюллеровы, ходы. Что касается гермафродитизма, то влияние плацентарных гормонов в этом отношении исключить нельзя.

Есть основание полагать, что в образовании так называемого мелкокистозного или большого серого яичника играет большую роль и плацентарный гормон. При этом под толстой *tunica albuginea* отмечается большое количество кистозных и атретических фолликулов и небольшое количество примордиальных фолликулов. По-видимому, это образование относится к фетальному яичнику и причиной его возникновения, нужно полагать, является влияние хорионического гонадотропина [Филипп, Штанге (Stange)]. В то время как в нормальном яичнике новорожденного нет кистозных фолликулов, при некоторых обстоятельствах могут развиться многочисленные кисточки и атретические фолликулы с погибшей яйцеклеткой, а также гиперплазия теки и явления лютеинизации. Этот факт приобретает значение в том отношении, что нарушение половой железы плацентарными гормонами обнаруживается в дальнейшей жизни ребенка, т. е. ко времени полового созревания.

Гован и Зуспан (Govan, Zuspan) пришли другими путями к таким же наблюдениям. Исходя из того положения, что при токсикозах беременности имеется повышенное количество гонадотропинов, они исследовали яичники мертворожденных детей матерей, болевших токсикозом, и нашли в определенном проценте случаев такие же изменения, как и Штанге. Таким образом, возможно, что большой серый яичник женщины является следствием токсикоза ее матери. Однако для доказательства этого требуются еще дальнейшие исследования.

---

### **III. ГИПОФИЗ**

Придаток мозга, гипофиз, играет важную роль в осуществлении ряда функций организма — процессов роста и размножения, углеводного, жирового и белкового обмена, регуляции многих желез внутренней секреции и особенно важную роль — в развитии и деятельности половых желез. Без гипофиза не осуществляется гормональная деятельность как мужских гонад, так и яичников. Доказано, что у гипофизэктомированных животных прекращается процесс созревания фолликулов, течка и овуляция не наступают.

Изучение половых гормонов и их влияния на организм женщины без строгого учета функции гипофиза совершенно невозможно. Поэтому необходимо ознакомиться с функцией этой важной эндокринной железы.

#### **ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА**

Передняя доля гипофиза продуцирует ряд чрезвычайно важных для функций человеческого организма гормонов. Ранее полагали, что в передней доле гипофиза образуется около 15 различных гормонов. Однако это не всеми подтверждается.

Общепризнанными нужно считать следующие 6 гормонов передней доли гипофиза: 1) гонадотропный гормон фолликулостимулирующий, 2) гонадотропный гормон лютеинизирующий, 3) лактогенный (лютеотропный) гормон, 4) гормон роста, 5) тиреотропный гормон, 6) адренокортикотропный гормон.

В литературе встречаются различные наименования и сокращенные обозначения гормонов передней доли гипофиза. Мы считаем полезным привести встречающиеся еще в литературе прежние и параллельно с ними общепринятые современные названия и буквенные обозначения гормонов передней доли гипофиза. Кроме того, мы даем и русскую транскрипцию буквенных обозначений этих гормонов (табл. 4).

Остановимся вначале на трех гормонах, которые имеют непосредственное отношение к трактуемому нами вопросу.

#### **Гонадотропные гормоны**

Гонадотропные гормоны передней доли гипофиза не являются специфичными для пола. Эти гормоны стимулируют функцию как мужской, так и женской половой железы. Долгое время полагали, что существует только один гонадотропный гормон и разница в его действии (стимуляция роста фолликула, его созревание и лютеинизация) зависит не от качествен-

Тропные гормоны передней доли гипофиза

Гормоностимулирующие вещества	Старое название	Современное название	Зарубежное обозначение	Русское обозначение
Образующиеся в базофильных клетках	Гонадотропный гормон, фактор А (гонадотропин А)	Фолликулостимулирующий гормон	FSH	ФСГ
	Тиреотропный гормон	Тиреостимулирующий гормон	TSH	ТСГ
	Кортикотропный гормон	Адренокортикотропный гормон	ACTH	АКТГ
Образующиеся в эозинофильных клетках	Соматотропный гормон	Гормон роста	GH (sth)	ГР
	Гонадотропный гормон, фактор В (гонадотропин В)	Лютеинизирующий гормон, или гормон, стимулирующий интерстициальные клетки	LH или ICSH	ЛГ, или ГСИК
	Пролактин	Лютеотропный гормон (стимулирующий секрецию прогестерона), или лактогенный гормон	LTH	ЛТГ

ных особенностей гонадотропных гормонов, а от количества единого гонадотропного гормона, выделяемого гипофизом.

В настоящее время принято считать, что существует три гонадотропных гормона передней доли гипофиза: 1) фолликулостимулирующий гормон FSH, ФСГ); 2) лютеинизирующий гормон, он же гормон, стимулирующий интерстициальные клетки яичника (LH или ICSH, ЛГ или ГСИК); 3) лютеотропный гормон (стимулирующий секрецию прогестерона), он же лактогенный гормон (LTH, ЛТГ).

Эти три гормона гипофизарного происхождения и отличаются от хорионического гонадотропина беременных женщин и гонадотропного гормона, обнаруженного в сыворотке крови жеребых кобыл.

В гипофизе человека преобладает фолликулостимулирующий гормон, а в гипофизе морской свинки — лютеинизирующий. Под влиянием чистого фолликулостимулирующего гормона в семенниках происходит лишь слабое развитие семенных канальцев. В яичниках ФСГ стимулирует рост фолликулов, но под влиянием только одного ФСГ они не вызревают, а подвергаются в дальнейшем атрезии, после чего эстрогены в них не образуются.

Под влиянием лютеинизирующего гормона в семенниках развиваются интерстициальные клетки Лейдига и стимулируется выработка ими андрогена. ЛГ вызывает восстановление интерстициальной ткани яичника, атрофировавшейся после удаления гипофиза, стимулирует развитие theca interna фолликула и способствует превращению его после овуляции в желтое тело.

Таким образом, рост и созревание фолликулов осуществляется под влиянием фолликулостимулирующего гормона (FSH, ФСГ). Овуляция и образование желтого тела происходят под контролем двух гормонов: фолликулостимулирующего и лютеинизирующего (ФСГ + ЛГ), а возможно, как полагает Бушбек (Buschbeck) и др., даже трех гормонов: фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и, вероятно, мужского (андрогенного) гормона, вырабатываемого в самом яичнике (ФСГ + ЛГ + АГ).

Секреция прогестерона образовавшимся желтым телом осуществляется под влиянием лютеотропного (лактогенного) гормона.

Гонадотропные гормоны в очищенном виде выделили в 1942 г. Грив, ван Дейк и Шоу (Greer, van Dyke, Chow), а в 1943 г. — Френкель-Конрат, Ли и Симпсон (Fraenkel-Conrat, Li, Simpson).

Точная химическая формула гонадотропных гормонов до сих пор неизвестна. К сожалению, мы еще не можем получить отдельно достаточно чистые препараты фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гонадотропных гормонов. Несмотря на тщательную очистку, все же получаются гипофизарные препараты только с преимущественным содержанием фолликулостимулирующего гормона (при наличии незначительного количества лютеинизирующего) и препараты с преимущественным содержанием лютеинизирующего гормона (с незначительной примесью фолликулостимулирующего).

Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны являются протеинами. Фолликулостимулирующий гормон разрушается протеолитическими энзимами, однако несколько медленнее, чем лютеинизирующий.

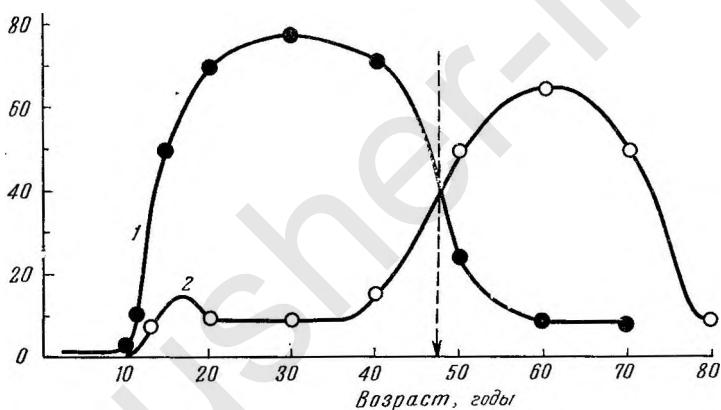


Рис. 5. Ежедневное выделение у 360 обследованных женщин эстрогенов (в мышинных единицах) и гонадотропных гормонов (в крысиных единицах) в зависимости от возраста (по Педерсен-Бьергаарду и Тоннесену).

1 — эстрогены; 2 — гонадотропные гормоны.

Фолликулостимулирующий гормон является альбумином, содержащим углеводный радикал, вследствие чего этот гормон разрушается амилазой. Лютеинизирующий гормон представляет собой гликопротеин. Кетоны, цистеин инактивируют гонадотропные гормоны.

Гонадотропные гипофизарные гормоны выделяются с мочой в количестве 10—15 м. е. в сутки.

Количественные изменения в выделении гонадотропных гипофизарных гормонов отмечаются при следующих состояниях.

Пониженное количество при: пангипопитуитаризме, акромегалии, опухоли гранулезы или теки, высоком титре эстрогенов. Повышенное ко-

личество при: недоразвитии яичников, после овариэктомии, во время менопаузы (30—250 м. е.).

Остановимся несколько подробнее на вопросе о выделении отдельных гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего и лютеинизирующего. Это будет очень важно знать в дальнейшем при изучении вопроса о нормальной и патологической менструации (рис. 5).

Эстрогенные вещества, образующиеся в растущем, особенно созревшем, фолликуле, граафовом пузырьке, тормозят выделение фолликулостимулирующего гормона; при этом усиливается секреция лютеинизирующего гормона, что, без сомнения, необходимо для овуляции и дальнейших процессов лютеинизации. Образование и выделение гормона желтого тела — прогестерона — по мере развития желтого тела усиливаются и оказывают угнетающее действие на выделение гипофизом лютеинизирующего гормона, вследствие чего опять начинает превалировать фолликулостимулирующий гормон. Уменьшение концентрации прогестерона стимулирует выделение лютеинизирующего гормона. Следовательно, происходит смена секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и соответствующим образом устанавливается цикличность процессов, происходящих как в гипофизе, так и в яичнике. Выше было указано, что гипофиз не является единственным местом образования гонадотропных гормонов. В большом количестве гонадотропин образуется в организме беременной женщины клетками хориона.

Ашгейм и Цондек обнаружили в моче беременных большое количество вещества, обладающего гонадотропной активностью. Вначале они полагали, что это продукт повышенной деятельности передней доли гипофиза во время беременности. Однако в дальнейшем оказалось, что гипофиз беременных женщин малоактивен, а вещество, обнаруженное в их моче и обладающее гонадотропной активностью, является продуктом хориона.

Хорионический гонадотропин выделен в очищенном кристаллическом виде, который представляет собой гликопротеид с молекулярным весом около 100 000 и содержит 12,03% азота, 1,96% серы, 10,7% галактозы и 5,2% гексозамина с изоэлектрической точкой между 3,2 и 3,3 (Ли, 1949).

Исследования очищенного кристаллического хорионического гонадотропина показали его химическую однородность [Клессон, Хегберг, Розенберг и Вестман (Claesson, Högberg, Rosenberg, Westman), 1948], вследствие чего было отвергнуто предположение, что хорионический гонадотропин состоит из двух фракций — А и В. Однако вопрос о том, является ли гонадотропный гормон единым или же передней долей гипофиза, вырабатывается два или три гонадотропных гормона (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лютеотропный), окончательно не решен. Работы последних лет [Сегалов (Segaloff), 1949, 1954; Лорейн (Logaine), Браун, 1956] указывают на возможность выделения передней долей гипофиза единого гонадотропного гормона, обладающего одновременно факторами А и В.

В настоящее время изготовлено два стандарта-эталоны, названные соответственно ЧМГ20 А и АМВ. Термин „человеческий гонадотропин менопаузы“ (ЧМГ) употребляется для обозначения активности гонадотропина мочи женщин в климактерическом и постклимактерическом (менопаузальном) периодах. Приготовленные из мочи экстракты в таких случаях обладают активностью обоих гормонов ФСГ и ЛГ. Эти стандарты-эталоны получены при помощи методик, основанных на адсорбции каолином с последующей элюцией, и затем осаждением ацетона. 1 мг ЧМГ 20 А обладает биологической активностью приблизительно 10 мл исходной мочи. Принято считать ЧМГ 20 А предварительным стандартом, а биологическую активность, которой обладает 1 мг этого препарата, — единицей измерения.

1 мг АМВ соответствует активности приблизительно 60 мл исходной мочи мужчин.

В настоящее время применяются следующие тесты для количественного определения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ):

1) рост фолликулов в яичниках неполовозрелых гипофизэктомированных крыс;

2) увеличение веса семенников неполовозрелых гипофизэктомированных крыс-самцов, получавших большие количества хорионического гонадотропина человека;

3) увеличение семенных пузырьков у неполовозрелых гипофизэктомированных крыс-самцов.

Наиболее распространенным тестом является метод оценки активности ЛГ в моче человека по увеличению простаты у гипофизэктомированных крыс. Эта проба, по мнению Лорейна (1953), дает удовлетворительные результаты в смысле точности, чувствительности и специфичности. Из-за техники выполнения она трудоемка для повседневной клинической практики, однако может дать ценные результаты при научно-исследовательской работе.

В клинической практике чаще используются интактные, чем гипофизэктомированные, животные. Методика, описанная Тиндалем (Tyndall) и Левиным (Levin), основана на увеличении матки интактных инфантильных мышей. Этот метод весьма чувствителен: с его помощью можно обнаружить гонадотропную активность даже при очень низком содержании гормона в моче. В 1943 г. Кляйнфельтер (Kleinfelter) высказал мнение, что данный метод определяет лишь активность ФСГ. Однако в настоящее время большинство авторов считает это мнение недостаточно обоснованным.

Лорейн и Браун (1954, 1956) показали, что методика с применением каолина и ацетона при тщательном контроле рН является пригодной для получения из мочи гипофизарных гонадотропинов. При этой методике гонадотропины адсорбируются каолином при  $\text{pH} = 4,0$ , затем производится элюция раствором  $\text{NaOH}$  при  $\text{pH} = 11,3$ , после чего гонадотропины осаждаются из элюата пятью объемами ацетона.

Если исследуется моча с низким титром, то неочищенные каолин-ацетоновые экстракты могут оказаться токсичными, особенно при работе с гипофизэктомированными крысами. Для того, чтобы снизить токсичность препарата, не влияя на содержание в нем гонадотропина, экстракты следует обрабатывать трикальцийфосфатом.

Наиболее распространенными методиками количественного определения гипофизарных гонадотропинов в моче человека являются следующие.

1. Методика Лорейн—Брауна (1958), состоящая из четырех основных этапов:

а) экстрагирование мочи при помощи каолин-ацетонового метода с тщательным контролем рН на всех этапах работы;

б) при исследовании мочи с низким титром обработка неочищенного каолин-ацетонового порошка трикальцийфосфатом для снижения токсичности экстрактов; эта обработка нужна при выделении гонадотропинов меньше 5 единиц ЧМГ 20 А в сутки;

в) биологическое испытание посредством „маточного теста” на мышах;

г) выражение полученных результатов в единицах ЧМГ 20 А (10 единиц ЧМГ в сутки).

Сегалов с сотрудниками (1956) установил, что на специфичность проб с гипофизарным гонадотропином может влиять пролактин. Однако Лорейн и Диксфэлэси (1958) показали, что при проведении „маточного теста” на мышах одно временное назначение относительно больших доз пролактина не влияет на реакцию.



2. Методика Альберта (Albert, 1956). Экстрагирование также основано на адсорбции каолином, элюции и последующем осаждении ацетоном. Биологический эффект учитывается по увеличению яичников у интактных инфантильных крыс.

Методика экстрагирования отличается от предложенной Лорейном и Брауном (1958) по следующим пунктам: а) адсорбция каолином проводится при  $pH = 4,5$  вместо  $pH = 4,0$ ; б) гонадотропины элюируются из каолина с помощью  $NH_4(OH)$  вместо  $NaOH$ ; в) осаждение из элюата производится двумя объемами ацетона вместо пяти; г) гонадотропная активность на единицу веса неочищенного „каолин-ацетонового” порошка выше (Альберт с сотрудниками, 1958), вследствие чего нет необходимости в применении трикальцийфосфата для снижения токсичности экстрактов, получаемых из мочи с низким титром.

Основным недостатком биологического теста, основанного на увеличении веса яичников, является его меньшая чувствительность по сравнению с „маточным тестом” на мышах. Поэтому, чтобы вызвать положительную реакцию, следует вводить экспериментальным животным относительно большие дозы стандартных препаратов и мочевых экстрактов.

Как известно, гонадотропная активность мочи детей и подростков очень низка. Натансон с сотрудниками (1941) установил, что в моче мальчиков до 13 лет нельзя обнаружить гонадотропную активность, тогда как у девочек она обнаруживается обычно с 11 лет; в моче девочек гормональная активность постоянно обнаруживалась к моменту первой менструации.

Выделение гонадотропина наиболее в середине цикла, т. е. ко времени овуляции; оно снижается во время роста фолликула и образования желтого тела. Мэйн с сотрудниками (Main, 1943) нашел, что у ряда больных иногда наблюдается второй подъем экскреции гонадотропина перед самым началом менструации, тогда как Хеллер с сотрудниками (Heller, 1944) установил, что кривая экскреции гормона весьма изменчива у разных лиц. Возможно, что различные результаты, полученные во время прежних исследований, зависели от несовершенства методик определения и отсутствия серийных исследований в отдельных случаях. Применяя более надежные методики, Браун с сотрудниками (1958) изучал выделение эстрогенов, прегнандиола и гонадотропинов на протяжении 9 овуляторных менструальных циклов. В 7 из 9 случаев отмечался подъем экскреции гонадотропинов в середине цикла и ни в одном случае не было предменструального подъема. Что касается ЛГ, то его активность может быть обнаружена в моче во всех фазах менструального цикла.

Данное положение противоречит общепринятому взгляду, согласно которому этот гормон выделяется только во время овуляции и в начале лютеиновой фазы цикла (ср. с последними данными о выделении прегнандиола). Количество экскретируемых гормонов у мужчин обычно выше, чем у женщин в фолликулярной и лютеиновой фазе, но ниже, чем у женщин в менопаузальном и постменопаузальном периоде [Лорейн и Браун, 1956; Мак Артур (McArthur), 1958].

Мужские гонадотропины обладают как фолликулостимулирующей, так и лютеинизирующей активностью.

1 к. е. гонадотропного гормона равна приблизительно 2—3 м. е., а 1 к. е.<sup>1</sup> хорионического гонадотропина — 0,2 м. е.

Кроличья единицей хорионического гонадотропина по Фридман-Бруа (Friedman-Brouha) называется самое малое количество гонадотропного хорионического гормона, введенного внутривенно крольчихе весом 1,5—2 кг, вызывающее кровоизлияние в фолликул (табл. 5).

<sup>1</sup> м. е. — мышьяная единица; к. е. — кроличья единица.

Выделение с мочой гонадотропного хорионического гормона на 1 л мочи в кроличьих единицах в различные сроки беременности

Срок после оплодотворения	Продолжительность аменорей	Количество гонадотропного гормона
Ко времени оплодотворения		1
2 недели	5 дней	200
4 „	15 „	1 000
6 недель	1 месяц	2 000
8 „	1 1/2 месяца	3 000
10 „	2 „	3 000—10 000

Ашгейм и Цондек, исследуя динамику экскреции гонадотропного гормона во время беременности, пришли к заключению, что гонадотропный гормон начинает выделяться уже с первых недель ее. Динамика выделения гонадотропного гормона хориального происхождения с мочой по сравнению с выделением фолликулярного гормона во время беременности у женщины представлена в табл. 6 (по Цондеку).

Таблица 6

Срок беременности	Фолликулин	Пролактин (хориальный гонадотропный гормон)
	(на 1 л мочи в м. е.)	
1—8 недель	Около 300—600	Около 5 000—30 000
3—7 месяцев	„ 5 000—7 000	„ 5 000—16 000
7—10 „	„ 6 000—20 000	„ 4 000—12 000

Дальнейшие исследования (1937, 1938) показали более высокие цифры. Так, обнаружено, что в начале беременности концентрация хорионического гонадотропного гормона в моче нарастает и достигает максимума (75 000—1 000 000 к. е. в сутки) на 50—67-й день, считая от первого дня последней менструации [Эванс, Коллс и Уондер (Evans, Kolls, Wonder), 1937]. С 24-й недели беременности количество хорионического гормона падает до 20 000—100 000 к. е. в сутки и в дальнейшем постепенно медленно снижается до 1000—15 000 к. е. в сутки. Перед наступлением родов наблюдается второе повышение концентрации хорионического гонадотропина в моче, который достигает 350 000—500 000 к. е. в сутки [Педерсен-Бьергар (Pedersen-Bjergaard), 1948]. После родов количество гонадотропина быстро падает и он исчезает из организма к концу первой недели послеродового периода.

Большое количество гонадотропного гормона, выделяемого с мочой с первых же недель беременности, дает возможность диагностировать беременность на основании биологического теста, предложенного и разработанного Ашгеймом и Цондеком, о чем подробнее будет сказано ниже.

Э. М. Каплун, А. Э. Мандельштам и А. Н. Егоров считают, что сыворотка крови беременных женщин также содержит большое количество гонадотропного гормона — от 40 000 до 80 000 м. е. в 1 л не только в начале,

но и в конце беременности. М. В. Могилев находил у беременных женщин к моменту родов от 10 000 до 80 000 м. е. гонадотропина в 1 л крови.

Большое количество гонадотропного гормона содержится также в сыворотке крови жеребых кобыл, но он не выделяется с мочой.

Гонадотропин сыворотки крови жеребых кобыл (СЖК) вырабатывается не оболочкой плодного яйца (не хорионом), а слизистой оболочкой беременной матки.

Большую работу по изучению гонадотропных свойств сыворотки крови жеребых кобыл провели М. М. Завадовский и Б. М. Завадовский совместно с коллективом их сотрудников. По мнению большинства авторов, максимальная концентрация гонадотропных гормонов в сыворотке жеребых кобыл обнаруживается между 60-м и 80-м днем. С. М. Штамлер (из лаборатории, руководимой Б. М. Завадовским) установила, что содержание гонадотропного гормона в сыворотке крови жеребых кобыл достигает максимум 130 000 м. е. в 1 л сыворотки. После 250-го дня концентрация уже не превышает 333 м. е.

По своим гонадотропным свойствам сыворотка крови жеребой кобылы сходна с действием введенных совместно фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза.

Б. М. Завадовский и Б. М. Соловьев приготовили из сыворотки крови жеребых кобыл препараты, содержащие преимущественно лютеинизирующий или фолликулостимулирующий гормон. Эти препараты оказались чрезвычайно эффективными при лечении некоторых гинекологических заболеваний, особенно ювенильных маточных кровотечений и маточных кровотечений в зрелом возрасте при недостаточности в организме лютеинизирующего фактора. Об этом в дальнейшем будет сказано подробнее.

### **Метаболизм гонадотропных гормонов**

Точно так же, как существует метаболизм эстрогенных гормонов, прогестерона и тестостерона, без сомнения, имеет место и обмен гонадотропных гормонов. Если в настоящее время метаболизм эстрогенов, прогестерона и андрогенов в организме человека и животного доказан на основании весьма точных химических исследований, то таких обоснований в отношении метаболизма гонадотропных гормонов привести нельзя по той причине, что точное химическое строение их до сих пор неизвестно. Несмотря на это, ряд биологических особенностей различных гонадотропинов, зависящих как от источника их происхождения, так и от свойств, меняющихся при различных физиологических (беременность, менструация и др.) и патологических (токсикозы беременности, рак женских половых органов и др.) состояний организма, с несомненностью говорит о том, что в разных случаях имеют место различные формы гонадотропных гормонов. Эти различия зависят от изменений, претерпеваемых гонадотропными гормонами в организме человека и животного. Так, гонадотропные гормоны в крови жеребых кобыл отличаются от гонадотропных гормонов, содержащихся в моче беременных женщин, не только количественно, но и качественно.

Изучая метаболизм гонадотропных гормонов, Б. Цондек показал, что инъецируемый кроликам и крысам гонадотропный гормон из мочи беременных (хорионического происхождения) экскретируется с мочой в количестве около 5%. Человек выделяет с мочой до 10% хорионического гонадотропина. Цондек установил, что хорионический гонадотропин, введенный инфантильной крысе, очень быстро исчезает из крови. Как известно, первоначально он полагал, что гонадотропные гормоны передней доли гипофиза идентичны гонадотропным гормонам, экскретируемым с мочой бе-

ременных женщин. Этот взгляд он обосновал одинаковым действием гормонов из разных источников на половой аппарат неполовозрелых животных. Однако в настоящее время уже достоверно известно, что гонадотропные гормоны, гипофизарные и хорионические, не идентичны и отличаются друг от друга.

Известны две основные группы гонадотропных гормонов. К первой группе нужно отнести гормоны, обладающие гонадотропными свойствами и обнаруженные: 1) в передней доле гипофиза, 2) в крови жеребых кобыл, 3) в моче кастратов, 4) в моче женщин во время менопаузы, 5) в моче женщин, у которых имеются или имелись злокачественные опухоли, главным образом рак половых органов. Ко второй группе гонадостимулирующих гормонов относятся гонадотропные гормоны, обнаруженные: 1) в моче беременных женщин, 2) в крови беременных женщин, 3) в плаценте, 4) в моче больных хорионэпителиомой (женщин и мужчин).

Таким образом, к первой группе относятся гонадотропные гормоны гипофизарного, а ко второй — гормоны хорионического происхождения (по старой терминологии, пролан). Некоторые авторы Флюмен (Fluhman) и др.] предлагают гонадотропный гормон из крови жеребых кобыл выделить в особую группу. Деление на две группы основано на различных биологических свойствах гормонов этих двух групп. Рассмотрим эти отличия, так как они имеют большое теоретическое и практическое значение.

1. Влияние на вес яичников. В то время как гонадотропные гормоны гипофизарного происхождения вызывают у неполовозрелых животных рост и увеличение веса яичников пропорционально введенной дозе, гонадотропины второй группы (хорионического происхождения) приводят к ограниченному увеличению веса яичников подопытных животных, не нарастающему с повышением дозы.

2. Влияние на фолликулярный аппарат яичника. Если гипофизарные гонадотропные гормоны вводить гипофизэктомированным крысам, то у них можно наблюдать рост фолликулов и образование желтых тел; при введении же гонадотропных гормонов хорионического происхождения обнаруживается только развитие интерстициальной ткани яичника.

3. Влияние на рост семенников и гребня петушков. Введение гонадотропных гормонов гипофизарного происхождения неполовозрелым петушкам вызывает усиленный рост семенников и гребня; при введении же гонадотропных гормонов хорионического происхождения этих особенностей не наблюдается.

При нормальном менструальном цикле обнаружено два подъема экскреции гонадотропных гормонов: один — предовуляторный и второй — в первый день менструации. Предовуляторный подъем связан с процессами овуляции и весьма постоянен, второй же подъем менее постоянен.

Гонадотропные гормоны, выделяемые с мочой здоровых небеременных женщин, так же неустойчивы к температурному фактору, как и гормоны, выделяемые с мочой беременных. Специфические свойства гонадотропных гормонов (их положительное воздействие на яичники и матку неполовозрелых мышей) исчезают после 15-минутного кипячения. Это одинаково относится к гонадотропным гормонам, полученным из мочи женщин как в межменструальный период, так и в первый день менструации. Следовательно, гонадотропные гормоны гипофизарного происхождения, экскретируемые с мочой здоровых женщин, термолabileльны. Это очень важно, ибо, как мы увидим в дальнейшем, в некоторых случаях с мочой женщин экскретируются термостабильные гонадотропные гормоны.

При исследовании биологических свойств гонадотропных гормонов, экскретируемых с мочой женщин, страдающих токсикозами беременности,

а также женщин со злокачественными новообразованиями половых органов, С. Е. Файермарк нашла, что эти гонадотропины отличаются особыми свойствами, приближающими их к гормонам гипофизарного происхождения. Так, ею отмечено закономерное увеличение экскреции гонадотропных гормонов при неукротимой рвоте беременных. При ранних токсикозах беременности изменяется не только количество выделяемых гонадотропных гормонов, но и качество их, т. е. в силу биологических особенностей они приближаются к гонадотропным гормонам гипофизарного происхождения. При ранних токсикозах беременности превалирует фолликулостимулирующий гормон. Гонадотропные гормоны, экскретируемые беременными женщинами, страдающими тяжелыми формами ранних токсикозов или же хорионэпителиомой, в отличие от гонадотропных гормонов мочи здоровых беременных термостабильны и не теряют активности после 15-минутного кипячения (С. Е. Файермарк). Простая реакция с кипячением мочи женщины при подозрении на хорионэпителиому позволяет весьма быстро ориентироваться для постановки диагноза. Более того, наблюдался случай, когда реакция с кипяченой мочой дала положительный результат, хотя количественное определение гонадотропных гормонов не подтверждало диагноза хорионэпителиомы, так как экскреция гонадотропных гормонов не была повышена. Только в дальнейшем количество гонадотропных гормонов начало повышаться, и это подтвердило ранний диагноз хорионэпителиомы, установленный на основании пробы с кипячением мочи, проведенной нами в лаборатории.

Однако необходимо отметить, что отрицательная реакция с кипячением не дает еще права исключить хорионэпителиому точно так же, как описаны случаи хорионэпителиомы, при которых реакция Ашгейма и Цондека бывает слабо положительной и даже отрицательной.

По-видимому, с мочой женщины при ранних токсикозах экскретируется гормон, отличающийся от хорионического как по способности стимулировать рост гребня петушков, так и по термостабильности; этот гормон занимает как бы промежуточное место между гонадотропными гормонами гипофиза, с одной стороны, и гормоном, экскретируемым с мочой беременных женщин, — с другой. В спорных случаях диагностики неукротимой рвоты (в случаях симуляции токсикоза беременных или вследствие других причин, например наличия глистов и др.) испытание мочи после кипячения на инфантильных мышах может быть практически полезным тестом.

Следовательно, различные гонадотропные гормоны, полученные из разных источников (передняя доля гипофиза, моча беременных женщин, сыворотка крови жеребых кобыл), а также гонадотропные гормоны, экскретируемые с мочой женщин при физиологических и патологических состояниях (менопауза, рак женских половых органов, хорионэпителиома матки), обладают различными биологическими свойствами, являясь в одних случаях разными формами гонадотропных гормонов, а в других — метаболитами как гипофизарных, так и хорионических гонадотропных гормонов.

На основании изложенных фактов гонадотропные гормоны по их биологическим свойствам можно распределить следующим образом:

1. Гонадотропные гормоны передней доли гипофиза. Полагают, что эти гормоны являются наиболее эффективной формой гонадотропных гормонов; свое положительное действие они оказывают на гипофизэктомированных животных.

2. Гонадотропные гормоны крови и мочи беременных женщин. Дают положительный эффект при реакции Ашгейм-Цондека; термостабильны; дают отрицательную реакцию при испытании на гребне петушков.

3. Гонадотропные гормоны хориальной плацентарной ткани женщин. Обладают теми же свойствами, что и гонадотропные гормоны крови и мочи беременных женщин.

4. Гонадотропные гормоны мочи женщин, страдающих ранними токсикозами (неукротимая рвота). Не оказывают специфического воздействия на гипофизэктомированных животных; в тяжелых случаях ранних токсикозов, возможно, термостабильны (С. Е. Файермарк).

5. Гонадотропные гормоны мочи женщин с хорионэпителиомой матки. Активизируют рост гребня у петушков, так же как и сыворотка крови жеребых кобыл; на вес семенников оказывают незначительное действие; термостабильны (С. Е. Файермарк). Однако положительное действие мочи после кипячения, а также положительное действие мочи на рост гребня у петушков наблюдается не во всех случаях хорионэпителиомы, вследствие чего С. Е. Файермарк полагает, что при хорионэпителиоме существуют две формы гонадотропных гормонов.

6. Гонадотропные гормоны мочи в течение менструального цикла. Это гормоны гипофизарного происхождения; они термолабильны, активны в тесте на гипофизэктомированных животных.

7. Гонадотропные гормоны мочи женщин в менопаузе. Активны в тесте на гипофизэктомированных крысах; термолабильны; гипофизарного происхождения.

8. Гонадотропные гормоны женщин, больных раком половых органов. Не эффективны при применении на гипофизэктомированных крысах; не дают эффекта в тесте на рост гребня у петушков; термолабильны.

9. Гонадотропные гормоны сыворотки крови жеребых кобыл. Стабильны к кислотам, щелочам, пепсину; дают положительный эффект при воздействии на гипофизэктомированных животных.

Таким образом, хотя нам до сих пор неизвестно химическое строение гонадотропных гормонов, вследствие чего нет возможности определить химические особенности различных гонадотропных гормонов, а также их метаболитов, все же на основании ряда данных биологического характера можно прийти к следующему заключению. Существуют различные виды или формы гонадотропных гормонов как по месту их образования, так и по тем изменениям, которые они претерпевают в организме человека и животного. Учет этих особенностей дает возможность врачу ориентироваться в постановке диагноза, в оценке состояния больной, прогноза заболевания и, что не менее важно, выработать рациональный и эффективный метод лечения, а в некоторых случаях и меры профилактики весьма серьезных заболеваний.

### **Адренокортикотропный гормон (АКТГ)**

Адренокортикотропный гормон передней доли гипофиза представляет собой протеин с изоэлектрической точкой около 4,6—4,8; его молекулярный вес равен приблизительно 20 000. Этот гормон выделен путем фракционированного высаливания и изоэлектрического осаждения. АКТГ является физиологическим стимулятором коры надпочечников. После гипифизэктомии наступает атрофия коры надпочечников, которая легко может быть устранена инъекциями АКТГ.

АКТГ чрезвычайно быстро выделяется из гипофиза. Селье (Selye, 1937) показал, что резкое воздействие на организм, создающее в нем состояние

напряжения (стресс), сопровождается быстрым, через несколько секунд или минут, выделением АКТГ из гипофиза.

Есть основания считать, что усиление функции коры надпочечников как реакция на внешнее воздействие (стресс) является результатом рефлекторной регуляции деятельности гипофиза — коры надпочечника, но не только следствием уменьшения концентрации кортикостероидов в крови.

АКТГ подавляет пролиферацию соединительной ткани, тормозит процессы грануляции и тормозит заживление ран.

АКТГ оказывает определенное воздействие на центральную нервную систему: увеличивает электрическую активность головного мозга и снижает конвульсии, вызванные пентаметилентетразолом. Под влиянием АКТГ наступают изменения в паравентрикулярном ядре гипоталамуса; у человека отмечаются эйфория, психотические реакции, беспокойство, конвульсии.

Степень уменьшения концентрации аскорбиновой кислоты и холестерина в надпочечниках у гипофизэктомированных животных находится в известных пределах в прямой зависимости от количества введенного АКТГ. При состоянии напряжения организма выделение АКТГ повышается и тем самым усиливается деятельность коры надпочечников.

Как было отмечено выше, у гипофизэктомированных животных вследствие отсутствия выработки адренокортикотропного гормона наступает атрофия коры надпочечников.

Длительные инъекции АКТГ (по 5 единиц 2 раза в день) приводят к задержке полового созревания, торможению роста яичников и матки у крыс.

Торможение полового созревания под влиянием АКТГ происходит не вследствие уменьшения продукции передней доли гипофиза гонадотропных гормонов, а, по-видимому, в результате снижения реактивности этой системы к гонадотропным гормонам под влиянием АКТГ.

При этом АКТГ снижает реактивность яичника как к фолликулостимулирующему, так и к лютеинизирующему гормону (И. А. Эскин, 1955).

Нужно отметить, что половая железа не только самки, но и самца реагирует на АКТГ. Инъекции АКТГ вызывают инволюцию мужской половой системы: уменьшение веса семенников, атрофию лейдиговских клеток, уменьшение семенных пузырьков, сходное с тем, какое наблюдается после кастрации.

Одновременное введение АКТГ или кортизона с тиреотропным гормоном снижает способность щитовидной железы поглощать меченый йод по сравнению с введением одного тиреотропного гормона. Таким образом, АКТГ изменяет реактивность не только половой железы к гонадотропным гормонам, но и щитовидной железы к тиреотропному гормону.

Исследуя действие АКТГ на молодых растущих крысах, И. А. Эскин и др. наблюдали замедление их роста под влиянием этого гормона. При длительном применении АКТГ ослабевает реакция надпочечников и зубной железы, что позволяет думать о наступлении рефрактерности к гормону.

После введения АКТГ здоровой небеременной женщине увеличивается выделение стероидов в моче. Хессельтин, Лот и Смит (Hesseltine, Loth, Smith, 1956) указывают, что реакция организма на введение АКТГ при беременности и в послеродовом периоде такая же, как и у небеременных женщин. АКТГ не предупреждает резкого нагрубания молочных желез, не оказывает никакого влияния на лактацию и не улучшает в заметной степени состояние больных дисменореей.

## Тиреотропный гормон

Тиреотропный гормон вырабатывается в передней доле гипофиза; этот гормон стимулирует и регулирует функцию щитовидной железы. При удалении гипофиза наступает атрофия щитовидной железы. Леб и Арон (Löb, Aron, 1929) независимо друг от друга показали, что введение экстракта передней доли гипофиза морским свинкам вызывает гиперплазию щитовидной железы.

По гистологической картине эти изменения напоминают щитовидную железу при базедовой болезни. В ходе химического исследования щитовидной железы этих экспериментальных животных обнаруживается быстрое снижение содержания йода. При длительном введении экстракта из передней доли гипофиза развивается экзофтальм.

У гипофизэктомированных животных активность щитовидной железы понижается. Происходит обеднение железы тиреоидным гормоном вследствие прекращения образования тироксина.

Гипофизэктомия понижает основной обмен. По Фостеру и Смигу (Foster, Smith), после трансплантации передней доли гипофиза или ежедневного введения экстракта из щитовидной железы можно восстановить до нормы основной обмен у гипофизэктомированных животных.

Между щитовидной железой и тиреотропным гормоном существуют такие же взаимоотношения, как и между половой железой и гонадотропными гормонами. Щитовидная железа находится под контролем тиреотропного гормона передней доли гипофиза и в свою очередь оказывает влияние на тиреотропную функцию этой доли. При длительном введении тироксина понижается выделение тиреотропного гормона передней доли гипофиза; при удалении щитовидной железы экскреция тиреотропного гормона усиливается.

Влияние тироксина на тиреотропную функцию гипофиза осуществляется рефлекторно через центральную нервную систему (Ю. Б. Скебельская).

## Лактогенный (лютеотропный) гормон

Лактогенный, или лютеотропный, гормон (синоним—пролактин) является гипофизарным гормоном, вырабатываемым в передней доле придатка мозга. Этот гормон носит также название „третьего гонадотропного гормона”.

Лактогенный гормон, как это видно из его названия, вызывает лактацию у самок млекопитающих. Известно, что после гипофизэктомии у лактирующих крыс секреция молока прекращается. Наоборот, введение гипофизарных экстрактов вызывает лактацию у гипофизэктомированных и кастрированных животных.

Вместе с тем известно, что лактогенный гормон оказывает специфическое действие на молочную железу только в том случае, если в организме животного было достаточное количество эстрогенов и прогестерона, благодаря которым молочная железа нормально развивалась. Таким образом, для получения соответствующей реакции у самцов собак необходимо до введения лактогенного гормона инъектировать им эстрогенные гормоны.

В 1935 г. Бетс и Риддль (Bates, Riddle) получили препарат под названием „пролактин”. Риддль при помощи изоэлектрического осаждения кислого экстракта из гипофизарной ткани выделил фракцию, которая стимулировала развитие зоба у самцов, самок кастрированных голубей.



В настоящее время испытание активности лактогенного гормона производится по тесту стимуляции развития зоба у голубей.

Приводим методику приготовления пролактина по Уайту (Whit, 1943).

Гипофизы крупного рогатого скота экстрагируют подкисленным ацетоном при  $\text{pH} = 1,5$  (метод Лайонса). К экстракту добавляют ацетон для увеличения его концентрации до 92%, осадок экстрагируют с водой и активное вещество вновь осаждают 92% ацетоном. В осадке получается пролактин-сырец, выход которого составляет от 1,2 до 1,9 г из 1 кг гипофизов. Для дальнейшей очистки полученный осадок растворяют в водном растворе щелочи, затем  $\text{pH}$  раствора доводят до 6,6 в присутствии сульфата аммония ( $1/20$  насыщения). При этом оседает адренотропная фракция, по удалении которой раствор подкисляют до  $\text{pH} = 5,4$ . Две последние процедуры повторяют несколько раз и, наконец, преципитат (при  $\text{pH} = 5,4$ ) освобождают диализом от соли и высушивают ацетоном. При этом получается от 120 до 190 мг очищенного пролактина.

Кристаллический пролактин был получен из аморфного препарата модификацией метода, применяемого для кристаллизации инсулина, и последующим осаждением из разведенного ацетонового раствора. Пролактин получается обычно в виде небольших гексагональных кристаллов. Выход кристаллического пролактина небольшой, и активность его не превышает активности лучших аморфных препаратов. Повторная кристаллизация, по-видимому, вызывает денатурацию гормона (Уайт).

Для полного развития молочных желез и их секреции недостаточно наличия только эстрогенов, прогестерона или пролактина в отдельности. Как уже указывалось, эстрогены стимулируют пролиферацию выводных протоков молочных желез, а прогестерон стимулирует развитие ацинозной части молочных желез. Но для полного развития их и особенно секреции необходимо еще добавление пролактина.

После родов содержание пролактина в гипофизе быстро увеличивается, что обеспечивает нормальную длительную лактацию.

Пролактин называется „третьим гонадотропным гормоном“ потому, что без его участия не происходит секреции прогестерона желтым телом. Как известно, под влиянием фолликулостимулирующего гонадотропного гормона осуществляется рост и созревание фолликула. Под воздействием лютеинизирующего гормона происходит образование желтого тела (овуляция, как уже указывалось, осуществляется под влиянием обоих гонадотропных гормонов, т. е. фолликулостимулирующего и лютеинизирующего). Несмотря на образование желтого тела, оно остается неактивным до тех пор, пока не начнет продуцироваться пролактин или, как его еще называют, лютеотропный гормон. Таким образом, для правильной и нормальной функции яичника требуется наличие не только двух гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), но и третьего — лютеотропного гормона, или пролактина.

### Гормон роста

Гормон роста вырабатывается передней долей гипофиза. Еще в 20-х годах Эванс с сотрудниками показал, что инъекции экстрактов гипофиза вызывают у крыс гинатизм. Крысам, начиная с 14-дневного возраста, ежедневно в течение продолжительного времени вводили вытяжки из передней доли гипофиза крупного рогатого скота. Под их влиянием вес подопытных крыс увеличивался в 2—2  $\frac{1}{2}$  раза по сравнению с контрольными животными.

При длительном (более 3—4 месяцев) введении гипофизарного экстракта животные становятся слабыми, вялыми, движения у них неустойчивые, аппетит усиливается.

Тиль и Кушинг (Teel, Cushing, 1930) в течение длительного времени вводили собакам вытяжку из гипофизов крупного рогатого скота. После

введения гипофизарного экстракта в течение 3 1/2 месяцев челюсть и череп подопытного животного оказались заметно больше, чем у контрольного, язык — шире, рост был выше. Через 4 месяца животное стало слабым и вялым; после 6 месяцев медлительность животного еще более усилилась; развилась значительная мышечная слабость. Спустя 11 месяцев после начала эксперимента соски у подопытного животного были ненормально велики и отделяли молозиво. У собаки не обнаруживалось течки. Спустя 14 1/2 месяцев после начала опыта животное погибло (ослабление мышцы сердца и отек легких). В день смерти собака весила 44 кг (вес контрольной собаки 23,5 кг).

Данные вскрытия подопытного животного показали отсутствие жировой клетчатки, слабое развитие мускулатуры, общее увеличение внутренних органов, увеличение сердца и почек; печень огромная, с центральным некрозом, щитовидная железа резко увеличена, бедна коллоидом, кора надпочечника умеренно увеличена, с множеством больших аденом.

Вальберг (Wahlberg, 1935) в своих опытах на мышах установил, что гормон роста вызывает пропорциональный рост всего тела, если судить по относительному весу главных органов и процентному соотношению веса сухого вещества, содержанию жира, золы, а также кальция и фосфатов в золе.

Долгое время все применявшиеся экстракты представляли собой комплекс гормона роста с другими гормонами передней доли гипофиза. В 1946 г. Эвансом, Ли и Симпсоном получен из бычьих гипофизов гормон роста в кристаллическом виде. Он представляет собой белок с молекулярным весом 44,250. Чистый препарат не оказывает заметного тиреотропного, адренотропного, гонадотропного или лактогенного действия. Он разрушается пепсином и трипсином и при нагревании до 70—80°. В щелочной среде он устойчивее, чем в кислой.

Кристаллический гормон вызывает усиление роста и увеличение зоны хрящевых клеток в эпифизах большеберцовой кости у гипофизэктомированных крыс, что считается специфическим тестом на гормон роста.

Необходимо учесть, что способность животного к росту зависит не только от гормона роста. Салмон (Salmon, 1939, 1941) показал, что если у крыс при рождении удалить щитовидную железу, то они не реагируют на гормон роста.

Как известно, большие дозы щитовидной железы или тироксина замедляют темпы роста животного. Однако, несмотря на это, можно полагать, что в физиологических условиях гормон щитовидной железы необходим для роста. Как мы уже указывали, гормон роста гипофиза не эффективен при инъекциях его тиреоидэктомированным животным; кроме того, известно, что задержка роста у кретинов может быть устранена при условии лечения их препаратами щитовидной железы.

В 1942 г. Когер, Херст и Тернер (Koger, Hurst, Turner), введившие молодым мышам в течение нескольких недель маленькие дозы тироксина, отметили ускорение роста и увеличение веса животных; при этом отмечалось улучшение аппетита. У подопытных животных определялся низкий процент жира, но в то же время повышенный процент воды и азота по сравнению с контрольными.

В последнее время доказано, что экскреция гормона роста стимулируется витамином В<sub>12</sub>, особенно при комбинации этого витамина с фолиевой кислотой. Это свойство витамина В<sub>12</sub> было использовано для предупреждения отставания в развитии плодов матерей, страдающих токсикозом беременности, особенно при наличии значительной протеинурии. Как известно, в таких случаях дети рождаются гипотрофичными, вялыми малоактивными.

Мы в течение 1946—1948 гг. вводили женщинам с токсикозом беременности витамин В<sub>12</sub> или же комбинацию этого витамина с фолиевой кислотой и получили весьма благоприятные результаты. Несмотря на токсикоз матери, дети рождались с хорошим весом (3000 г и больше).

### Задняя доля гипофиза

Гормоны задней доли гипофиза способны: 1) вызывать сокращение матки, 2) повышать артериальное кровяное давление, 3) снижать диурез (антидиуретическое свойство).

Гормон, обладающий способностью вызывать сокращение мускулатуры матки, получил название окситоцина, или питоцина, а гормон, вызывающий повышение кровяного давления, обозначается как вазопрессин, или питрессин; он же снижает диурез. Некоторые авторы полагают, что в задней доле гипофиза вырабатывается только один гормон, которому свойственны многие функции. Вопрос о том, вырабатывается ли в задней доле гипофиза один или два гормона, еще окончательно не решен. Однако нужно сказать, что в настоящее время получен отдельно окситоцин (питуин), способный вызывать сокращение мускулатуры матки, не оказывая при этом прессорного влияния на сосудистую систему. Такой препарат под названием питуитрин М выпускается нашей промышленностью.

Питуитрин М — специально фракционированно обработанный экстракт задней доли мозгового придатка для инъекций. Он содержит вещество, обладающее свойством усиливать родовую деятельность рожениц, и практически лишен заметной примеси активного вещества, повышающего кровяное давление. Содержание вещества, повышающего кровяное давление, не превышает 10% по сравнению с питуитрином Р, экстрактом задней доли мозгового придатка, обладающего общим действием — маточным, повышающим кровяное давление, и антидиуретическим.

Питуитрин М показан при слабости родовых схваток и задержке мочеиспускания после операций и родов.

Этот препарат имеет большое практическое значение потому, что его можно применять для усиления сократительной способности матки у женщин, больных гипертонией, а также во время родов, осложненных токсикозами, когда введение питуитрина противопоказано вследствие его способности повышать кровяное давление.

В настоящее время синтезирован окситоцин [Виньо (Vigneaud), 1953] и вазопрессин. Синтетический окситоцин выпускается промышленностью в ряде стран.

Гормоны задней доли гипофиза представляют собой простые полипептиды с молекулярным весом между 600 и 2000. Окситоцин и питрессин разрушаются щелочами, но не изменяются под влиянием кислот. Однако исследованиями при посредстве электрофореза установлено, что молекулы как питрессина, так и окситоцина, по-видимому, амфотерны. Питуитрин разрушается трипсином, а также энзимами из экстрактов различных тканей; пепсин не разрушает питуитрина.

В гинекологической практике, конечно, наиболее важным свойством препарата задней доли гипофиза — питуитрина — является его способность вызывать сокращения матки. Механизм действия окситоцина до настоящего времени мало выяснен. Некоторые полагают, что окситоцин — вагусное вещество, по своему действию близкое к ацетилхолину. Возможно, окситоцин, угнетая или разрушая холинэстеразу, мобилизует действие ацетилхолина, усиливая его окситоцические свойства.

По мнению И. Я. Беккермана, питуитрин и ацетилхолин взаимно по-

тенцируют друг друга, причем питуитрин, присутствующий в самых малых концентрациях, создает благоприятный фон для окситоического действия ацетилхолина. Допускается, что питуитрин действует не только через нервную систему, но и непосредственно на мышцу матки.

Окситоцин и вазопрессин инактивируется плазмой крови беременных женщин. Дикер и Тейлер (Dicker, Tyler, 1956) исследовали плазму крови 26 женщин: 2 небеременных, 22 беременных (в различные сроки и в первом периоде родов) и 2 родильниц через 7 дней после родов. Опыты ставились на изолированных матках крыс. Плазма женщин при беременности 18—35 недель частично инактивировала окситоцин. Количество инактивированного окситоцина увеличивалось пропорционально сроку беременности. В конце беременности, в первом периоде родов и после родов инактивации окситоцина, как правило, не наблюдалось. Некоторая способность плазмы инактивировать окситоцин отмечена в конце беременности у тех женщин, у которых роды осложнились слабостью родовой деятельности. Плазма, взятая в течение беременности, до и во время родов, частично инактивировала вазопрессин; эта способность плазмы возрастала с увеличением срока беременности.

Международной единицей питуитрина считается действие на изолированный рог матки 0,5 мг сухого порошка из ткани задней доли гипофиза [единица Фегтлина (Voegtlin)]. В выпускаемом нашей промышленностью питуитрине содержится 3 единицы.

В акушерстве питуитрин с успехом применяется для стимуляции родовой деятельности, для борьбы с кровотечениями в послеродовом, раннем послеродовом периоде и др. В гинекологии питуитрин используется при маточных кровотечениях, при консервативной терапии миом и др. Питуитрин применяется в комбинации и с другими препаратами. Так, питуитрин совместно с экстрактом из тимуса (тимофизин) дает хорошие результаты при стимуляции родовой деятельности. Это объясняется тем, что экстракт из тимуса снимает утомление маточной мускулатуры при вторичной родовой слабости.

**М а м м о ф и з и н.** Этот препарат изготавливается по предложению Е. И. Кватера с 1935 г. В каждой ампуле (1 мл) маммофизина содержится 3 единицы питуитрина в комбинации с маммином. В экспериментальных работах на изолированной матке морской свинки было доказано, что комбинация питуитрина с маммином вызывает значительно более интенсивные сокращения матки, чем один питуитрин или другие гормоны. Обусловливаемые маммофизинном сокращения матки не только интенсивнее, но и продолжительнее. Вместе с тем как в эксперименте, так и в клинике было доказано, что маммофизин вызывает ритмические сокращения миогенного аппарата матки, а не резкие и нередко тетанические сокращения, которые иногда имеют место при введении питуитрина.

Изучение этого препарата в акушерско-гинекологической клинике санитарного факультета I Московского ордена Ленина медицинского института показало, что маммофизин по своей способности приводить к интенсивным и продолжительным сокращениям маточной мускулатуры значительно превосходит питуитрин. Действие маммофизина усиливается введением аскорбиновой кислоты. В эксперименте на изолированной матке морской свинки комбинация маммофизина с аскорбиновой кислотой сильнее действует на сокращение матки, чем маммин, питуитрин и аскорбиновая кислота в отдельности.

По данным ряда авторов (М. С. Малиновский, 1936; В. И. Здравомыслов и В. В. Николаев, 1937; Е. И. Беляев, 1936; М. Д. Магидей, 1949; С. М. Клейн, 1952; П. А. Белошапко и Л. А. Решетова, 1956), применение маммофизина рекомендуется при слабости родовой деятельности.

Хорошие результаты получены при применении маммофизина для лечения маточных кровотечений, для консервативной терапии миом матки и др.

Показания к применению маммофизина: 1) первичная родовая слабость; 2) вторичная родовая слабость; 3) кровотечения в раннем и позднем послеродовом периоде; 4) гипогалактия (маммофизин в комбинации с пролактином); 5) маточные кровотечения воспалительной этиологии; 6) миомы матки (консервативная терапия).

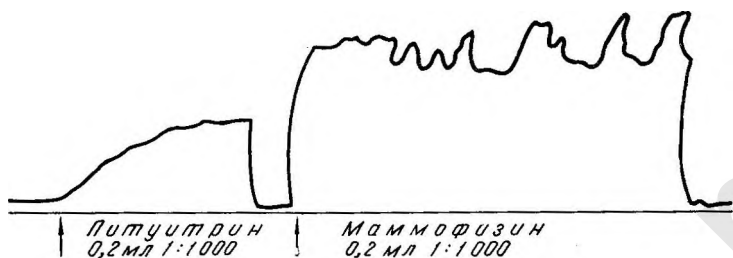


Рис. 6. Сравнительное действие питуитрина и маммофизина на сократительную способность изолированной матки.

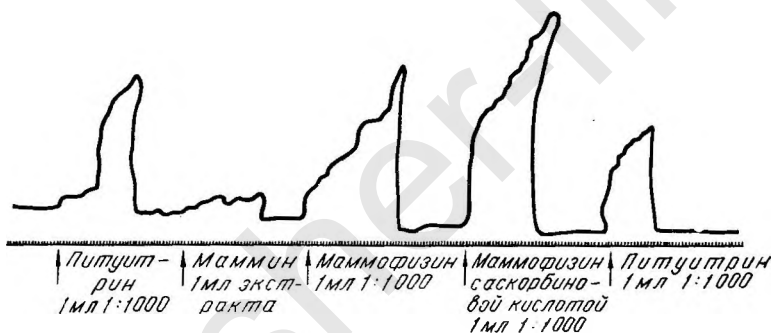


Рис. 7. Потенцирование аскорбиновой кислотой действия маммофизина на сократительную способность изолированной матки.

Противопоказания к применению маммофизина: 1) гипертония; 2) заболевания почек; 3) преэклампсия, эклампсия; 4) значительное сужение таза; 5) неправильное положение плода; атипичские вставления предлежащей части плода; 6) асфиксия плода.

При первичной родовой слабости, неполном раскрытии шейки матки маммофизин вводится по 0,2—0,3 мл с промежутком в 30 минут, всего 5—6 раз.

При вторичной родовой слабости и полном раскрытии шейки матки, когда головка плода находится на тазовом дне, маммофизин может быть введен внутримышечно в количестве 1 мл. В случае задержки плаценты маммофизин вводится также в количестве 1 мл внутримышечно.

При атоническом кровотечении в последовом периоде можно ввести маммофизин внутривенно в количестве 1 мл, лучше с 20 мл 40% раствора глюкозы (очень медленно!). При маточных кровотечениях воспалительной этиологии маммофизин вводится внутримышечно в количестве 1 мл ежедневно, а при сильном кровотечении — 2 раза в день в течение 5—6 дней подряд.

Для консервативной терапии миом матки (если миома величиной не более мужского кулака, нет подозрения на злокачественность опухоли и исключается субмукозное расположение миоматозного узла) маммофизин применяется 2—3 раза в неделю по 1 мл внутримышечно в комбинации с стиптицином. Курс лечения состоит из 20 инъекций.

Действие маммофизина потенцируется одновременным введением аскорбиновой кислоты — 2 мл 10% раствора (рис. 6, 7).

Хороший эффект дает маммофизин в комбинации с пролактином при гипогалактии, что объясняется стимулирующим действием маммина на молочную железу, сокращением мышечных волоконцев, окружающих альвеолы (благодаря наличию в препарате питуитрина), и, наконец, воздействием лютеотропного (лактогенного) гормона на функцию молочной железы в целом.

Борьба с гипогалактией начинается с 4—5-го дня после родов. Ежедневно вводится 2 раза в день (утром и вечером) по 0,5—1 г маммофизина и 1 раз в день (днем) 15—20 единиц пролактина.

#### IV. МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ (АНДРОГЕНЫ)

За последние годы применение препаратов, содержащих мужской половой гормон, получило большое распространение в гинекологии, поэтому необходимо хотя бы вкратце ознакомиться с некоторыми их свойствами.

Тестикулярный гормон регулирует развитие мужских половых органов и вторичных половых признаков и, по-видимому, также влияет на сперматогенез. Известно, что в организме женщин можно обнаружить мужской половой гормон точно так же, как в организме мужчин — женский половой гормон, но в первом случае превалируют эстрогены, а во втором — андрогены.

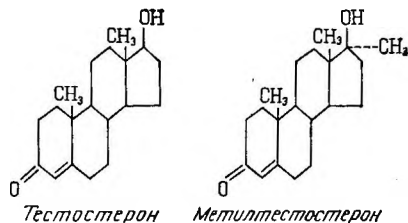
До семилетнего возраста у детей обоего пола имеется лишь незначительная разница в выделении андрогенов и эстрогенов, но в дальнейшем, приблизительно с 10—12-летнего возраста, мальчики начинают выделять больше андрогенов, а девочки — больше эстрогенов. В настоящее время имеется два метода биологического определения андрогенов: во-первых, по их действию на развитие семенных пузырьков кастрированных грызунов [тест Мура (Moore)] и, во-вторых, по их способности вызывать рост гребня у каплунов [тест Коха (Koch)].

Единицей мужского полового гормона считается наименьшее количество вещества, которое после пятидневного введения вызывает увеличение гребня кастрированного петуха в среднем на 20%. Препарат обычно инъецируют под кожу или в грудную мышцу один раз в сутки в течение 5 дней. Реакция учитывается через сутки после 5-й инъекции и проявляется в покраснении гребня и увеличении его размера. Размер гребня определяют в начале и конце опыта, измеряя миллиметровой линейкой длину и высоту гребня.

Международной единицей андрогена принято считать 0,1 мг (100  $\mu$ ) международного стандартного препарата андростерона, эталон которого установлен в 1935 г. Согласно данным биологического исследования, в 1 л мочи мужчины содержится около 1 мг андрогенов (500—600 петушиных единиц).

В настоящее время получен ряд половых гормонов, обладающих андрогенными свойствами. К ним относится тестостерон, андростерон, эпиандростерон, дегидроандростерон, изоандростерон и др.

Лакер (Laquer) в июне 1935 г. сообщил о выделении из семенников гормона, названного им тестостероном, причем из 100 кг семенников он полу-



чил 10 мг чистого гормона. Тестостерон оказался в 7—10 раз активнее андростерона и является наиболее эффективным из всех известных андрогенных соединений. При испытании на каплунах 17- $\alpha$ -метилтестостерон несколько менее активен, чем тестостерон при испытании на крысах. Наименьшая активная доза для 17- $\alpha$ -метилтестостерона 10 мг.

Введенный больным и здоровым людям тестостерон выделяется с мочой в виде андростерона, изоандростерона и неактивного этиохоланолон. При введении кастрированным людям обоего пола тестостерона с мочой выводятся в небольшом количестве андростерон и дегидроизоандростерон; это позволяет сделать заключение, что андростерон и изоандростерон являются продуктами метаболизма тестостерона. Ботелла-Ллузия (Botella-Llusia) и др. указывают, что после внутримышечного введения 50—200 мг тестостерона во второй половине менструального цикла увеличивается выделение прегнандиола. Однако прегнандиол никогда не выделяется, если вводить тестостерон: 1) в первой половине менструального цикла, 2) хирургическим кастратам и 3) женщинам в менопаузе. Полагают, что желтое тело способствует переводу тестостерона в прегнандиол или же в одну из стадий его метаболизма. Инъекции тестостерона беременным обезьянам приводят также к выделению андростерона с мочой. При введении людям метилтестостерона андрогены с мочой не выделяются. По-видимому, обмен метилтестостерона в организме отличается от метаболизма тестостерона. Нужно полагать, что печень инактивирует как тестостерон, так и метилтестостерон. Как отмечено, тестостерон инактивируется в большей степени, чем метилтестостерон.

В гипергонадотропной фазе в климактерическом периоде и менопаузе введение андрогенов приводит к значительному уменьшению количества гонадотропных гормонов.

Введение в течение месяца 500 мг тестостерон-пропионата вызывает временную атрофию эндометрия и прекращение менструаций. Большие дозы андрогена (1—2 г в течение месяца) приводят к изменению голоса, усилению роста волос по мужскому типу и увеличению клитора. Однако с прекращением введения андрогена все эти явления исчезают. Во время курса лечения андрогенами отмечается повышение либидо.

### **Биологические свойства андрогенов**

Андрогены обладают следующими свойствами:

- 1) подавляют рост и созревание фолликулов;
- 2) подавляют образование желтых тел; влияние андрогенов на функцию яичника осуществляется через гипофиз;
- 3) подавляют пролиферацию эндометрия;
- 4) задерживают процесс ороговения влагалищного эпителия и противодействуют накоплению гликогена в его клетках;
- 5) угнетают функцию молочной железы, уменьшают предменструальные боли и подавляют лактацию; при длительном введении больших доз андрогенов наступают атрофические изменения молочной железы;
- 6) так же как и эстрогены в больших дозах, подавляют функцию передней доли гипофиза;
- 7) повышают (усиливают) *libido sexualis*.

Препараты мужских половых гормонов широко применяются при лечении ряда гинекологических больных.

В гиперфолликулиновой фазе менопаузы мы рекомендуем лечение климактерических расстройств андрогенами путем введения по 10—15 мг тестостерон-пропионата через день, всего 10—12 инъекций. В агормональ-



ной фазе менопаузы мы применяем комбинацию из трех гормонов: эстрогенов, андрогенов и прогестерона.

Комбинация андрогенов с эстрогенами дает хороший результат при лечении половой холодности женщины.

Г. В. Труевцева считает, что, применяя комбинацию андрогенов с эстрогенами, можно предотвратить появление признаков маскулинизации.

Андрогены с успехом применяются для лечения эндометриоза. Нужно отметить, что наряду с атрофией очагов эндометриоза угнетается и функция слизистой оболочки матки. Однако после прекращения введения андрогенов функция слизистой оболочки матки восстанавливается.

Угнетая функцию слизистой оболочки матки, андрогены снижают и секреторную ее способность. Учитывая это обстоятельство, некоторые авторы [Брахт (Bracht), Рот (Roth) и др.] с успехом применяли андрогенотерапию у женщин при влагалищных выделениях. Особенно хорошо поддаются лечению андрогенами старческие вагиниты.

Клинические наблюдения показали, что андрогены при влагалищных выделениях дают лучший лечебный эффект у девушек в периоде, близком к половой зрелости, и у женщин в климактерическом и менопаузальном возрасте. Благоприятный эффект значительно более выражен в таких случаях по сравнению с воздействием на женщин в периоде половой активности. Принимая во внимание возможность воздействия андрогенов на внутриутробный плод, большинство авторов воздерживается от назначения андрогенов для лечения влагалищных выделений во время беременности.

Андрогенами лечат хорионэпителиому. В настоящее время большинство авторов применяет андрогены после операций по поводу рака женских половых органов, особенно яичников. При этом назначаются значительные дозы — от 25 до 300 мг в день, а на курс 3—5 г. Рост раковой опухоли тела матки под влиянием андрогенов лишь замедляется, но не подавляется; хуже поддается лечению андрогенами рак шейки матки.

Хуслейн (Husslein) предлагает использовать инъекции тестостерона с целью дифференциальной диагностики при подозрении на рак тела матки. Так, если в соскобе слизистой оболочки матки отмечается обильная пролиферация желез, то после введения 200 мг тестостерона в контрольном соскобе в случае функциональной гиперплазии слизистая оболочка окажется нормальной; если же имеется раковый процесс, то, несмотря на введение тестостерона, пролиферация будет прогрессивно усиливаться. Особенно большое распространение получили андрогены после операции по поводу рака яичников. Благоприятный эффект дают андрогены при лечении функциональных маточных кровотечений и доброкачественных опухолей (миом). Введением больших доз мужских половых гормонов удается облегчить боли и продлить жизнь больных с иноперабельными формами злокачественных новообразований женских половых органов, главным образом раковых. Успешные результаты получены при лечении мужскими половыми гормонами дисменори и мастопатии. Намечаются пути консервативного лечения эндометриоза путем введения андрогенов.

У детей при наличии ювенильных маточных кровотечений мы проводим лечение, не прибегая к мужским половым гормонам, так как в настоящее время еще недостаточно выяснено их влияние на процессы полового созревания и формирование организма девочки. В пожилом возрасте при резко выраженных явлениях климактерического синдрома андрогены нередко дают хорошие результаты. Некоторые авторы с успехом применяют мужские половые гормоны для подавления лактационной функции. Нужно полагать, что эффективность лечения в таких случаях зависит от действия на гипофиз женщины мужского полового гормона, что выражается в подав-

лении выработки лактогенного гормона, а возможно, и лютеинизирующего, т. е. двух гормонов, которые необходимы для лактационной функции.

Подавление лактации более физиологично вызывать введением эстрогенов и их аналогов — синэстрола или диэтилстильбэстрола, значительные дозы которых также снижают функцию передней доли гипофиза. Андрогены дают благоприятный эффект при лечении женщин во время менопаузы, у которых отмечаются частые позывы на мочеиспускание.

Таким образом, диапазон использования мужских половых гормонов в гинекологии весьма широк, но еще мало изучен. Более подробно о применении отдельных препаратов мужского полового гормона и их дозировках будет сказано в соответствующих главах, трактующих вопросы гормонального лечения маточных кровотечений, доброкачественных и злокачественных опухолей и др.

### **Метаболизм мужских половых гормонов**

Выяснено, что наиболее активным мужским гормоном следует считать тестостерон; менее активные андростерон и изоандростерон являются продуктами метаболизма (продуктами восстановления тестостерона). После введения мужчинам тестостерона увеличивается выделение с мочой андростерона, изоандростерона и неактивного этиохоланолона. У беременных обезьян после введения тестостерона также можно найти в моче андростерон. Мужской половой гормон обнаруживается у мужчин и у женщин, у мальчиков и у девочек. У мужчин в возрасте 25—35 лет и у женщин в возрасте 23—24 лет выделяется от 3 до 10 мг андрогена в сутки. Мальчики в возрасте от 6  $\frac{1}{2}$  до 10 лет выделяют 0,07—0,2 мг андрогена на 1 л мочи, девочки в возрасте 8—10 лет — от 0,18 до 0,2 мг андрогена на 1 л мочи.

Введение метилтестостерона не вызывает повышенного выделения андрогенов с мочой; по-видимому, метилтестостерон меньше подвергается различным реакциям превращения в организме, чем тестостерон. Хотя андростерон менее активен, чем тестостерон, но в процессе метаболизма он значительно устойчивее; печень инактивирует тестостерон. Разрушению тестостерона препятствуют цианиды, йодацетаты и фториды, т. е. вещества, которые являются типичными ингибиторами в окислительно-восстановительных процессах, протекающих при участии энзимов. Определить истинное количество андрогенов в мужской моче весьма затруднительно, так как все они находятся в связанном виде. Ввиду того что для определения андрогенов в моче применяются гидролитические методы ее обработки, некоторые из андрогенов частично разрушаются. Этим и объясняется неточность количественного определения андрогенов.

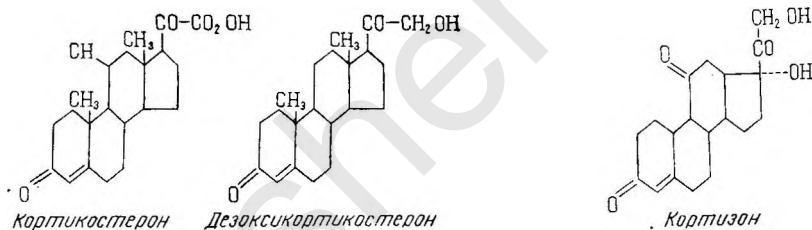
---

## V. КОРА НАДПОЧЕЧНИКА

Функция коркового слоя надпочечников осуществляется под контролем гипофиза, его адренкортикотропного гормона. У самок корковый слой надпочечников более выражен, чем у самцов.

Надпочечники играют чрезвычайно важную роль в жизненных процессах организма животного: как известно, после удаления двух надпочечников животные быстро гибнут.

Изолированные надпочечники образуют до 20 кортикостероидов, среди которых обнаружены почти все физиологически активные кортикостероиды, а именно: кортикостерон, 17-оксикортикостерон, 17-окси-11-дегидрокортикостерон, 11-дегидрокортикостерон и 11-дезоксикортикостерон.



Ниже приводятся данные о содержании кортикостероидов в свежемороженых надпочечниках свиньи на 1 г сырой ткани (по Н. А. Юдаеву).

Кортикостерон .....	0,4 мг
11-дегидрокортикостерон .....	1,1 „
17-оксикортикостерон .....	2,0 „
17-окси-11-дегидрокортикостерон .....	1,3 „
17-окси-11-дезоксикортикостерон .....	0,9 „

Кортикостероиды в противоположность витаминам не являются коферментами. Если животное подвергнуть гипопифизэктомии, то в ответ на введение триптофана повышения активности триптофанооксидазы не наблюдается.

Содержание кортикостероидов в моче человека показано в табл. 6.

Нужно полагать, что физиологическое значение того или иного гормона коры надпочечников определяется не наибольшим его количеством в моче, а его свойствами, независимо от того, в какой концентрации он выделяется. Так, например, альдостерон выделяется надпочечниками в незначительных количествах, но этот гормон играет важную физиоло-

Содержание кортикостероидов в моче (в миллиграммах)  
за 24 часа (по Н. А. Юдаеву)

Состояние обследуемого	Метод	ФГ	ФС	ДФГ
Здоровый мужчина		6,9	14,9	16,5
Здоровая женщина		4,9	8,4	12,5
Синдром Кушинга		26,7	21,4	46,0
Гипофизарная аденома		0,9	3,4	7,5
Синдром Кушинга		6,8	8,1	27,2

Условные обозначения: ФГ — реакция Портера и Зильбера с фенилгидразином; ФС — формальдегидогенные стероиды; ДФГ — реакция с 2,4-денитрофенилгидразином.

гическую роль, так как он обладает значительной физиологической активностью.

Известно, что синтез стероидов *in vitro* ускоряется с помощью АКТГ; в условиях целостного организма АКТГ ускоряет образование кортикостероидов в 5—7 раз.

Цандер (Zander, 1953) указывает, что выделение кортикоидов происходит циклично, причем перед менструацией количество их увеличивается, а после менструации уменьшается. Эти изменения происходят главным образом за счет 11-оксикортикостероидов. После введения кастрированной женщине прогестерона в количестве, большем, чем вырабатывается желтым телом, выделение кортикостероидов не повышается.

У адреналэктомированных животных повышается выведение из организма ионов хлора и натрия, вследствие чего наступает обеднение ими плазмы крови. Одновременно увеличивается содержание ионов калия, понижается основной обмен, падает кровяное давление. Если животным вводят экстракт из коры надпочечников, эти симптомы исчезают. Помимо того, корковый слой надпочечников обладает еще рядом функций, представляющих непосредственный интерес для акушера-гинеколога, — это продукция прогестерона, андрогенных и эстрогенных веществ. В экстракте коркового слоя надпочечных желез — кортине — содержится ряд активных гормональных начал.

Изучены многие кортикостероидные соединения; шесть из них способны продлить жизнь адреналэктомированных животных, три обладают андрогенными, два — эстрогенными, одно — прогестероновыми свойствами и др.

При изучении биологических свойств отечественного препарата кортина — экстракта коры надпочечников — было установлено, что активным началом в экстракте служит минералокортикоиды, а глюкокортикоиды представлены в виде следов.

В настоящее время доказано, что 17-оксикортикостерон, кортикостерон и альдостерон являются истинными гормонами и составляют основную массу образующихся в надпочечниках стероидов (около 80%). Указанные кортикостероиды обеспечивают все основные функции коры надпочечника, т. е. регулируют водно-солевого и углеводно-белкового обмена. Что касается кортизона, то нет достаточных доказательств о выделении его над-

почечником. Если признать, что он и выделяется надпочечником, то в количествах, не превышающих 0,03—0,05  $\gamma$  на 1 мл крови.

Кортикостерон выделили в 1936 г. Рейхштейн (Reichstein) и Кендалл (Kendall). В 1950 г. был осуществлен синтез гидрокортизона. В 1953 г. из экстракта надпочечника выделили новый стероид — альдостерон. В последнее время синтезированы производные кортизона и гидрокортизона, активность которых значительно больше, чем естественных (природных) соединений; кроме того, они обладают высокой минералкортикоидной активностью, свойственной альдостерону и дезоксикортикостерону. В 1955 г. получены новые производные кортизона (преднизон — преднизолон) и гидрокортизона (метакортандралон или метикортелон). Эти стероиды значительно (в 3—4 раза) более активны, чем природные соединения. При этом они не активны в отношении водно-солевого обмена, вследствие чего применение их в клинике менее ограничено.

По характеру действия на организм кортикостероиды делятся на две группы: 1) минералкортикостероиды, регулирующие главным образом обмен электролитов и воды; 2) глюкокортикостероиды, регулирующие преимущественно углеводный и белковый обмен и частично обмен электролитов. Глюкокортикостероиды способствуют усиленному синтезу углеводов из белков, вследствие чего некоторые называют их также протеинкортикостероидами. Кроме того, они играют роль в повышении сопротивляемости организма различным неблагоприятным воздействиям (отравления, шок).

К первой группе кортикостероидов относятся дезоксикортикостерон и активные вещества „аморфной фракции” (оставшиеся после удаленных кристаллизацией других стероидов), а также выделенный в последнее время из коры надпочечников альдостерон. Вторая группа состоит главным образом из кортикостерона, кортизона и гидрокортизона.

Таким образом, кортикостероиды, которые содержат кислород у 11-го углеродного атома, т. е. кортизон, гидрокортизон, кортикостерон и 11-дегидрокортикостерон, обладают значительной активностью в отношении углеводного и белкового обмена, но мало стимулируют солевой и водный обмен. Дезоксикортикостерон, не имеющий кислорода у 11-го углеродного атома, наоборот, проявляет значительную активность в отношении водно-солевого обмена, но оказывает незначительное действие на углеводный и белковый обмен, а также слабо влияет на восстановление работоспособности мышц адреналэктомированных животных.

По характеру действия вещества аморфной фракции нужно отнести к минералокортикоидам, так как в малых концентрациях они действуют на водно-солевой обмен, но на углеводный и белковый обмен оказывают весьма слабое действие. В последнее время выделено новое вещество, входящее в состав аморфной фракции. У этого соединения в 18-м положении вместо метильной группы расположена альдегидная группа, вследствие чего это соединение и названо альдостероном. Оно является минералокортикоидом с очень большой активностью (приблизительно в 100 раз выше, чем у дезоксикортикостерона).

Для акушера-гинеколога представляют интерес андрогенные, прогестероновые и эстрогенные свойства гормонов коры надпочечников; особое значение имеет дезоксикортикостерон, который, как будет видно из дальнейшего, с успехом применяется в акушерстве и гинекологии.

Наряду с дезоксикортикостероном и кортизоном способностью поддерживать жизнь адреналэктомированных животных обладает прогестерон, у которого отсутствует 21-я гидроксильная группа дезоксикортикостерона. Значительно эффективнее прогестерона 21-ацетоксипрегненолон. Активность этих двух гормонов, по-видимому, обусловлена их спо-

способностью превращаться в организме в дезоксикортикостерон. То, что беременные и псевдобеременные животные не погибают после удаления надпочечников, можно объяснить в известной мере влиянием прогестерона.

В наших экспериментальных работах можно найти доказательства наличия прогестероновых свойств у дезоксикортикостерона.

Если инфантильной крольчихе в течение 8 дней ежедневно вводить по 10 единиц фолликулина, а затем в течение 5 дней ежедневно по 0,4 мг прогестерона (всего 2 мг), то можно наблюдать трансформацию слизистой оболочки матки из пролиферационной фазы в секреторную (метод Клауберга). Этот метод нами изменен в том смысле, что подготовительная часть опыта, т. е. введение эстрогенного гормона, проводится точно по Клаубергу, но затем вместо прогестерона вводится дезоксикортикостерон-ацетат. При этом можно было установить, что под влиянием последнего происходит переход пролиферационной фазы в секреторную, и тем самым убедиться, что дезоксикортикостерон обладает прогестероновыми свойствами. В другом ряде экспериментов оказалось, что дезоксикортикостерон-ацетат, подобно прогестерону, снижает действие питуитрина (его свойство сокращать маточную мускулатуру), и, таким образом, дезоксикортикостерон-ацетат, как и прогестерон, можно считать в известной мере „протектором беременности”.

При угрожающем выкидыше и угрожающих преждевременных родах мы получили хорошие результаты, применяя дезоксикортикостерон-ацетат.

Известно, что дезоксикортикостерон в значительной степени удерживает ионы натрия и хлора в организме нормальных и адреналэктомированных животных.

Дезоксикортикостерон-ацетат с успехом можно использовать при рвоте беременных, которая сопровождается значительной потерей организмом ионов натрия и хлора, принимая при этом во внимание также и прогестероновые свойства этого препарата.

Большой интерес представляет 17-гидрокси-11-дегидрокортикостерон, носящий название **к о р т и з о н а**.

При длительном применении кортизона отмечается задержка ионов натрия в организме и развитие отека. Кортизон подавляет функцию надпочечников и может вызвать их атрофию. АКТГ же приводит к гипертрофии надпочечников. При длительном применении кортизона наблюдается отрицательный азотистый баланс и повышение выделения мочевой кислоты; в крови повышается содержание холестерина. Эти нарушения, вызванные АКТГ и кортикостероидами, исчезают в течение нескольких недель после прекращения введения этих гормонов. Атрофия надпочечников у крыс, обусловленная кортизоном, может быть предотвращена одновременным введением тестостерона. Выделенный из надпочечников в кристаллическом виде минералокортикоид альдостерон в 100—120 раз активнее дезоксикортикостерона в смысле сохранения нормального соотношения калия и натрия в моче у адреналэктомированных крыс и в 500 раз активнее кортизона и гидрокортизона по способности поддерживать жизнь адреналэктомированных собак.

Известно, что для сохранения жизни адреналэктомированной собаки достаточно вводить ей ежедневно около 10  $\gamma$  альдостерона, в то время как дезоксикортикостерон-ацетат необходимо вводить в количестве 0,15—0,3 мг.

Подобно тому как образование и выделение половых гормонов регулируются гонадотропными гормонами гипофиза, так и образование и выделение стероидных гормонов коры надпочечников происходят под контролем адренкортикотропного гормона передней доли гипофиза.

Эта зависимость функции надпочечников от деятельности гипофиза иллюстрируется тем фактом, что удаление мозгового придатка вызывает атрофию коркового слоя надпочечников, которая может быть предотвращена введением АКТГ.

По наблюдениям Сайерса (Sayers, 1944) и его сотрудников, усиление деятельности коры надпочечников после введения АКТГ или после какого-либо другого воздействия закономерно сопровождается падением содержания аскорбиновой кислоты и холестерина в надпочечниках. Бакхус (Bacchus, 1953, 1954) в ряде исследований показал, что аскорбиновая кислота обладает способностью удерживать в организме кортизон. Е. И. Кватер еще в 1945—1946 гг. утверждал, что кортикостерон связывает аскорбиновую кислоту и, отнимая у нее 2H, переводит ее в дегидроаскорбиновую<sup>1</sup>. При С-авитаминозе у морских свинок увеличивается содержание дегидроаскорбиновой кислоты [Банерие (Banerjee) и др., 1952]; по-видимому, это можно объяснить тем обстоятельством, что авитаминоз сопровождается нарушением функции надпочечников и уменьшением выделения в кровь кортизоноподобных веществ.

Взаимодействие между адреналином и кортикостероидами осуществляется не через гипофиз, а в месте приложения их действия.

Гипофизэктомия в противоположность адrenaлэктомии не сопровождается нарушением солевого обмена; возможно, это объясняется тем, что нормальная секреция минералокортикостероидов осуществляется без участия АКТГ. Введение кортикостероидов подавляет деятельность как передней доли гипофиза, так и коры надпочечников. Кроме того, подавляется также и функция щитовидной железы. Но атрофия надпочечников, вызываемая инъекциями кортизона, может быть предотвращена введением андрогенов. Пониженную резистентность к инфекции, наблюдающуюся при введении кортизона, можно предупредить или снова повысить с помощью гормона роста передней доли гипофиза. Значительные количества кортикостероидов могут вызвать глюкозурию. Инсулин может привести к уменьшению повышенной концентрации глюкозы в крови, вызванной кортикостероидами, но не к соответствующему уменьшению выделения азота. Введение кортизона уменьшает утилизацию вводимой одновременно с ним глюкозы.

Вместе с описанными стероидами с мочой выделяется также ряд других неактивных продуктов обмена стероидных гормонов, исследования которых может дать косвенные указания на характер деятельности различных желез, продуцирующих как мужские, так и женские гормоны. Общее количество содержащихся в моче стероидов с кетоновой группой в положении 17 носит название 17-кетостероидов. Средними величинами суточного выделения 17-кетостероидов следует считать для здоровых мужчин 12—20 мг и для женщин 5—14 мг. Максимальной величины выделения 17-кетостероидов достигает в возрасте 19—20 лет; в возрасте 10 лет оно не превышает 2 мг за сутки. С 50—60 лет выделение 17-кетостероидов снова уменьшается и к 80—90 годам жизни падает приблизительно до 10% средней экскреции молодых людей. Отдельное изучение 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -17-кетостероидов показало, что это падение касается главным образом  $\alpha$ -фракции, составляющей, как известно, около 90% основной массы 17-кетостероидов. Наряду с количественным уменьшением фракции 17-кетостероидов наблюдается также уменьшение ее андрогенной активности.

Штольте, Беккер и Вербум (Stolte, Bakker, Verboom) приводят следующие данные о выделении 17-кетостероидов в различные периоды жизни девочек, девушек и женщин.

<sup>1</sup> Акушерство и гинекология, 1946, № 6, стр. 4—13.

У новорожденных отмечается низкое количество выделяемых 17-кетостероидов. У девушек ко времени наступления менструации выделение 17-кетостероидов увеличивается. При раннем половом созревании выделение 17-кетостероидов нормально или несколько увеличено. У женщин, страдающих аменореей, нет ясных различий в выделении 17-кетостероидов по сравнению с женщинами, у которых менструации не нарушены. В менопаузе количество выделяемых 17-кетостероидов уменьшается. Исследуя мочу 29 женщин в менопаузе, мы не смогли отметить значительных изменений в содержании 17-кетостероидов.

### **Определение 17-кетостероидов по методу Кэллоу (Kellow) модификация Г. В. Ордынец**

1. Гидролиз 250 мл мочи, взятых из тщательно собранной суточной мочи, в течение 7 минут кипятят с 25 мл концентрированной соляной кислоты.

2. После охлаждения к моче прибавляют 50 мл четыреххлористого углерода и вновь кипятят в течение 10 минут на слабом огне.

3. Мочу сливают; четыреххлористый углерод переносят в делительную воронку. Колбу прополаскивают водой и эту воду также переносят в делительную воронку.

4. Четыреххлористый углерод промывают три раза 10—12 мл 10% щелочи (гидрат окиси натрия), при этом удаляются остатки стероидов.

5. Четыреххлористый углерод три раза отмывают от щелочи водой до нейтральной реакции. В таком виде анализ можно оставить на сутки.

6. Содержимое выпаривают в колбе Вюрца под вакуумом.

7. Сухой остаток растворяют в 5 мл этанола. Растворение желательно производить дробно: по 2 мл два раза и еще один раз в 1 мл.

8. Цветная реакция. Из спиртового экстракта отбирают в 2 пробирки по 1 мл (опыт и контроль).

9. В первую пробирку (опыт) прибавляют 0,2 мл этанола, 0,6 мл 3 НКОН и 0,6 мл метадинитробензола. Во вторую пробирку (контроль) прибавляют 0,8 мл этанола и 0,6 мл 3 НКОН.

10. Пробирки тщательно встряхивают и ставят на 1 час в темное место.

11. Колориметрирование производят на фильтре с длиной волны  $E=530$  мм.

Расчет ведут следующим образом:

Количество 17-кетостероидов  $\frac{E \cdot \text{суточный диурез} \cdot 5}{0,65 \cdot 250}$ , где  $E$  — величина поглощения; 5 — количество растворителя (этанола); 250 — количество мочи, взятой для исследования; 0,65 — коэффициент поглощения андростерона. Норма 10—20 мг в сутки.

### **Определение дегидроизоандростерона (ДИА) по Аллену (Allen)**

1. Из спиртового экстракта (см. п. 7 в определении 17-кетостероидов) берут 0,2 мл раствора и выпаривают.

2. Сухой остаток растворяют в 2 мл реактива Аллена.

3. Раствор ставят в баню при температуре 55° на 12 минут.

4. После охлаждения к раствору прибавляют 3 мл этанола.

5. Тщательно встряхивают и колориметрируют на фильтрах с длиной волны 610, 570 и 530 мм.

В качестве контроля берутся реактив Аллена.



Расчет производят следующим образом:

$$\text{Количество ДНА} = \frac{(K_2 - \frac{K_1 + K_3}{2}) \text{ суточный диурез}}{25},$$

где  $K_2$ ,  $K_1$  и  $K_3$  — показатели на фильтре соответственно 570, 610 и 530. Норма 0—1 мг в сутки.

Приготовление реактивов для определения 17-кетостероидов и дегидроизоандростерона:

3 НКОН (водный раствор): 4,2 г на 25 мл дистиллированной воды; раствор щелочи следует оттитровать.

Метадинитробензол (спиртовой раствор): 400 мг в 36 мл спирта.

Реактив Аллена: 4 части концентрированной серной кислоты + 1 часть этилового спирта.

При гирсутизме выделение 17-кетостероидов увеличивается. На протяжении менструального цикла оно значительно не изменяется. Менгвин-Девис и Вейнер (Maengwyn-Davis, Weiner, 1955) приводят следующие цифры выделения 17-гидроксикетостероидов в течение менструального цикла: 1-я неделя цикла — 3,42 мг в 24 часа, 2-я неделя — 4,09 мг, 3-я неделя — 4,8 мг, 4-я неделя — 3,2 мг.

Хотя колебания в выделении 17-гидроксикортикостероидов в течение менструального цикла невелики, все же нужно отметить, что наибольшее их выделение относится ко 2-й и 3-й неделям цикла, т. е. ко времени наибольшей экскреции как эстрогенов, так и прогестерона.

Значительно уменьшается выделение 17-кетостероидов при токсикозах беременности, болезни Симмондса, аддисоновой болезни.

При наличии опухоли или гиперплазии надпочечника выделение 17-кетостероидов резко увеличивается. Как известно, при нарушении функции надпочечников у женщин отмечаются явления умеренного гирсутизма и резко выраженного вирилизма, заключающегося в обильном росте волос на лице и других частях тела, в низком мужском голосе и др. Эти женщины нередко обращаются к гинекологу вследствие нарушения у них менструальной функции, а в некоторых случаях по поводу аменореи. В таких случаях прежде всего необходимо установить выделение 17-кетостероидов с мочой, чтобы поставить правильный диагноз заболевания и назначить соответствующее лечение. В результате нарушения функции надпочечников выделение кетостероидов в некоторых случаях может превышать норму в 3—4 раза и более. При опухоли надпочечника иногда наблюдается преждевременное половое созревание, сопровождающееся явлениями маскулинизации (оволосение лобка и живота по мужскому типу, увеличение клитора и др.). В случае развития вирилизма (так называемого адреногенитального синдрома) после периода полового созревания наступает аменорея и развивается гирсутизм. Такие больные тоже часто обращаются к гинекологу. И в этих случаях необходимо тщательно обследовать больных, в частности установить выделение 17-кетостероидов с мочой. При этом нужно отметить, что если причиной заболевания является опухоль гипофиза, то выделение 17-кетостероидов может быть не увеличено, если же заболевание вызвано нарушением функции коры надпочечников, выделение 17-кетостероидов в большинстве случаев повышено.

Если женщина выделяет свыше 15 мг 17-кетостероидов в сутки, это является указанием на гиперфункцию коры надпочечника. Увеличение же свыше 40—50 мг говорит о наличии вирилизирующей опухоли надпочечника или яичника.

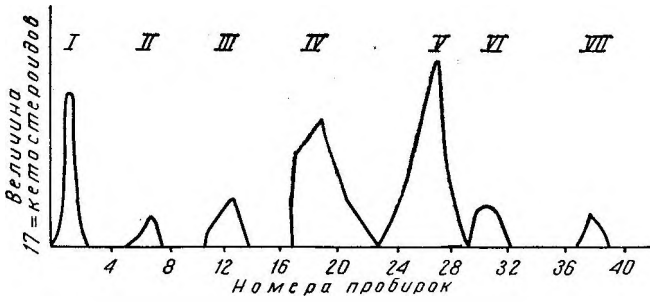


Рис. 8. Хроматограмма 17-кетостероидов<sup>м</sup> мочи [здоровой женщины].

I' — продукты, образующиеся из 17-кетостероидов при гидролизе; II и III — изоандростерон и дегидроизоандростерон; IV — андростерон; V — этиохзанолон (фракции IV и V могут включать небольшое количество 9 производных 11-окси-17-кетостероидов); VI — 11-окси- и 11-кето-17-кетостероиды; VII — неидентифицированные 17-кетостероиды.

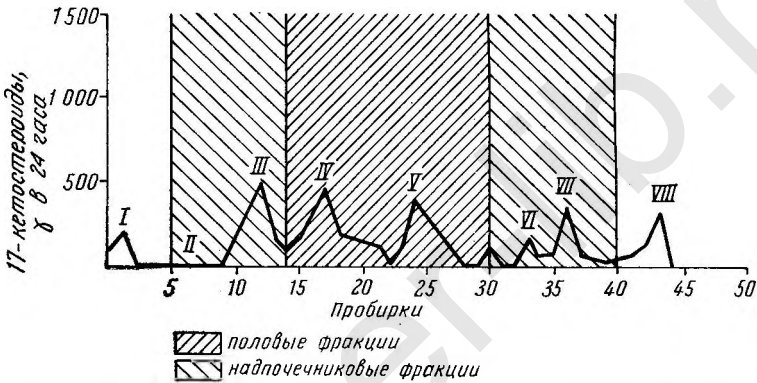


Рис. 9. Хроматограмма нормальных соотношений отдельных фракций 17-кетостероидов (по Вокэру).

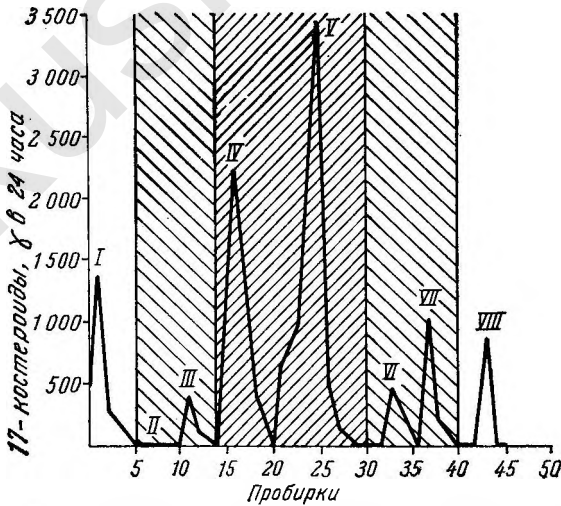


Рис. 10. Хроматограмма больной с маскулинизирующей опухолью яичника (по Дэвису). Обозначения, как на рис. 9.

Таким образом, значительное повышение выделения с мочой 17-кетостероидов в большинстве случаев указывает на расстройство функции надпочечников. Лечение эстрогенными препаратами женщин, больных аменореей и вирилизмом на почве нарушения функции коры надпочечников, оказывается неэффективным. В настоящее время предлагается делить 17-кетостероиды не на две (альфа и бета) фракции, а на ряд фракций для определения характера их состава. Это очень важно потому, что при некоторых эндокринных заболеваниях общее количество 17-кетостероидов не меняется, но зато существенно изменяется соотношение отдельных фракций, иногда весьма типичных для ряда эндокринных заболеваний (рис. 8).

Различают следующие фракции 17-кетостероидов:

- I. Продукты, образующиеся из 17-кетостероидов при гидролизе.
- II. Адреностенеолон,
- III. Дегидроизоандростерон и изоандростерон.
- IV. Андростерон.
- V. Этиохоланолон.
- VI. Гидроксиандростерон.
- VII. Гидроксиэтиохоланолон.
- VIII. Недифференцированные 17-кетостероиды.

II, III, VI и VII фракции 17-кетостероидов, т. е. адреностенеолон, дегидроизоандростерон и изоандростерон, гидроксиандростерон и гидроксиэтиохоланолон продуцируются надпочечником. IV и V фракции, т. е. андростерон и этиохоланолон, продуцируются яичником (рис. 9, 10).

При вирилизме и гирсутизме очень важно выяснить генез этой патологии. Как будет видно из дальнейшего (см. соответствующие разделы этой книги), определение 17-кетостероидов по фракциям может помочь выяснить причину заболевания. Так, увеличение „выхода” гормонов II, III, VI и VII фракций говорит о надпочечниковом генезе, а увеличение „выхода” гормонов IV и V фракций — об овариальном генезе заболевания. В соответствии с полученными данными назначается рациональное лечение (см. разделы „Вирилизм” и „Гирсутизм”).

Особенно много дегидроизоандростерона выделяется при опухолях надпочечников; при раке простаты уменьшается величина бета-фракции и общее количество 17-кетостероидов.

### **Метаболизм гормонов надпочечников**

Дезоксикортикостерон у здоровых мужчин восстанавливается в прегнандиол. Дезоксикортикостерон, как мы уже указывали выше, обладает прогестероновыми свойствами; после подготовки инфантильных крольчих эстрогенами дезоксикортикостерон вызывает секреторную фазу в слизистой оболочке матки. В дальнейшем было показано, что дезоксикортикостерон восстанавливается в прегнандиол также у мужчин и женщин, страдающих аддисоновой болезнью, и у мужчин с недостаточной функцией гонад. Так как прегнандиол выделяется и у женщин после овариэктомии (правда, в небольших количествах — 0,1 мг/л), нужно полагать, что он образуется из дезоксикортикостерона.

Доказано, что основным местом метаболизма стероидных гормонов является печень. У людей, страдающих заболеванием печени, кортизон превращается в 17-кетостероиды в меньшем количестве, чем у здоровых; кроме того, они выделяются в большем количестве в неизменном виде. Известно, что при поражении печени содержание кетостероидов в большинстве случаев находится на низком уровне.

Выделение 17-кетостероидов во время беременности не увеличивается, а при токсикозах беременности снижается; адrenaлэктомия приводит к уменьшению выделения 17-кетостероидов.

У кастрированной женщины выделяется приблизительно такое же количество 17-кетостероидов, как и у не подвергавшихся операции. Из этого следует, что андрогены, выделяемые с мочой, образуются не только в половых железах, но и в надпочечниках. Это тем более вероятно, что при гиперплазии или злокачественной опухоли надпочечников экскреция 17-кетостероидов резко увеличивается. Однако после удаления надпочечников и половых желез самцы и самки продолжают выделять 17-кетостероиды, но приблизительно в 3 раза меньше, чем до операции. Исходя из этого, нужно полагать, что, помимо половых желез и надпочечников, существует и другой источник образования 17-кетостероидов.

---

акusher-lib.ru

## VI. ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Щитовидная железа продуцирует гормоны — тироксин и трийодтирозин, обладающие высокой биологической активностью. Исходными веществами построения тироксина являются аминокислота, тирозин и йод. В результате присоединения двух молекул йода к тирозину последний переходит в дийодтирозин. При соединении двух молекул дийодтирозина и потери одной боковой цепи образуется тироксин. Доказано, что до образования дийодтирозина существует еще промежуточная стадия в виде монойодтирозина. Синтез тироксина происходит внутри молекулы тиреоглобулина, образуемого паренхиматозными клетками щитовидной железы и входящего в состав коллоида фолликула. Тироксин может образоваться как внутри паренхиматозных клеток, так и в просвете фолликулов щитовидной железы.

Как уже указывалось, между щитовидной железой и тиреотропным гормоном существуют такие же взаимоотношения, как между эстрогенами и гонадотропными гормонами. Функция щитовидной железы регулируется тиреотропным гормоном передней доли гипофиза; в свою очередь тиреотропная функция гипофиза зависит от концентрации тироксина в крови. При введении тироксина понижается выделение тиреотропного гормона передней доли гипофиза. После удаления щитовидной железы экскреция тиреотропного гормона усиливается. Влияние тироксина на гипофиз осуществляется рефлекторно при участии центральной нервной системы.

Гормон щитовидной железы оказывает влияние на различные виды обмена вещества. Тироксин повышает окислительные процессы и увеличивает потребление кислорода. При введении тироксина усиливается распад белков; количество жирных кислот и холестерина в крови уменьшается. Содержание гликогена падает, причем более резко в печени, чем в мышцах. Нарушается водный баланс: выделение воды из организма значительно увеличивается.

После удаления щитовидной железы обмен веществ резко снижается: понижается потребление кислорода, уменьшается выделение азота с мочой, повышается количество холестерина в крови, в тканях задерживается жидкость (понижение диуреза).

При повышении функции щитовидной железы увеличивается секреция тироксина. В крови повышается содержание йода, особенно связанного с белком. Увеличивается поглощение йода щитовидной железой. При понижении функции щитовидной железы наблюдается обратная картина.

„Ряд проявлений со стороны внутренних органов при назначении тироксина и удалении щитовидной железы связан с изменением функции

подкорковых центров. К таким нарушениям следует отнести тахикардию, увеличение систолического и минутного объемов, увеличение скорости кровотока, учащение дыхания, повышение секреторной и моторной функций желудка и кишечника. Удаление щитовидной железы вызывает противоположные изменения в деятельности этих систем.

Подобные нарушения и ряд других, связанных с введением тироксина и выключением функции щитовидной железы, являются результатом первичного воздействия избытка и недостатка тироксина на центральную систему (кору и подкорковые центры) с последующим изменением функции соответствующих периферических органов.

Несомненно, что при нарушении обмена веществ в результате тиреотоксикоза или гипотиреоза в дальнейшем включается также сложное интерорецептивное рефлекторное и прямое воздействие на центральную нервную систему, что в свою очередь оказывает влияние на деятельность различных тканей и органов.

Приходится считать также с возможным периферическим воздействием тироксина. На это имеются указания в опытах с влиянием тиреоглобулина на обмен тканевых культур. Но даже при наличии периферического влияния основное действие тироксина проявляется через высшие отделы центральной нервной системы<sup>1</sup>.

Методом, характеризующим функциональное состояние щитовидной железы, является определение основного обмена. Повышенная функция щитовидной железы сопровождается усилением основного обмена, пониженная функция, наоборот, — его понижением.

Как известно, в функции щитовидной железы огромную роль играет содержащийся в ней йод. Из всех эндокринных желез щитовидная железа отличается наибольшим содержанием йода (по количеству содержащегося йода вслед за щитовидной железой следует упомянуть надпочечники и яичники). Исследование содержания йода и различных его соединений в крови людей здоровых и с нарушенной функцией щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз) показало, что гормон щитовидной железы является йодированным альбумином. Основным носителем гормональной активности является тироксин-аминокислота, содержащая 65,3% йода. Щитовидная железа человека ежедневно продуцирует 0,3 мг тироксина. Суточное количество йода, необходимое для нормальной функции щитовидной железы, составляет приблизительно 0,15—0,2 мг.

Достоверным критерием определения функционального состояния щитовидной железы является исследование содержания йода в крови, особенно йода, связанного с белком. У здоровых людей содержание общего йода в крови составляет от 8,9 до 13,8  $\gamma$ %, а связанного с белками, куда входит и йодтироксин, — от 3,5 до 8  $\gamma$ %.

При повышенной функции щитовидной железы содержание в крови связанного с белком йода увеличивается, при пониженной функции — уменьшается.

В настоящее время для определения функционального состояния щитовидной железы применяется радиоактивный йод ( $J^{131}$ ). Ускоренное и увеличенное поглощение щитовидной железой радиоактивного йода характеризует повышенную деятельность железы. При пониженной функции щитовидной железы поглощение ею радиоактивного йода замедлено и уменьшено, выделение же его усилено. У здорового человека с мочой в сутки выделяется 20—60% принятого радиоактивного йода. Больные гипертиреозом поглощают через 48 часов более 55%, а больные гипотиреозом — менее 14% принятого радиоактивного йода.

<sup>1</sup> В. Г. Баранов.

В последнее время используют значительно меньшие количества радиоактивного йода для диагностических целей. Если ранее применяли 100—200 мк, то в последнее время применяют 5—10 и даже 1 мк (по Н. А. Табеловой и Н. М. Дразнину, последняя доза достаточна для определения функции щитовидной железы). Необходимо отметить, что прямое измерение содержания радиоактивного йода в самой щитовидной железе является более чувствительным методом, чем определение выделения йода с мочой.

Между функцией щитовидной железы и половых желез существует определенное взаимоотношение: малые дозы эстрогенов стимулируют, а большие — угнетают функцию щитовидной железы. Примером этого могут служить следующие экспериментальные данные, которые мы считаем необходимым здесь привести.

Для изучения влияния хорионического гонадотропина, прогестерона и эстрогенов на функцию щитовидной железы Н. С. Бакшеев и Ю. И. Бецанич провели ряд опытов на крольчихах с применением радиоактивного йода ( $J^{131}$ ). Гормоны вводились в течение 3 суток: прогестерон — по 5 мг, синэстрол — по 10 000 м. е. моча женщин в первой половине беременности — по 10 мл. Все гормоны, примененные этими авторами, как оказалось, стимулируют функцию щитовидной железы и увеличивают поглощение ею радиоактивного йода по сравнению с контрольными животными.

Наибольшее содержание йода в железе отмечалось у животных под влиянием прогестерона и хорионического гонадотропина (мочи беременных женщин). Если взять за единицу сравнения накопление йода в железе через 1 час от начала введения, то уже через 3 часа у животных, 1) получавших прогестерон, отмечается увеличение числа импульсов в 2,4 раза, 2) у животных, получавших гонадотропные гормоны (мочу беременных), — в 3,7 раза, 3) получавших фолликулин — только в 1,8 раза.

В дальнейшем наблюдается такая же закономерность в накоплении йода во всех группах опытных животных. Через 24 часа в первой группе животных обнаружено увеличение числа импульсов в 5,9 раза, во второй группе — в 6,1 раза и в третьей группе — лишь в 2,7 раза.

Гормоны яичника (прогестерон, фолликулин) и гонадотропные гормоны мочи беременных женщин, по мнению Н. С. Бакшеева и Ю. И. Бецанича, стимулируют кумуляцию йода щитовидной железой, что указывает на повышение функциональной активности этого органа.

Принимая во внимание, что многие авторы, изучавшие влияние синэстрола на щитовидную железу, не учитывали фазы полового цикла, во время которой ставился опыт, С. А. Апетов провел 10 опытов на самках морских свинок в фазе покоя. После предварительного определения функции щитовидной железы у морской свинки в течение 5—6 дней автор вводил ежедневно под кожу по 0,5 мл 1% масляного раствора синэстрола (что равняется 50 000 единиц), а затем повторно (не ранее 30 дней с момента первого введения) в течение 6 дней определял процент поглощения радиоактивного йода, причем введение синэстрола продолжалось еще в течение 6 дней, пока проводился опыт. Всего за 11—12 дней морской свинке вводилось 5,5—6 мг синэстрола (что равняется 550 000—600 000 единиц).

На основании полученных данных автор пришел к заключению, что под влиянием синэстрола у самок морских свинок в фазе покоя поглощение йода щитовидной железой снижается в среднем с 11,3 до 6,1%.

Встречающиеся в литературе разноречивые данные о влиянии половых гормонов на щитовидную железу объясняются неодинаковыми условиями постановки эксперимента, разной дозировкой вводимых гормонов, отсутствием учета физиологической динамики экскреции собственных гормонов

подопытного животного и физиологической изменчивостью (фазностью) рецептивных свойств органов.

Таким образом, функция щитовидной железы тесно связана с функцией половых желез, что неоднократно отмечали авторы и раньше на основании своих чисто клинических наблюдений. Например, при нарушениях функции щитовидной железы имеют место изменения в половой системе женщины: нередко наступает аменорея, дисменорея, а иногда и маточные кровотечения; либидо резко снижается.

Б. М. Завадовский еще в 1922 г. указал, что тироксин влияет на линьку у птиц. Вновь отрастающие перья у петуха, которого кормили тканью щитовидной железы, уже не имеют характерных признаков самца, они лишены пигмента. По мнению этого автора, означенная реакция является следствием воздействия гормона щитовидной железы на половые железы.

В течение менструального цикла отмечаются и некоторые изменения (усиление) функции щитовидной железы. Беременность нередко сопровождается повышением функции щитовидной железы, хотя это еще не вполне доказано. Имеются указания на то, что гормон щитовидной железы подавляет функцию половых желез.

При базедовой болезни можно часто наблюдать очень слабо выраженные фолликулы в яичнике и усиление процесса их атрезии. Этим объясняется и гипоплазия матки у больных базедовой болезнью. У них наблюдается аменорея, зачатие наступает редко.

Во время беременности, особенно во второй ее половине, медленно повышается основной обмен. К концу беременности основной обмен увеличивается на 10—15%. Через 8—10 дней после родов обмен нормализуется и устанавливаются те цифры, которые имели место у данной женщины до беременности.

Среди факторов, увеличивающих потребность организма в гормоне щитовидной железы, необходимо отметить половое созревание, беременность, климактерий, некоторые инфекции, холод и др.



## **VII. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ГОРМОНАМИ И НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ**

Роль нервной системы в регуляции функции желез внутренней секреции впервые установил и детально описал в монографии „О секреторных нервах надпочечника” профессор Казанского университета М. Чебоксаров (1910).

Значение половых гормонов для высшей нервной деятельности показали И. П. Павлов и М. К. Петрова в своих классических опытах по влиянию кастрации на функцию коры головного мозга. Под воздействием гормонов яичника резко меняются рефлексы с рецепторов матки, особенно с ее слизистой оболочки (артериальное кровяное давление и дыхание животных; Е. Ф. Крыжановская). Для нормального течения менструального цикла большое значение имеет реактивность центральной нервной системы в отношении раздражений, идущих в течение этого цикла со стороны интерорецепторов матки.

Работы последних лет дали новые и весьма интересные результаты, касающиеся взаимоотношений между гипофизом и межучточным мозгом.

Баргман (Bargmann, 1953) в своих работах, применяя специальную методику, мог проследить нервные связи и пути, связывающие заднюю долю гипофиза с гипоталамусом. Образовавшийся в клетках гипоталамуса секрет окрашивается специальными красками на протяжении всего пути, вследствие чего хорошо видно, как эти нервные волокна заканчиваются в задней доле гипофиза.

Продуцируемый межучточным мозгом секрет переходит в заднюю долю гипофиза.

Экспериментальные работы показывают, что секрет из нервных клеток гипоталамуса транспортируется в заднюю долю гипофиза по нервным путям. Исследования на живых объектах подтверждают это положение.

Физиологическое значение образующегося в гипоталамусе секрета, переходящего в заднюю долю гипофиза, может быть доказано и фармакологическим методом путем применения экстрактов из изолированных центров гипоталамуса. Выяснилось, что этот секрет обладает свойствами гормонов задней доли гипофиза, т. е. оказывает антидиуретическое, окситоцическое и вазопрессорное воздействие. Путем водной нагрузки можно изменить содержание секрета в гипоталамусе и в задней доле гипофиза. Например, жажда ведет к уменьшению секрета как в нервных клетках соответствующих ядерных областей гипоталамуса, так и в задней доле гипофиза. Такое же действие может быть вызвано введением повышенного количества поваренной соли.

По мнению Баргмана, нейрогипофиз не является, как думали до сих пор, местом продукции гормонов, а скорее местом накопления и отдачи

образовавшихся в гипоталамусе гормонов. Таким образом, можно говорить о гипоталамических гормонах — окситоцине и вазопрессине.

В какой мере передняя доля гипофиза является также местом накопления важнейших тропных гормонов и какова связь последних с гипоталамусом, еще не выяснено.

Гаррис (Harris, 1952—1953) показал наличие связи гипоталамуса с гипофизом. Эта связь осуществляется двумя путями: через *tractus hypothalamo-hypophyseus* и посредством особой портальной сосудистой системы.

1. Взаимоотношения между гипоталамусом, *tractus hypothalamo-hypophyseus* и задней долей гипофиза. Получены исчерпывающие доказательства, что эта система имеет отношение к сокращению матки и выделению молока (опорожнению молочной железы) при кормлении ребенка. Секретция молока находится в явной зависимости от пролактинной функции аденогипофиза, а выделение молока — от функции задней доли гипофиза, что было доказано только в последние годы. Раздражение *tractus supraoptico-hypophyseus* усиливает отделение молока, в то время как при повреждении (нарушении) этого тракта количество высасываемого ребенком молока уменьшается. Возможно, что сосание вызывает нервный рефлекс, воздействующий на выделение окситоического гормона из нейрогипофиза. Этот гормон в свою очередь вызывает сокращение мышечных волоконцев вокруг эпителиальных клеток альвеол молочной железы и тем самым усиливает выделение молока. Еще в 1931—1932 гг. мы, проводя наблюдения над секретцией молока после родов, могли убедиться, что при анатомически хорошо выраженной молочной железе, но слабом выделении молока весьма эффективным является введение препарата задней доли гипофиза. После инъекции питуитрина во многих случаях можно было наблюдать увеличение количества выделяемого молока, что мы и объясняли сокращениями мышечных волокон, заложенных между эпителиальными клетками железы.

2. Взаимоотношения между гипоталамусом, гипофизарными портальными кровеносными сосудами и передней долей гипофиза. Эта система связана с секретцией лактогенного гормона и контролем функции яичников через гонадотропные гормоны. Регулирование функции передней доли гипофиза гипоталамусом по путям портальных сосудов выяснено было посредством следующих экспериментов:

а) электрическое раздражение *tuber cinereum* гипоталамуса вызывает выделение гонадотропных гормонов, в то время как раздражение ножки гипофиза или непосредственное раздражение аденогипофиза (передней доли гипофиза) не ведет к выделению гормона;

б) после перерезки ножки гипофиза нормальные генеративные процессы восстанавливаются только у тех животных, у которых регенерируют портальные сосуды гипофиза;

в) трансплантация ткани передней доли гипофиза гипофизэктомированному животному на большем расстоянии от места перерезки при наличии хорошо васкуляризирующей способности трансплантата приводит к приживлению пересаженного гипофиза, однако его гонадотропная секретия при этом прекращается. Если же ткань передней доли гипофиза пересадить в субарахноидальное пространство под *eminentia mediana* (срединное возвышение серого бугра) или привить гипофиз с отрезком ножки опять к месту перерезки, то тогда трансплантат может выделять нормальные гонадотропные и лактогенный гормоны. В этих случаях можно наблюдать, что портальные сосуды гипофиза срастаются — трансплантат васкуляризируется.

Из наиболее обстоятельных работ по вопросу о взаимоотношениях между половыми гормонами и гипофизом приведем некоторые данные, полученные И. А. Эскиным. Фолликулин тормозит фолликулостимулирующую способность передней доли гипофиза и усиливает выделение лютеинизирующего гормона. У неполовозрелых крыс фолликулин приводит к развитию желтых тел, а у половозрелых он активизирует функцию циклических желтых тел, возникающих при естественной овуляции, и вызывает ложную беременность. Гормон желтого тела — прогестерон — в больших количествах тормозит выделение лютеинизирующего гормона из передней доли гипофиза. Малые концентрации прогестерона стимулируют выделение лютеинизирующего гормона.

А. П. Преображенский и М. Л. Крымская (1948) на основании своих клинических наблюдений показали, что у женщин прогестерон оказывает не только заместительное действие, но также стимулирует овуляцию и развитие желтого тела. Этот факт они объясняют, исходя из установленного И. А. Эскиным стимулирующего влияния малых количеств гормона желтого тела на лютеинизирующую функцию гипофиза.

Следует также отметить влияние вегетативной нервной системы на гонадотропную функцию гипофиза. Так, по данным И. А. Эскина (1939—1951), парасимпатическая нервная система стимулирует, а симпатическая — тормозит выделение гонадотропных гормонов.

Устранение импульсов симпатической нервной системы путем двусторонней перерезки шейного симпатического нерва, экстирпации верхних шейных ганглиев или инъекции эрготоксина приводит к усилению выделения гонадотропных гормонов гипофиза. Возбуждение симпатической нервной системы путем раздражения шейного симпатического нерва индукционным током или инъекции адреналина тормозит выделение гонадотропных гормонов.

Выключение импульса парасимпатической нервной системы (инъекции атропина) также тормозит выделение гонадотропных гормонов. Возбуждение парасимпатической нервной системы (инъекции пилокарпина и ацетилхолина) усиливает поступление гормонов в кровь.

Адреналин и атропин при одновременном их введении с фолликулин-бензоатом тормозят проявление у большинства крыс лютеинизирующего эффекта фолликулина. Адреналин тормозит проявление овуляторной реакции у большинства кроликов, получивших 0,5 крысиной единицы гормона желтого тела до спаривания. Эрготоксин и ацетилхолин не изменяют нормального течения реакции лютеинизации у крыс под влиянием фолликулин-бензоата. Так как фолликулин и прогестерон действуют на яичник через переднюю долю гипофиза, то следует признать, что тормозящее влияние адреналина и атропина на проявление этого действия осуществляется через гипофиз.

По данным П. Волоскова и И. Гагариной, пилокарпин вызывает у крольчих овуляцию. Инъекции пилокарпина и ацетилхолина, т. е. ваготропных веществ, усиливают поступление в кровь лютеинизирующего гонадотропного гормона.

Е. А. Какушкина и Т. Т. Татарко, исследовавшие содержание ацетилхолина в больших полушариях крыс, пришли к выводу, что под влиянием фолликулина активность холинэстеразы снижается и тем самым усиливается действие ацетилхолиноподобных веществ, хотя содержание их не меняется.

Н. Л. Гармашева отметила зависимость эффекта фолликулина от состояния нервной системы у животных. В опытах на белых крысах она наблюдала торможение действия фолликулина наркотическим сном. Нарушение симпатической иннервации у крольчих способствует трофи-

ческому действию фолликулина, а введение парасимпатических раздражителей усиливает это действие.

Н. Л. Гармашева с сотрудниками пришла к заключению, что нарушение симпатической иннервации матки вызывает ее гиперемия, длящуюся сутки или немного более, и изменение ее реакции, в частности на адреналин и фолликулин, особенно заметное в первые 1—1½ месяца после операции. Нарушение симпатической иннервации не только препятствует атрофии матки после кастрации, но и усиливает трофическое влияние фолликулина. Введенный подкожно через 1—3 недели после односторонней симпатэктомии адреналин оказывает на правый и левый рог матки кролика разное действие: вес матки на стороне денервации увеличивается больше, чем на противоположной стороне.

Гистологические исследования, проведенные Н. Л. Гармашевой, показывают, что в роге на стороне денервации более выражены гиперплазия и отек. Как полагает автор, импульсы, проходящие по симпатическим нервам, ослабляют непосредственное трофическое влияние фолликулина на ткани, а также его влияние на сосуды. Усиливать же действие фолликулина, по-видимому, могут импульсы, проводимые к матке парасимпатическими нервами. В пользу этого предположения говорят наблюдения Н. Л. Гармашевой, показавшие, что фармакологическое раздражение парасимпатической нервной системы усиливает влияние фолликулина на матку, если судить по изменению ее веса.

Карбохолин в зависимости от способа введения в организм может оказывать различное действие на половой цикл. Попадая в кровь, карбохолин усиливает действие фолликулина и у женщин может удлинить менструацию, воздействуя же на стенки влагалища, может способствовать прекращению течки у животных. Результаты этих опытов позволяют предположить возможность рефлекторных воздействий на течение половых циклов при раздражении стенки влагалища парасимпатическими веществами.

Вопросу о взаимоотношении между центральной нервной системой и половыми гормонами посвящены многочисленные исследования, особенно советских авторов.

Е. Павлов (1938) отметил, что болевое раздражение приводит к преждевременному наступлению эструса и овуляции у крыс. Не только болевое раздражение, но, по-видимому, и резко выраженные эмоции и нервно-психические переживания нарушают гонадотропную функцию гипофиза, в одних случаях резко повышая, а в других — понижая выделение гонадотропного гормона. Этим можно объяснить возникновение маточных кровотечений вне менструального цикла после сильного испуга, тяжелых нервно-психических переживаний, а иногда, наоборот, наступление аменореи. С. А. Астахов описал ряд случаев аменореи, вызванной поражением центров межоточного мозга.

Изменение условных рефлексов (экстеро-интерорецептивных) у собак при введении в организм фолликулина изучал И. М. Фельдербум. Он пришел к заключению, что насыщение организма животных фолликулином вызывает изменение высшей нервной деятельности, которое выражается в ослаблении основных нервных процессов, сопровождаемом фазовыми явлениями. Восстановление условнорефлекторной деятельности после прекращения введения фолликулина протекает постепенно, волнообразно и в течение длительного времени — от 3 недель до 2 месяцев. Насыщение организма собак фолликулином вызывает угнетение безусловных пищевых рефлексов. Во время естественной течки наблюдаются изменения высшей нервной деятельности, аналогичные тем, которые наступают при искусственном введении в организм фолликулина.

Влияние гормонов яичника и хронического механического раздражения матки на безусловное рефлекторное слюноотечение у собак провел П. А. Загваздин. Им установлено, что препараты гормонов яичника изменяют безусловнорефлекторное слюноотделение у собак, причем у небеременных собак эстрогенный гормон несколько уменьшает высоту безусловного рефлекса на пищевой раздражитель. Гормон желтого тела значительно повышает этот рефлекс и удлиняет продолжительность слюноотделения.

При нарушении менструального цикла у женщин наблюдаются нарушения в центральной нервной системе. Мы не будем здесь разбирать вопрос о том, что является первичным: нарушение в эндокринной функции яичника или в центральной нервной системе. Вернее, нарушение функции одной системы влечет за собой изменения в другой независимо от места первичного поражения.

Изучая особенности электроэнцефалограмм при некоторых расстройствах менструально-овариального цикла, Н. С. Уточникова пришла к следующему заключению. У большинства больных с расстройствами овариально-менструального цикла в форме аменореи, гипоолигоменореи и раннего климакса на электроэнцефалограммах обнаруживались изменения — нарушение альфа-ритма в покое, появление частых и увеличенных бета-колебаний, изменение реакций на внешние раздражения. Изменения, установленные на электроэнцефалограммах больных с нарушениями менструального цикла, свидетельствовали о неуровновешенности возбудительного и тормозного процессов коры головного мозга. После лечения, заключающегося в пересадке яичниковой ткани, на электроэнцефалограммах отмечалось появление хорошо выраженных альфа-волн и нормальной реакции на внешние раздражения. В тех случаях, когда электроэнцефалограммы были нормальными, после пересадки яичниковой ткани наблюдалось улучшение общего состояния и появление менструаций.

При нарушении менструального цикла (аменорея, метропатия) М. Д. Моисеенко у большинства обследованных ею женщин (у 34 из 40) отметила нарушение корковой замыкательной деятельности. Почти у половины этих больных установлена инертность тормозного процесса, выражавшаяся в затрудненном восстановлении угашенных связей, что чаще встречалось у женщин, страдающих кровотечениями. У некоторых женщин корковая динамика характеризуется слабостью корковых клеток, что выражается сильной отрицательной индукцией, в результате чего удерживается только одна условная связь. У большинства больных до лечения установлены фазовые состояния при применении как звуков различной силы, так и их словесных обозначений, т. е. при воздействии раздражителей второй сигнальной системы, что свидетельствует о наличии в коре головного мозга этих больных промежуточных состояний между бодрствованием и сном при взаимодействии корковых сигнальных систем. Под влиянием лечения прогестероном фазовые состояния усиливались: по-видимому, этот гормон способствует усилению охранительного торможения в корковых клетках. Установленная патофизиологическая характеристика корковой динамики у женщин с расстройством менструального цикла дает возможность иногда применять комбинированную патогенетически обусловленную терапию (гормонотерапия в сочетании с терапией сном).

В метаболизме гормонов, вырабатываемых яичником и гипофизом, большую роль играют рефлексы с рецепторов матки.

Как известно, в слизистой оболочке, сосудах и мышце матки заложены специальные нервные приборы, при раздражении которых наблюдаются разнообразные изменения. Многочисленными опытами, главным образом

советских ученых, установлено, что в эндометрии имеется термо- механо- и хеморецепторы, а в сосудах слизистой оболочки матки — хеморецепторы. По данным К. Х. Кекечева и Ф. А. Сыроватко, при механическом раздражении матки и термическом раздражении ее слизистой оболочки наблюдается изменение в сетчатке глаза. Низведение матки пулевыми щипцами

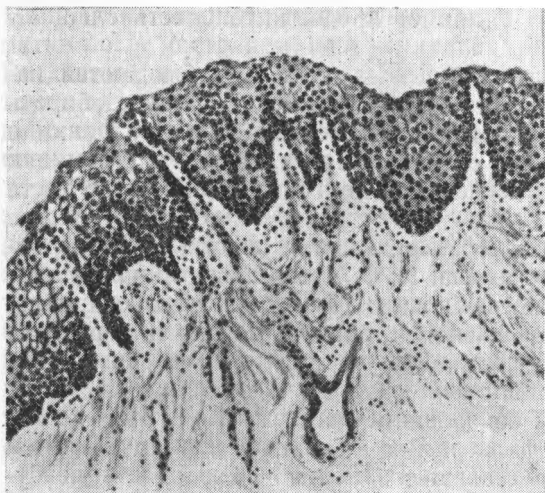


Рис. 11. Микрофотография. Нормальная слизистая оболочка влагалища.



Рис. 12. Микрофотография. Рецепторное поле стенки влагалища кошки (по М. Р. Хумашьян).

вызывало уменьшение чувствительности ахроматического зрения, причем кривая возвращалась к норме не сразу, а через 10—20 минут после того, как прекращалось низведение. Прокалывание шейки матки щипцами Мюзо вызывало резкий сдвиг чувствительности палочкового аппарата глаза в сторону ее понижения. При растяжении полости матки наблюдались аналогичные изменения (рис. 11, 12, 13).

Наличие в матке барорецепторов, таким образом, было установлено в 1939 г., а в 1947 г. Э. М. Айрапетьянц и Е. Ф. Крыжановская обнаружили присутствие в матке хеморецепторов. Е. Ф. Крыжановская провела работу по выявлению хеморецепции сосудов и слизистой оболочки матки кошки и влияния на нее гормонов яичника. При этом она установила, что в результате действия ацетилхолина на рецепторы сосудов матки даже через 8 месяцев после кастрации отмечаются депрессорные изменения кровяного давления, а иногда изменение дыхания. Под влиянием гормонов яичника у кастрированных кошек может меняться характер этих рефлексов и наблюдается прессорная реакция. При действии ацетилхолина на

рецепторы слизистой оболочки матки кастрированной кошки рефлекторные изменения кровяного давления и дыхания отсутствуют. После введения кастрированным кошкам фолликулина, прогестерона, а также фолликулина и прогестерона в комбинации повышается кровяное давление в ответ на раздражение ацетилхолином слизистой оболочки матки. Адреналин и хлористый калий, не вызывавшие у кастрированных кошек рефлексов ни с сосудов, ни со слизистой оболочки матки, после введения препаратов гормона яичника вызывают прессорную реакцию при действии их на рецепторы слизистой оболочки матки. В слизистой оболочке матки

имеются хеморецепторы, рефлексы с которых проявляются независимо от рефлексов с сосудов матки. Гормоны яичника изменяют не только трофику и моторику матки, но также характер нервных влияний со слизистой оболочки и с сосудов матки на центральную нервную систему (рис. 14, 15).

Н. В. Оноприенко изучала действие эстрогенов на состояние рецепторов влагалища инфантильных кошек. Нейрогистологическое исследование, проведенное по методу Бильшовского-Гросс, показало, что под влиянием эстрогенов повышается реактивность нейронов, нервных волокон и рецепторов влагалища и тела матки; отчасти это проявляется их аргирофилией и варикозными изменениями, главным образом мякотных волокон. Реактивные изменения нервных волокон и рецепторов у кошек в эксперименте во многом аналогичны реакции нервных элементов влагалища и матки в конце беременности. Ярче всего эти реактивные изменения проявляются в нервном аппарате влагалища, в меньшей степени в теле матки и очень слабо выражены в ее рогах. Причина обнаруженного

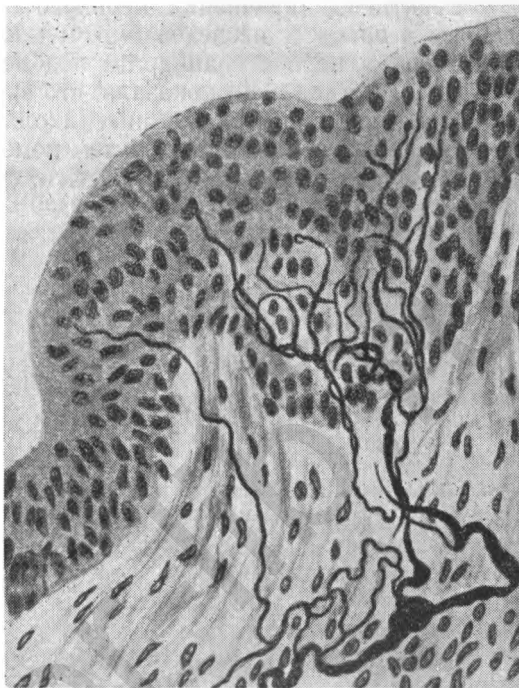


Рис. 13. Микрофотография. Свободное чувствительное нервное окончание в эпителии стенки влагалища кошки (по М. Р. Хумашьян).

Н. В. Оноприенко явления, по-видимому, кроется в особенностях иннер-

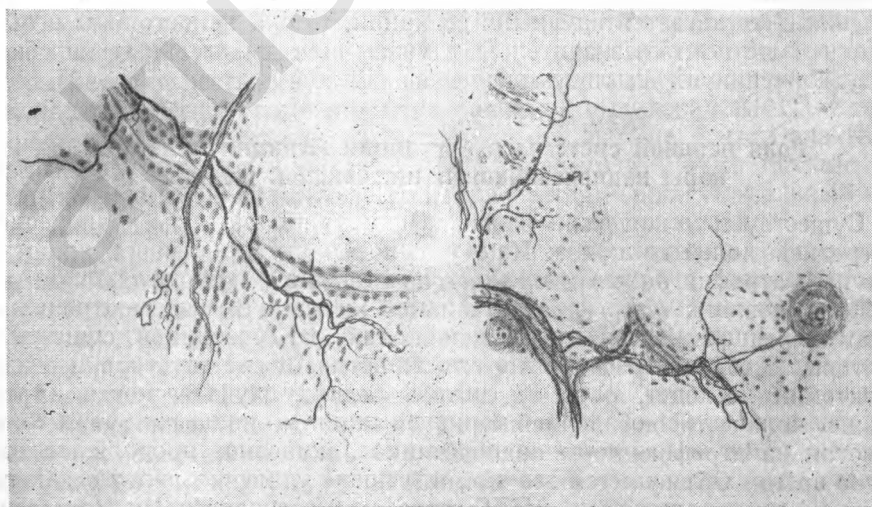


Рис. 14. Микрофотография. Нервные волокна и рецепторы около расширенных кровеносных сосудов в теле матки кошки (по Н. Оноприенко).



вазии этих отделов полового тракта. Влагалище снабжается в большом количестве мякотными нервными волокнами, которые в первую очередь подвергаются реактивным изменениям.

Реактивные изменения нервного аппарата половых органов, выявленные в процессе исследования, нужно расценивать как результат сенсibilизации нервного аппарата под воздействием эстрогенов.

В. М. Лотис (1949) показала, что введение в сосуды матки при ее перфузии даже небольших доз ацетилхолина (3—5  $\gamma$ ), а также местное раздражение рецепторов матки путем помещения на ее поверхность маленького кусочка фильтровальной бумаги, смоченной раствором ацетилхолина

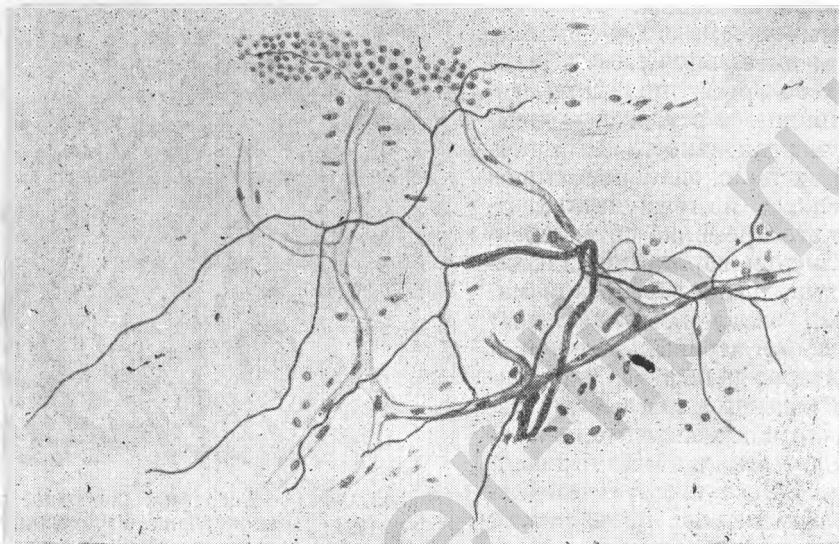


Рис. 15. Микрофотография. Поливалентный рецептор в слизистой влагалища кошки после введения эстрогенов (по Н. Оноприенко).

в разведении  $10^{-3}$  —  $10^{-4}$ , вызывают рефлекторное падение кровяного давления. Что касается изменений дыхания, то они непостоянны и выражаются чаще всего незначительным учащением дыхательных колебаний при увеличении их амплитуды.

### **Роль нервной системы в регуляции функции гипофиза, коры надпочечников и щитовидной железы**

Существует тесная взаимосвязь между функцией коры надпочечника и передней долей гипофиза. Как у гипофизэктомированных животных наступает атрофия половых желез, точно так же у животных, лишенных гипофиза, возникает атрофия щитовидной железы. Во взаимоотношениях между передней долей гипофиза и корой надпочечников существуют некоторые особенности. Известно, что животное после двусторонней адреналэктомии погибает, если не считать редких случаев, когда имеется большое количество добавочной корковой ткани, — после гипофизэктомии, несмотря на атрофию коры надпочечников, животное продолжает жить долгое время. Объясняется это тем, что после удаления гипофиза, когда, естественно, не выделяется АКТГ, атрофия наступает не во всех зонах коры надпочечников: атрофируются главным образом пучковая и сетчатая зоны, в то время как клубочковая зона остается без изменений. Это под-



тверждается и тем обстоятельством, что после гипофизэктомии обмен натрия и калия остается нормальным. Однако, несмотря на то, что клубочковая зона остается неизменной, у гипофизэктомированных крыс под влиянием АКТГ уменьшается содержание липидов в этой зоне. По-видимому, образование минералокортикоидов, происходящее главным образом в клубочковой зоне, осуществляется вне контроля гипофиза и АКТГ, вследствие чего гипофизэктомия не приводит к нарушению минерального обмена и тем самым к гибели животных.

Процесс выделения АКТГ в ответ на различные внешние раздражители протекает при участии нервной системы. Выделение АКТГ при раздражении электрическим током задней конечности крысы может быть предотвращено перерезкой седалищного и бедренного нервов (И. А. Эскин, 1953; Н. В. Михайлова, 1955). Не происходит выделения АКТГ в ответ на различные воздействия после разрушения заднего гипоталамуса или срединного возвышения серого бугра. То же отмечается после перерезки ножки гипофиза.

В настоящее время установлен факт условнорефлекторного воспроизведения выделения АКТГ [Вейч (Weisz) и др., 1953; Н. В. Михайлова, 1959]. Н. В. Михайлова в лаборатории, руководимой И. А. Эскиным, показала, что после 80 сочетаний безусловного раздражителя (удар электрического тока напряжением в 100 в) с индифферентными условными раздражителями (вспышка света, звук зуммера) в ответ на воздействие одних условных раздражителей происходит выделение АКТГ из гипофиза.

Значительную роль в механизме выделения АКТГ играет гипоталамическая область. Разрушение переднего гипоталамуса не отражается на механизме выделения АКТГ или слабо влияет на него. Повреждение же заднего гипоталамуса и срединного возвышения серого бугра полностью приостанавливает выделение АКТГ в ответ на напряжение. Как установил Портер (Porter, 1953—1954), во время напряжения наблюдается повышение электрической активности как в гипоталамусе, так и в коре в области *gyri cinguli* и *gyri hippocampi*. В лобной доле коры, в частности в ее орбитальной поверхности, найдена область, раздражение которой вызывает эзоинопению.

Слушер и Сидней (Slusher, Sidney, 1954) обнаружили в экстракте заднего гипоталамуса вещество (липид или липопротеин), стимулирующее выделение АКТГ.

Как полагают де Груут и Гаррис, Колфир, Юм и Виттенштейн, импульсы, идущие с периферии в гипоталамус, содействуют выделению нейрогуморального вещества, поступающего через портальную систему в переднюю долю гипофиза, что и является причиной выделения АКТГ. Однако природа нейрогуморального вещества до сих пор не ясна. Означенные авторы полагают, что выделение АКТГ происходит двумя путями: для быстрых реакций во время стресса используется нейрогуморальный путь через гипоталамус, а для более медленных — гуморальный.

Н. В. Михайлова в 1955 г. произвела сравнительное исследование содержания АКТГ в гипофизе новорожденных и взрослых крыс (по снижению аскорбиновой кислоты в надпочечниках гипофизэктомированных животных). При этом ею было установлено, что в гипофизе 4—7-дневных крыс содержится не меньше АКТГ, чем у взрослого. Несмотря на это обстоятельство, гипофиз новорожденных крыс не отвечает выделением АКТГ на те воздействия, на которые реагирует гипофиз взрослых. Отсутствие такой реакции, вероятно, объясняется тем, что АКТГ из гипофиза новорожденных крыс не выделяется вследствие незрелости нервных образований, участвующих в регуляции секреции этого гормона (И. А. Эскин).

Нужно полагать, что по аналогии происходит выделение гонадотропного гормона до периода полового созревания у детей. Кроме того, как уже указывалось нами, рецепторные приборы эндометрия в этом возрасте еще недостаточно созрели для восприятия гормональных импульсов. Нельзя также исключить и то обстоятельство, что в первые дни после рождения, как показано в лаборатории, руководимой И. А. Эскиным, реакция выделения АКТГ у крыс зависит от природы раздражителя (раздражение электрическим током спины или ноги не вызывает выделения АКТГ вплоть до 20—21-го дня постнатальной жизни, в то время как под влиянием хирургической травмы АКТГ выделяется на 8—9-й день после рождения).

Таким образом, обобщая приведенные экспериментальные и клинические данные, нужно сказать, что гипоталамус является, по-видимому, той областью центральной нервной системы, которая регулирует сложные биологические процессы в половой системе женщины. Различные воздействия со стороны половых органов женщины, поступающие через интэрорецепторы в высшие отделы центральной нервной системы, по-видимому, идут также через гипоталамус.

Как известно, в результате длительного введения тиреоидного гормона снижается образование и выделение тиреотропного гормона из передней доли гипофиза, а введение метилтиоурацила вызывает некоторое увеличение содержания в гипофизе тиреотропного гормона. Снижение содержания тиреотропного гормона в гипофизах крыс наблюдалось у животных, у которых вырабатывался условный рефлекс на тироксин (Ю. Б. Скебельская).

В гипофизах крыс, у которых вырабатывался условный рефлекс на метилтиоурацил, содержание тиреотропного гормона было повышено так же.

Полученные данные показывают, что тиреотропная адренкортикотропная и, вероятно, гонадотропная функции гипофиза, а также связанная с ними активность щитовидной железы, надпочечников и половых желез находятся под контролем коры головного мозга.

## VIII. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Различным формам эстрогенов свойственна разная биологическая активность, а одни и те же гормоны обладают различной активностью в зависимости от метода введения. Кроме того, эстрогены при некоторых изменениях их химической структуры (например, сложные эфиры натуральных стероидных гормонов) приобретают свойство более длительно сохранять свое действие. В практической работе это необходимо учитывать при назначении тех или иных гормонов.

Эстрадиол и эстрон проявляют свое эстрогенное действие почти исключительно при введении их внутримышечно или под кожу; в случае применения внутрь они настолько утрачивают свою активность, что практически становятся неэффективными. Только в последнее время получены препараты эстрадиола (например, этинил-эстрадиол и др.), которые не теряют своей активности при приеме внутрь. Эстриол благодаря лучшей растворимости в воде активен и при введении его *per os*.

Сложные эфиры натуральных стероидных гормонов, как эстрадиол-дипропионат и эстрадиол-бензоат, обладают пролонгированным действием, ввиду чего эти гормоны можно вводить реже, чем другие эстрогены. Если эстрадиол назначают ежедневно, то эстрадиол-дипропионат или эстрадиол-бензоат в тех же дозах с тем же эффектом можно применять 2—3 раза в неделю.

Следует учесть, что в настоящее время уже разработаны гормональные препараты с удлинненным действием, одна инъекция которых обеспечивает лечебный эффект в течение 3—4 недель, например дезоксикортикостерон-триметилацетат, полиэстрадиол-фосфат и др.

Синэстрол и диэтилстильбэстрол являются одинаково активными как при пероральном, так и при внутримышечном введении. Синэстрол, введенный *per os*, оказывает вначале такое же действие на матку, как и диэтилстильбэстрол, однако его эффект ниже.

Доддс считает, что синэстрол активнее диэтилстильбэстрола; по мнению же Бишоп (Bishop), гексэстрол (синэстрол) и диэтилстильбэстрол обладают одинаковой активностью.

Мы на основании экспериментальных и клинических наблюдений пришли к выводу, что диэтилстильбэстрол значительно активнее синэстрола.

Для удлинения действия эстрогенов, прогестерона и тестостерона предложен метод подкожных „подсадок” (имплантаций) прессованных таблеток из кристаллов означенных гормонов. Этот метод обладает бесспорным преимуществом: путем инъекций гормон вводится одномоментно, действует в виде „удара”, влияние его быстро проходит,

вследствие чего имеет место прерывистое (нефизиологическое) гормональное воздействие на организм. В результате имплантации таблеток происходит перманентное всасывание гормона, что уподобляется естественному выделению его из эндокринной железы. При имплантации таблеток эстрогена ежедневно всасывается в среднем около 0,2 мг препарата, что соответствует 2000 единиц гормона. Эстрадиол всасывается в 2 раза быстрее, т. е. по 0,4 мг в день, что соответствует 4000 единицам. Приведенные данные о скорости и интенсивности всасывания таблетированных гормонов являются средними: они у разных авторов неодинаковы и колеблются, но, правда, незначительно.

Было бы ошибочно полагать, что чем больше имплантировано эстрогена, тем раньше наступает реакция со стороны матки; например, что при аменорее тем раньше возникнет менструация или маточное кровотечение, чем больше введено эстрогена. Это не так. Чем больше имплантируется эстрогена, тем позже, как это ни странно на первый взгляд, наступает кровотечение. Так, при имплантации 100 мг эстрадиола кровотечение наступает через 120 дней, при имплантации 25 мг — через 60—70 дней, а при имплантации 10 мг — через 50—60 дней.

Мы обычно имплантируем 25 мг диэтилстильбэстрола; кровотечение, по нашим наблюдениям, наступает в среднем через 55—70 дней после подсадки; при этом обычно создается впечатление, что одна „менструация” пропускается и кровотечение наступает через одну.

Чем же можно объяснить этот факт? При введении больших доз эстрогенов наступает гиперфолликулярная аменорея как следствие угнетения передней доли гипофиза, и чем больше введено эстрогенного гормона, тем интенсивнее угнетение гипофиза и тем дольше оно продолжается. Поэтому чем больше имплантировано эстрогенов, тем позже возникает кровотечение (менструация).

После имплантации таблеток диэтилстильбэстрола иногда наблюдаются весьма резко выраженные побочные явления: тяжелые головные боли, тошнота, рвота. В некоторых случаях эти явления бывают настолько резко выражены, что приходится удалить имплантированную таблетку. После имплантации таблеток как эстрадиола, так и диэтилстильбэстрола иногда отмечаются длительные профузные кровотечения, когда, правда в редких случаях, приходится прибегать к кровоостанавливающим маточным средствам и даже к выскабливанию слизистой оболочки. Интенсивные кровотечения нередко наступают после имплантации таблеток эстрадиола или диэтилстильбэстрола женщинам во время менопаузы с целью лечения климактерического синдрома. В последнее время имплантация таблеток заменяется более благоприятно действующими инъекциями водных суспензий кристаллов гормонов, которые лучше всасываются, чем таблетированные гормоны; кроме того, введение водных суспензий производится обычным шприцем для подкожных инъекций и не требует специального троакара, который нужен для имплантации таблеток. Принимая во внимание, что эстрогены разрушаются печенью, мы в некоторых случаях вводим фолликулин или эстрадиол непосредственно под слизистую оболочку влагалища или в толщу шейки матки. Впервые мы применили эту методику в 1934 г. инфантильным женщинам при лечении длительно протекающих трихомонадных кольпитов, вызванных гипофункцией яичников и пониженной устойчивостью слизистой оболочки влагалища. Введенные таким образом эстрогены оказывают свое действие непосредственно на половые органы еще до того, как эти гормоны подверглись влиянию печени.

Прогестерон проявляет свою активность почти исключительно при введении его внутримышечно. Прогестероновыми свойствами, а также

слабым андрогенным и эстрогенным свойствами обладает синтетический препарат **п р е г н и н** (этинил-тестостерон). Кстати сказать, комбинация прогестероновых, эстрогенных и андрогенных свойств не противоречит основному назначению этого препарата: ведь прогестерон в известной мере обладает андрогенными свойствами, андрогенные же гормоны, как доказали некоторые авторы, в том числе и мы совместно с нашими сотрудниками, обладают прогестероновыми свойствами. В последнее время при миомах матки мы применяем прогестерон вместе с тестостероном, смешивая оба гормона в одном шприце. Прегнин весьма активен при пероральном применении, однако его активность приблизительно в 6—8 раз слабее активности прогестерона, вследствие чего прегнин следует назначать в 8-кратном размере по сравнению с прогестероном. Если средней дозой прогестерона является 5 мг, то прегнин (в одной таблетке препарата, выпускаемого нашей фармацевтической промышленностью, содержится 5 мг прегнина) нужно принимать 3 раза в день по 2—3 таблетки. Прегнин более эффективен, если его применять сублингвально. При имплантации таблетки прогестерона, содержащей 25 мг, ежедневно всасывается в среднем по 0,3 мг гормона, т. е. значительно меньше, чем эстрогенов; поэтому имплантацию таблеток прогестерона нужно производить с расчетом введения не менее 100 мг, чтобы ежедневно всасывалось по крайней мере 1,2—1,5 мг.

Мужские половые гормоны также обладают различной активностью. Наиболее эффективным считается тестостерон. Большинство других андрогенов, в том числе андростерон и изоандростерон, значительно менее активны, чем тестостерон.

Отечественной промышленностью в настоящее время выпускаются два мужских гормональных препарата: тестостерон-пропионат и метил-тестостерон. Первый применяется внутримышечно, второй — перорально. При имплантации таблеток тестостерон-пропионата ежедневно всасывается в среднем 1,5—2 мг.

---

## IX. НЕКОТОРЫЕ ЛЕГКО ВЫПОЛНИМЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСКРЕЦИИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

### ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВЛАГАЛИЩНОГО ОТДЕЛЯЕМОГО

В тех случаях, когда исследование половых гормонов по техническим или другим причинам затруднено, состояние гормонального профиля определяется на основании цитологической картины мазка влагалищных выделений.

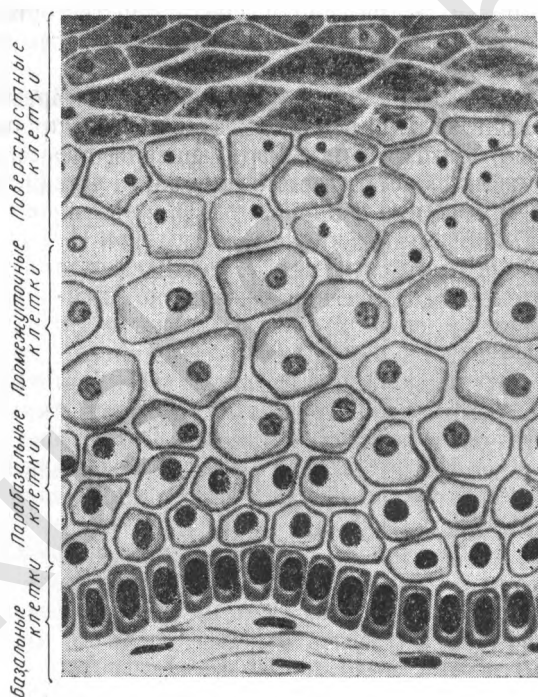


Рис. 16. Влагалищный эпителий половозрелой женщины.

Дело в том, что гормоны яичника (эстрогены) вызывают циклические изменения в слизистой оболочке не только матки, но и влагалища; при пониженной или усиленной экскреции эстрогенов во влагалищном отделяемом содержатся измененные в различной степени клетки десквамированного эпителия. Следовательно, изменения в цитологической картине мазка

у здоровой женщины происходит циклически в соответствии с гормональными сдвигами в течение менструального цикла [Шор, Папаниколау, Стокард, Сальмон, Гейст (Shor, Papanicolaou, Stockard, Salmon, Geist) И. Д. Арист, Е. Н. Петрова, Г. Л. Дозорцева и др.].

Наиболее заметны эти изменения при патологических состояниях, когда нормальная экскреция половых гормонов нарушается и наступают резко выраженные сдвиги в виде значительной недостаточности или избыточной выработки эстрогенов.

Во влагалищном мазке могут встречаться следующие виды клеток плоского многослойного эпителия: 1) ороговевающие, 2) промежуточные, 3) базальные, или атрофические (рис. 16, 17).

1. Ороговевающие эпителиальные клетки отличаются мелкими пикнотическими ядрами и эозинофилией протоплазмы. Наибольшее количество этих клеток в мазке наблюдается в период нарастания фолликулярной кривой овариального цикла (т. е. перед овуляцией).

2. Промежуточные клетки отличаются от описанных выше ороговевающих главным образом более крупными светлыми ядрами. Промежуточные клетки как основная часть содержимого влагалищного мазка встречаются во всех фазах овариально-менструального цикла. В лютеиновой фазе цикла эти клетки отличаются завершенными краями.

3. Базальные, или атрофические, клетки являются более мелкими элементами влагалищного мазка. Они несколько больше полинуклеарного лейкоцита. Ядра относительно крупные, протоплазма базофильная. Эти клетки преобладают во влагалищном мазке у женщины во время менопаузы.

На основании определения количественных соотношений клеточных элементов можно судить о той или иной степени насыщенности или недостаточности эстрогенных гормонов в организме.

Хотя цитологическая картина влагалищного отделяемого не дает непосредственного представления о динамике экскреции эстрогенных гормонов, все же этот метод позволяет легко ориентироваться в состоянии гормонального профиля в повседневной практической работе в тех случаях, когда нет необходимости в точных количественных определениях эстрогенных гормонов и их отдельных форм (эстрона, эстрадиола и эстриола).

### **Техника взятия и обработки влагалищных мазков**

Инструменты для взятия материала. Можно пользоваться branшей пинцета, зондом с намотанным на его конце кусочком ваты. Лучше применять стеклянную пипетку, предложенную Папаниколау, длиной около 20 см, диаметром от 5 до 7 мм, слегка изогнутую в дистальном конце, снабженную резиновым баллоном на проксимальном конце. Необходимости в введении зеркала нет, что позволяет брать материал у девственниц и у новорожденных. Пипетку со сжатым баллоном осторожно вводят в задний свод, откуда берут материал.

Приготовление мазка. Очень важно сделать по возможности тонкий мазок, не разрушая групповых скоплений клеток.

В зависимости от количества полученного отделяемого могут наблюдаться следующие варианты:

1) если материал получен в умеренном количестве, быстрым сжатием баллона наносят на предметное стекло несколько мелких капель, чтобы не было необходимости в их размазывании; это дает возможность не нарушать группировку клеток;

2) если материала много, он жидкий и капли получаются очень большие, необходимо сделать мазок с помощью самой пипетки или краем

другого предметного стекла, как для мазков крови; конечно, при этом группировка клеток нарушается;

3) если количество материала незначительное и его трудно перенести на предметное стекло, насаживают в пипетку каплю физиологического раствора и наносят на стекло разбавленные выделения в количестве, достаточном для правильной диагностики. Первый раз материал должен быть взят врачом, а в дальнейшем можно доверить эту манипуляцию специально обученному среднему медицинскому работнику (медицинской сестре).

**Фиксация.** Существует два способа фиксации влажальных мазков: 1) влажная и 2) сухая.

**Влажная фиксация** состоит в том, что мазок, еще не успевший высохнуть, опускают в фиксирующую жидкость. Чтобы избежать высыхания мазка, следует нанести на него каплю смеси глицерина с 95° спиртом; фиксирующая жидкость состоит из равных частей 95° спирта и эфира; можно пользоваться одним 90° спиртом. Мазок оставляют в фиксирующей жидкости до окраски; можно держать его там до 15 дней.

**Сухая фиксация** применяется ввиду удобства приготовления мазка. В некоторых случаях окрашивается влажный мазок без предварительной фиксации непосредственным погружением в краску.

Существует два основных способа окраски: неспецифический, применяемый и при микроскопических (гистологических) исследованиях, и специфический, применяемый специально для изучения цитологии влажального мазка.

**Неспецифическая окраска.** Окраска метиленовой синью. К капле влажального отделяемого, нанесенной на предметное стекло, прибавляют 1—2 капли 1% раствора метиленовой сини и покрывают препарат покровным стеклышком. После 2 минут прокрашивания к одному концу покровного стеклышка прикладывают кусочек фильтровальной бумаги, а с противоположного конца покровного стеклышка медленно наносят несколько капель дистиллированной воды и таким путем промывают препарат до его обесцвечивания. После промывания препарат готов для микроскопического исследования.

Необходимо учесть, что этот метод окраски дает недостаточно четкую картину для гормонального изучения цитологии влажального мазка. Окраска по Граму для этой цели также непригодна.

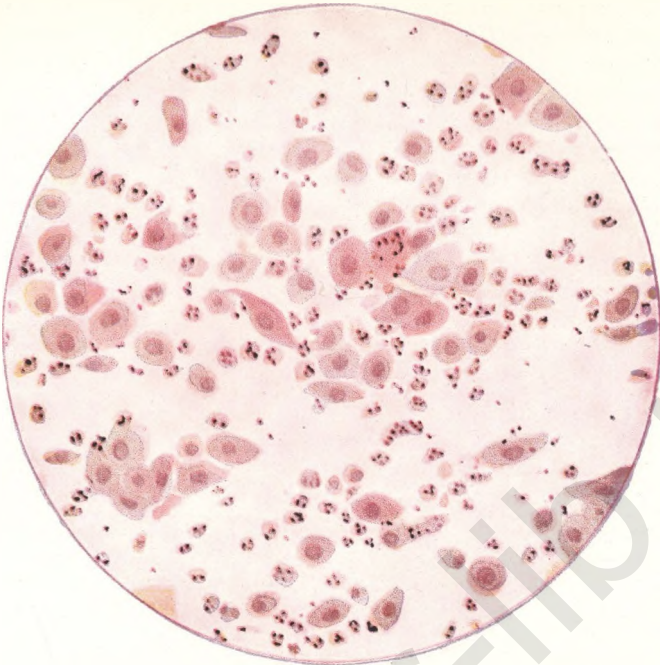
Удобно пользоваться для окраски гематоксилин-эозином, который дает четкую дифференциацию ядер; протоплазма, наоборот, окрашивается слабо.

**Специфическая полихромная окраска.** Окраска по Папаниколау. Применяются три краски:

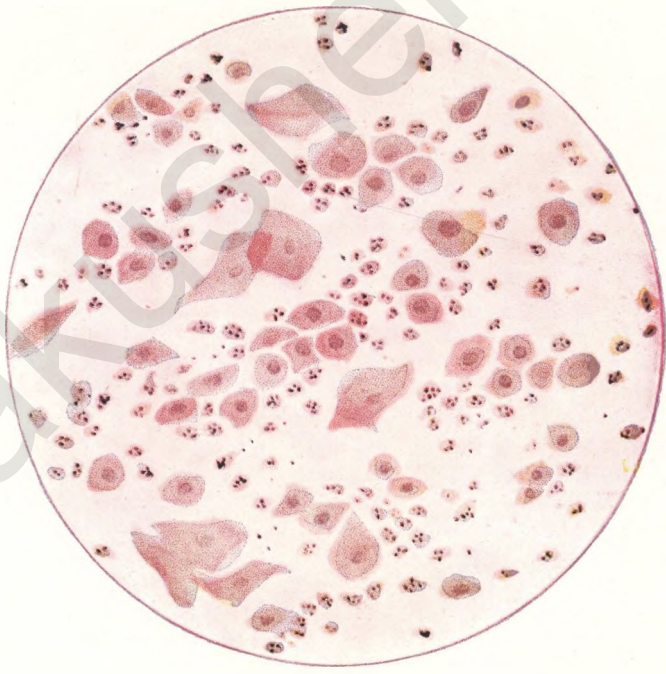
- А) гематоксилин Гарриса (ядерная окраска),
- Б) оранже G<sub>6</sub> (ацидофильная),
- В) зелень Lumière EA-31 (lichtgrün) (базофильная).

**Методика окраски.** После фиксации в спирту с эфиром мазок последовательно проводят в 70°, 50° спиртах, погружают в дистиллированную воду и красят в гематоксилине от 5 до 10 минут; затем погружают последовательно в дистиллированную воду, 4—5 раз в 0,5% водный раствор HCl и промывают водопроводной водой. После этого мазок погружают в углекислый кальций (3 капли насыщенного водного раствора на 100 мл воды) на 1 минуту и проводят последовательно в 50°, 70°, 80° и 95° спиртах. Затем погружают мазок в краску оранже G<sub>6</sub> на 3—4 минуты; для удаления излишка краски необходимо провести мазок последовательно дважды через спирт 95°. Далее мазок погружают в краску EA—31 на 10—15 минут, снова погружают последовательно в 95° спирт, затем в абсолютный спирт и в ксилол и заключают в канадский бальзам.

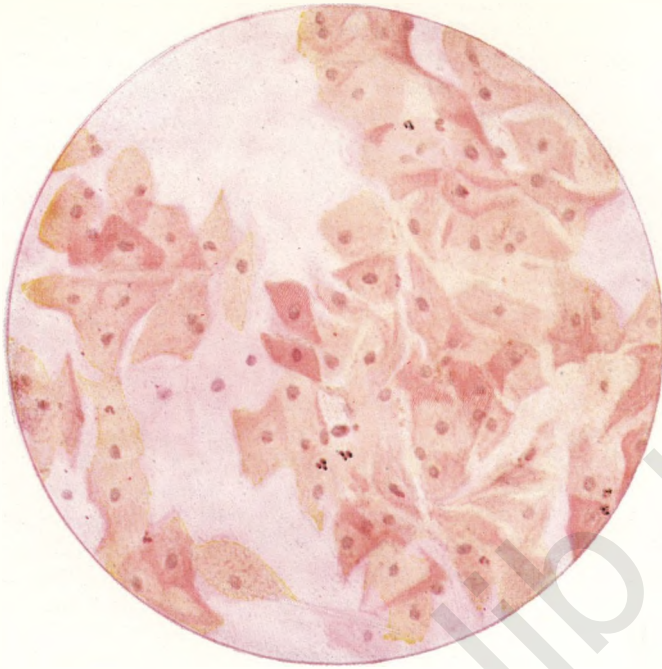




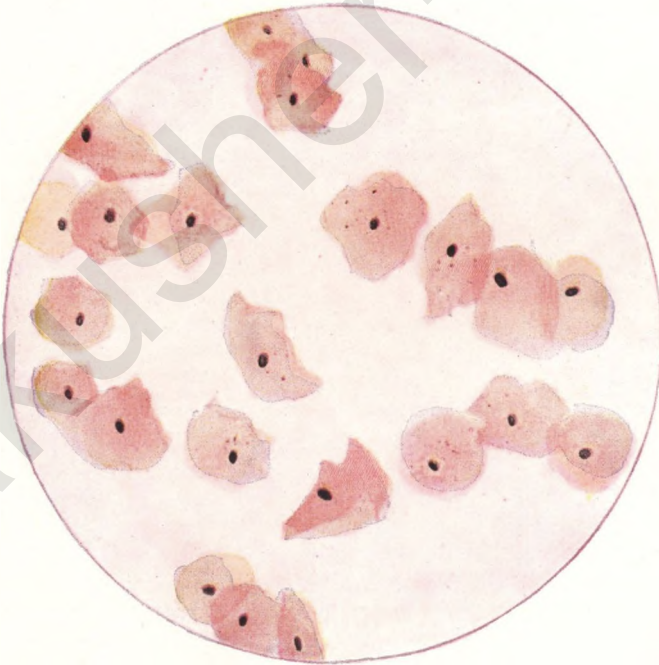
a



b



*a*



*b*

Рис. 17. Микрофотографии. Четыре типа мазков влагалищного отделяемого (окраска гематоксилин-эозином).  
*a* — первая реакция; *b* — вторая реакция; *в* — третья реакция; *г* — четвертая реакция.

При этой методике получается светлая окраска цитоплазмы и контрастная — ядер. Ядра интенсивно окрашенные, небольших размеров; цвет их колеблется от светло-синего до темно-пурпурного. Клетки цитоплазмы легко дифференцируются; цвет базофильных клеток варьирует от небесно-голубого до темного зеленовато-синего, ацидофильных — от желтовато-оранжевого, бледно-розового до красного. Лейкоциты окрашиваются в серо-зеленоватый, эритроциты — в оранжево-бурый цвет. Бактерии окрашиваются в красный цвет. Если имеются трихомонады, то они окрашиваются в темно-зеленый или в серо-зеленоватый цвет. Споры и мицелии грибка окрашиваются в светло-розовый цвет.

Если трудно достать указанные краски, можно применить другую полихромную окраску, почти ничем не отличающуюся от окраски, предложенной Папаниколау.

Окраска по Изаку и Уарчу (Ysaak и Wurch) — трехфазная окраска. Окраска сухих препаратов производится следующим образом:

- |                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| 1. Спирт 95° .....               | 2 минуты     |
| 2. Водопроводная вода .....      | 2 "          |
| 3. Окраска А (ядерная) .....     | 5 минут      |
| 4. Водопроводная вода .....      | 3 минуты     |
| 5. 2% углекислый литий .....     | 30 секунд    |
| 6. Водопроводная вода .....      | 1 минута     |
| 7. Краска Б (ацидофильная) ..... | 2 минуты     |
| 8. Водопроводная вода .....      | 10 секунд    |
| 9. Краска В (базофильная) .....  | 3—5 минут    |
| 10. Водопроводная вода .....     | 3—5 минут    |
| 11. Спирт 95° .....              | 15—30 секунд |
| 12. Абсолютный спирт             |              |
| 13. Толуол                       |              |
| 14. Канадский бальзам            |              |

Монофазная окраска по Шорру (Shorr). Преимущество этого метода заключается в том, что на окраску уходит всего 3—4 минуты, результаты же получаются хорошие и достаточные для текущей работы. Состав краски Шорра следующий:

Этиловый спирт .....	100 мл	Фосфорномолибденовая кислота	0,5 мл
Шарлах библиковский .....	0,5 г	Фосфорновольфрамовая кислота	0,5 "
Оранжевый .....	0,25 "	Ледяная уксусная кислота	1 "
Зеленая .....	0,075 "		

Техника окраски. Влажный мазок окрашивают в течение 2 минут, затем последовательно проводят в 70°, 90° спиртах и абсолютном спирте. Далее применяют ксилол и канадский бальзам.

При окраске по Шорру четко дифференцируется цитоплазма; ядра красятся весьма интенсивно. Результаты этой окраски приблизительно такие же, как и при трехфазной окраске по Папаниколау. Цвет цитоплазмы ацидофильных клеток больше приближается к розово-оранжевому, а не кармин-красному, цитоплазма базофильных клеток окрашивается в чистый голубой цвет, а не зеленовато-голубой.

По быстроте окраски и получаемым вполне удовлетворительным результатам окраска по Шорру до настоящего времени остается лучшей в сравнении с другими. Если трудно достать краску Шорра, ее заменяют краской приблизительно такого же, но более упрощенного состава:

Фосфорновольфрамовая кислота	0,5 мл	Бриллиантовая зелень	0,075 г
Фосфорномолибденовая кислота	0,5 "	20% водный раствор анилино-	
Ледяная уксусная кислота	1,0 "	вой синьки	20 мл
Эритрозин	0,5 г	Спирт 60°	80 "

Техника окраски та же, что и оригинальная. Результаты получаются аналогичные. Краска нестойкая, сохранять ее долго нельзя, поэтому необходимо ежемесячно готовить новую.

В соответствии с гормональной функцией яичника различают следующие четыре реакции и четыре типа мазка (рис. 18).

**Первая реакция. Глубокий тип** — аэстрогенный. Большое количество атрофических клеток (маленьких круглых или овальных клеток с довольно большим темно окрашенным ядром — базальных клеток); много лейкоцитов. Полное отсутствие больших ороговевших чешуйчатых эпителиальных клеток и клеток промежуточного типа. Гликоген отсутствует или его очень мало. Эта картина мазка наблюдается при резкой недостаточности эстрогенов.

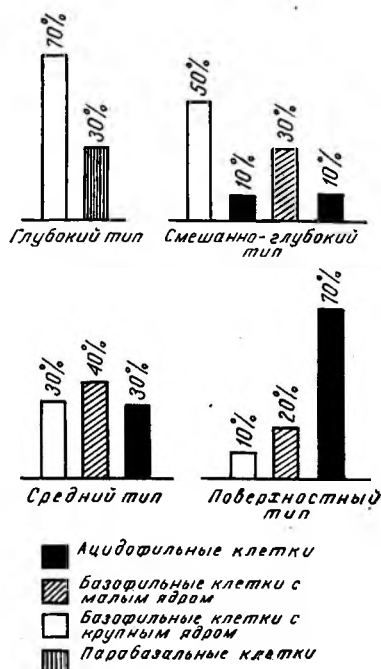


Рис. 18. Схема четырех типов мазка.

**Вторая реакция. Смешанный тип** — превалирование глубокого гипоэстрогена. Большое количество базальных мелких клеток с крупными ядрами; большое количество промежуточных клеток; значительное количество лейкоцитов. Эта картина мазка наблюдается при умеренной эстрогенной недостаточности.

**Третья реакция. Средний смешанный тип** — эстрогенный. Большое количество промежуточных клеток с неправильными, нечетко очерченными границами. Базальные клетки встречаются редко. Этот тип мазка наблюдается при умеренном (небольшом) содержании эстрогенов в организме.

**Четвертая реакция. Поверхностный тип** — гиперэстрогенный. Большие ороговевающие чешуйчатые плоские эпителиальные клетки с четкими очертаниями и маленьким темно окрашенным пикнотическим ядром. Этот мазок влагиалищного отделяемого наблюдается при значительном количестве эстрогенов в организме.

В табл. 8 приводятся данные о 4 типах влагиалищных мазков (по Мюллеру).

Таблица 8

Тип мазка	Ацидофильные клетки	Базофильные клетки с малым ядром	Базофильные клетки с крупным ядром	Парабазальные клетки
	в процентах			
Глубокий			70	30
Смешанно-глубокий	20	30	50	
Средний	30	40	30	
Поверхностный	70	20	10	

• Атипичная картина. Случаи, когда картина влагалищного мазка не совпадает с приведенными выше данными, можно объяснить или техническими недостатками, или особой патологией.

Различают два вида выделений.

1. Выделения неразборчивые, когда по цитологической картине их нельзя отнести ни к одной из указанных выше групп. Такие изменения могут быть инфекционной или гормональной этиологии. Их можно отличать друг от друга следующим образом; при инфекциях почти всегда имеются гной и обильная смешанная (кокковая) флора, а нередко большие количества трихомонад. В некоторых случаях в мазках наблюдаются

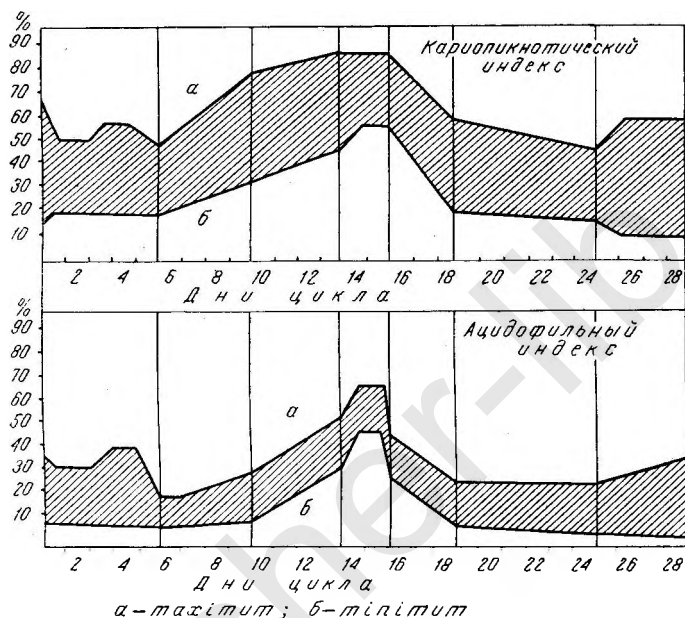


Рис. 19. Кариопикнотический и ацидофильный индексы в нормальном 28-дневном цикле (по Пунделю).

почти исключительно клеточные ядра без протоплазмы, различной величины, с незначительным количеством хорошо сохранившихся клеток, расположенных среди чистой культуры палочек Дедерлейна. Такая картина мазка, по-видимому, обусловлена лизисом протоплазмы и объясняется большим количеством влагалищных палочек и специфическим их расположением на ацидофильных клетках (Папаниколау). Этот тип выделений должен интерпретироваться как признак гиперэстрогении.

2. Выделения трудно интерпретируемые. Они бывают главным образом при инфекциях средней тяжести, когда наряду с сохранившимися элементами встречается некоторое количество ненормально крупных лейкоцитов. В таких случаях слизь окрашивается в оранжево-желтый цвет. Ненормальные ацидофильные клетки отличаются от ацидофильных эстрогенных клеток своими малыми размерами и относительно крупным ядром, часто с перинуклеарной светлой зоной.

В течение менструального цикла цитологическая картина влагалищного мазка меняется в зависимости от динамики экскреции половых гормонов. Об этом можно судить по количеству клеток с пикнотическими ядрами и зоинофильной протоплазмой. Как показано на рис. 19, максимум

„эозинофильного (ацидофильного) индекса” совпадает с временем овуляции.

Таким образом, при наличии в организме большого количества эстрогенов (при так называемых функциональных маточных кровотечениях, гормонообразующих опухолях яичника и др.) определяется четвертая реакция. Наоборот, при незначительных количествах эстрогенного гормона (при гипофункции яичника, инфантилизме, гипоменорее) имеется третья или вторая реакция. Во время климакса, менопаузы, после хирургической или лучевой кастрации отмечается вторая или первая реакция (рис. 20—25). Возможны и переходные типы мазков (первая — вторая реакция, вторая — третья и др.). Под влиянием эстрогенной терапии возможен переход первой или второй реакции в третью и даже в четвертую. Необходимо учесть, что при нарушении функции слизистой оболочки влагалища (воспалительные процессы, особенно трихомонадный кольпит и др.) могут получиться неправильные результаты исследования, которые поведут к ошибочным выводам. В таких случаях перед началом цитологического исследования необходимо провести курс соответствующего лечения воспалительного заболевания, если же необходимо срочно получить данные о гормональном балансе, нужно произвести определение эстрогенов в моче.

### „СИМПТОМ ЗРАЧКА”

Изменения в шейке матки в зависимости от фазы нормального цикла уже давно отмечались различными авторами [Пуше, Нюренбергер (Pouché, Nürenberger) и др.]. Детально изучила динамику изменений, происходящих в шейке матки в течение нормального менструального цикла, О. А. Голубева. Она установила, что на 8—9-й день цикла наружное отверстие шейки расширяется и в нем появляется стекловидная, прозрачная слизь. В течение последующих 2—3 дней канал шейки продолжает расширяться и достигает в диаметре  $\frac{1}{4}$  или  $\frac{1}{3}$  см; наружное отверстие шейки матки становится черным, напоминающая зрачок. Такое состояние продолжается несколько дней, после чего зев закрывается, слизь исчезает и шейка становится сухой. Слизь выделяется в фолликулярной фазе менструального цикла; во второй, лютеиновой, фазе цикла количество слизи резко уменьшается или же она совершенно исчезает. Во время беременности, т. е. когда в организме женщины продуцируется значительное количество прогестерона, слизь в канале шейки отсутствует.

### КАРТИНА КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ОТДЕЛЯЕМОГО ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА

В течение менструального цикла изменяется кислотность цервикального секрета. Пальмер (Palmer, 1941) мог отметить повышение щелочности секрета с 6,5 до 7,0 рН с середине цикла. Ниендорф (Niendorf), определявший хлориды во влагалищном секрете, нашел, что к середине цикла они увеличиваются с 0,1 до 1,5%, в то время как в сыворотке крови NaCl колеблется между 560 и 600 мг %. Как указывает Пальмер, тягуче-нитевидная слизь характерна для фолликулярной фазы; исчезновение этого признака свидетельствует о наступлении лютеиновой фазы, что происходит параллельно обнаружению гликогена в эндометрии, повышению утренней ректальной базальной температуры и прекращению сократительной реакции матки и труб при введении питуитрина. Ненормально длительное



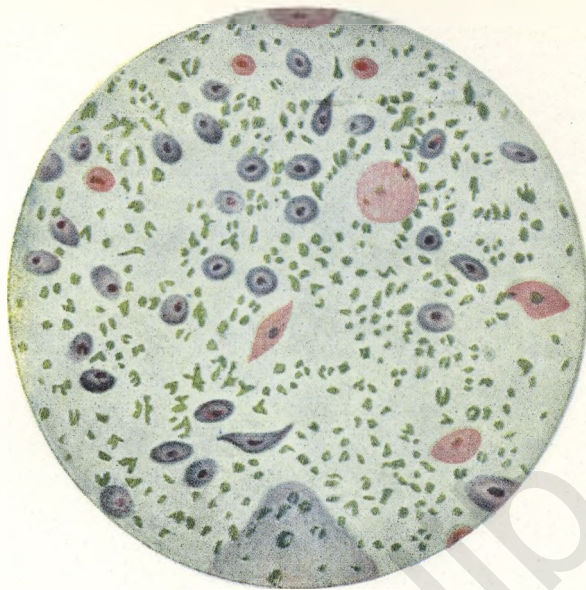


Рис. 20. Микрофотография. Глубокая менопауза.

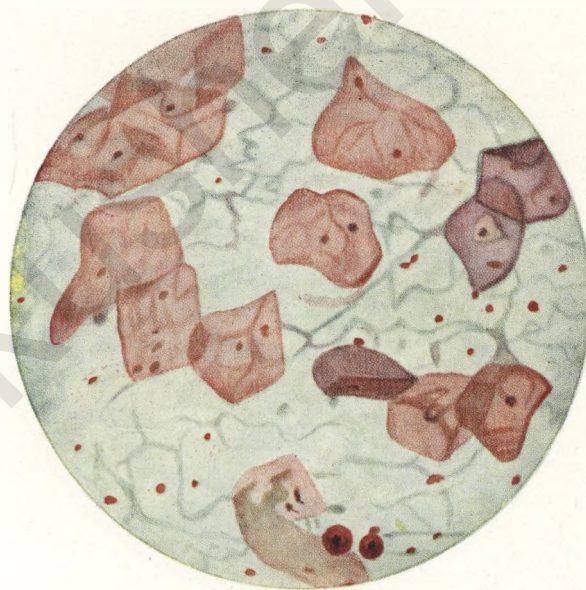


Рис. 21. Микрофотография. Гиперэстрогения.

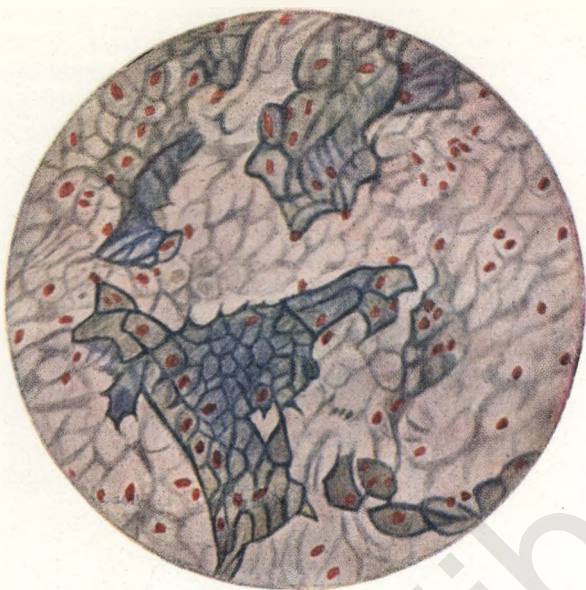


Рис. 22. Микрофотография.  
Беременность (навикулярные клетки).

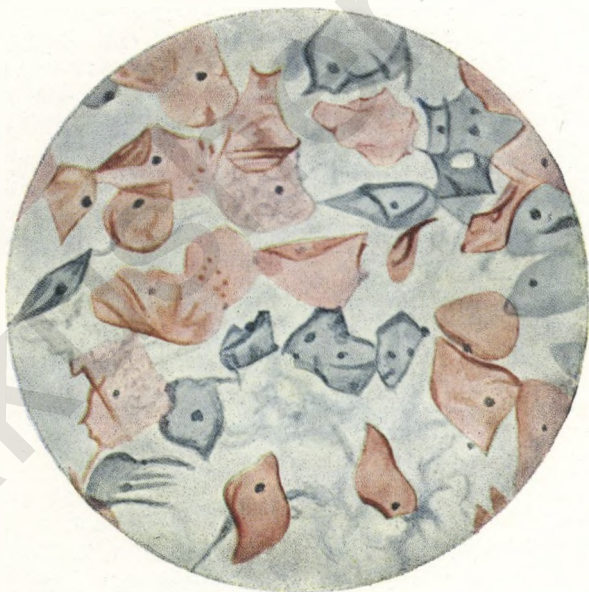


Рис. 23. Микрофотография.  
Преовуляторная фаза (10-й день цикла).





Рис. 24. Микрофотография.  
Фаза после овуляции (14-й день цикла).

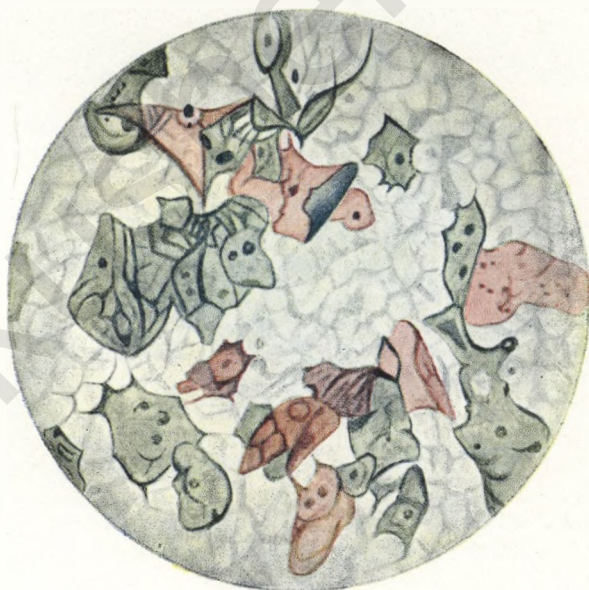


Рис. 25. Микрофотография.  
Пременструальная фаза (26-й день цикла).

выделение нитевидно-тягучего секрета говорит об удлинненной фолликулярной фазе.

Обычно с 9—10-го дня менструального цикла начинает увеличиваться выделение слизи, что продолжается до 18—20-го дня; при этом снижается вязкость секрета, вследствие чего повышается проницаемость последнего для сперматозоидов. Такое состояние соответствует времени овуляции (за 1—2 дня перед подъемом утренней температуры). После 18—20-го дня цикла количество отделяемого цервикального канала резко уменьшается, вязкость его повышается и секрет становится трудно проходимым для сперматозоидов.



Рис. 26. Микрофотография. Рисунок папоротника. 9—11-й день менструального цикла (по И. С. Розовскому).

М. Роллан (M. Rolland), определявший химический состав цервикального секрета, на 365,3 мг материала обнаружил: сухого вещества — 5,9 мг (1,62%), золы (тотальное количество) — 3,1 мг (0,85%), органических веществ — 2,8 мг (0,77%), хлоридов (в виде натрий-хлора) — 3 мг (97% всей золы).

В 1945 г. Папаниколау впервые описал кристаллизацию высушенного на воздухе цервикального секрета с характерным древовидным рисунком. Такая арборизация, напоминающая рисунок папоротника, наблюдается в фолликулярной фазе, особенно ко времени овуляции. По мнению большинства авторов, картина арборизации слизи обусловлена взаимодействием поваренной соли и муцина в секрете цервикального канала. Цондек и Розин (Zondek, Rosin) установили, что арборизация наступает в растворах протеинов при прибавлении к ним хлористого натрия, хлористого калия, бромистого калия.

Как показал Балон (Balon), кристаллизация высушенного на воздухе цервикального секрета не зависит от концентрации в нем соли, а также от гормонального зеркала. По мнению этого автора, арборизация зависит от наличия (в начале и в конце менструального цикла) или отсутствия (в середине цикла) в цервикальном секрете клеточных элементов. Клеточные элементы (лейкоциты), по мнению Балона, затрудняют процесс кристаллизации.

Древовидную картину (рисунок папоротника) можно получить искусственно из смеси физиологического раствора с галактозой, глюкозой



Рис. 27. Микрофотография. Рисунок папоротника. 12—14-й день менструального цикла.



Рис. 28. Микрофотография. Рисунок папоротника. 18—21-й день менструального цикла.

или гумми-арабикум. Балон получил рисунок папоротника из слизи носа как женщины, так и мужчины.

В 1952 г. М. Роллан и независимо от него венские авторы Брюненбергер и Холькуп (Brünnenberger, Holkup) предложили использовать явление

ния арборизации цервикального секрета как тест эстрогенной активности.

Отмечено, что высушенный на воздухе мазок из цервикального секрета ко времени овуляции принимает вид листа папоротника; такая картина может быть обнаружена от 5—7-го до 20—22-го дня цикла. До, во время и вскоре после менструации, т. е. с 20—22-го до 5—7-го дня следующего менструального цикла, явление кристаллизации отсутствует (рис. 26—29). Ввиду того что положительная реакция кристаллизации продолжается значительное время, она не может быть использована для установления дня овуляции. Предложение применить этот метод для диагностики беременности также не получило распространения. Лекле проверил его у 102 беременных и у 86 получил правильный ответ, а у 16 — неправильный. Таким образом, вследствие очень большого процента ошибок

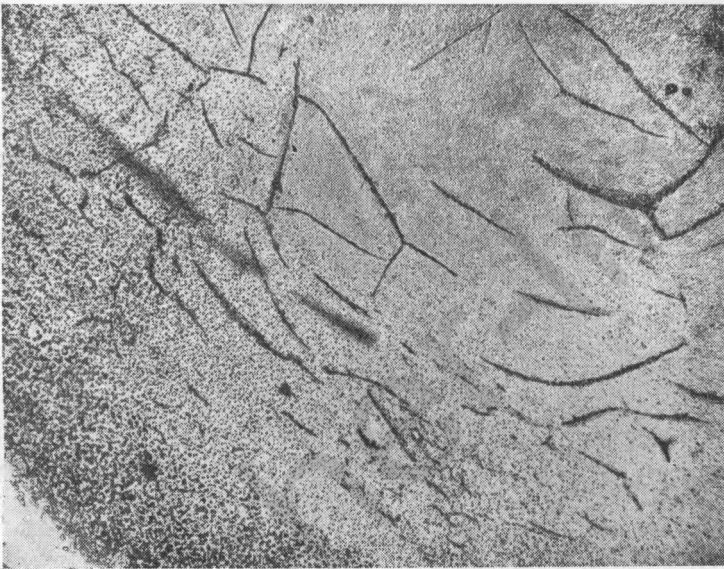


Рис. 29. Микрофотография. Рисунок папоротника. 6—8-й день менструального цикла.

эта реакция непригодна для диагностики беременности. Вместе с тем нужно сказать, что эта простая по технике и везде доступная реакция может служить подспорьем в установлении одно- или двухфазного цикла.

Кристаллизация цервикального секрета, так же как „феномен зрачка” и динамика ректальной температуры, является в известной мере подсобной реакцией, которая дает возможность установить наличие или отсутствие овуляции, но не позволяет установить день овуляции.

Хотя этот тест не строго специфичен, все же он косвенно показывает динамику эстрогенной активности во время менструального цикла. Тест достоверен только при резко выраженной (массивной) арборизации. Он положителен в середине цикла (во время максимального выделения эстрогенов) и отрицателен в первые дни после менструации, а также за 2—3 дня до ее наступления. Постоянный положительный результат теста, не меняющийся в течение всего цикла, говорит об ановуляторном характере его. Тест может быть использован для установления гиперэстрогенизма у женщин в менопаузе как пребиоптическое мероприятие ориентировочного характера.

## ЦИКЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УТРЕННЕЙ РЕКТАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ (ТЕМПЕРАТУРНЫЙ ТЕСТ);

Являясь сложной биологической реакцией, менструальный цикл сопровождается рядом изменений волнообразного характера. Эти циклические изменения были весьма четко охарактеризованы в свое время Д. О. Оттом. Уже давно отмечено [Вандевельде (Van-de-Velde)], что утренняя температура у женщины меняется в зависимости от фазы менструального цикла: в дни после менструации она ниже, чем в дни второй половины цикла (двухфазная температура).

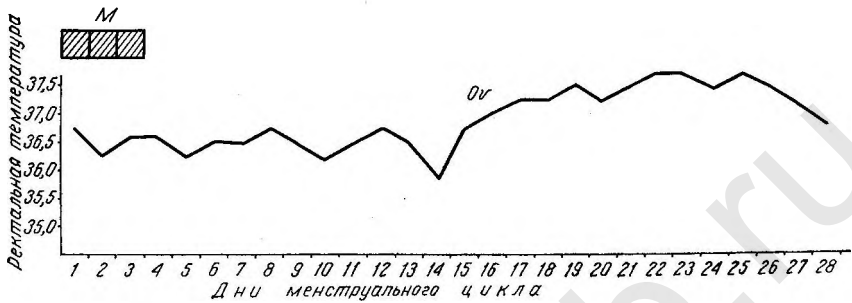


Рис. 30. Утренняя ректальная температура при двухфазном цикле.

M — менструация; Ov — овуляция.

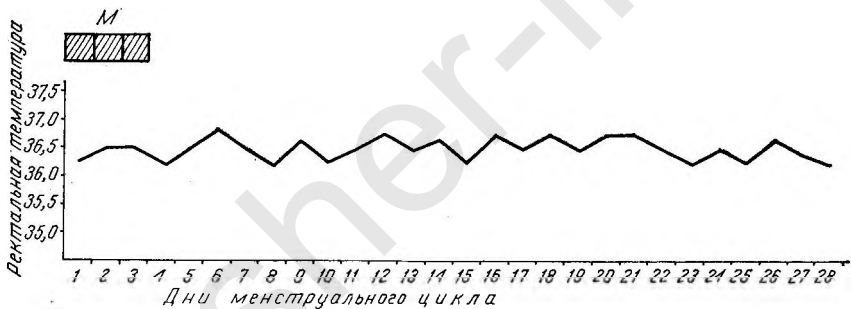


Рис. 31. Утренняя ректальная температура при однофазном (ановуляторном) цикле.

M — менструация.

Тщательными наблюдениями установлено следующее: 1) в первой половине менструального цикла (в фолликулярной фазе) ректальная температура обычно ниже  $37^{\circ}$ ; 2) в середине цикла, за один день до овуляции, температура несколько снижается; 3) после овуляции (в фазе желтого тела) температура повышается на  $0,6-0,8^{\circ}$  и держится в течение всей второй фазы; 4) за 1—2 дня до наступления менструации температура опять несколько снижается. У некоторых женщин однодневное снижение температуры в середине цикла бывает выражено нерезко.

Указанные изменения утренней ректальной температуры объясняются циклическими изменениями в гормональном балансе. Мокко (Moscot) и Пальмер экспериментальным путем доказали, что под влиянием эстрогена температура тела снижается, а под влиянием прогестерона, наоборот, повышается. Гонадотропные гормоны этими свойствами не обладают. Следовательно, двухфазная температура указывает на чередование фолликуляр-



ной и прогестероновой фаз и, таким образом на то, что циклические маточные кровотечения (менструации) являются овуляторными.

Однофазная температура свидетельствует о том, что у данной женщины цикл ановуляторный или имеет место персистенция фолликула (рис. 30, 31).

Некоторые авторы предлагают использовать температурный тест для определения времени овуляции. На основании сопоставления данных гормонального анализа, гистологического исследования яичников и эндометрия можно полагать, что день перед началом повышения и первый день повышения температуры совпадают со временем овуляции. Большинство авторов считает, что овуляция совпадает с днем перед началом повышения температуры.

Измерение температуры производится утром, как только больная проснулась и находится еще в постели (до приема пищи). Измеряется ректальная температура одним и тем же хорошо проверенным термометром во избежание ошибок при измерении различными термометрами.

---

акusher-lib.ru

## Х. НОРМАЛЬНЫЙ МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Менструацией называются циклические изменения в организме женщины, которые повторяются с правильными промежутками в 21—24, 28—30 дней и проявляются внешне в виде кровотечений из половых органов. Раньше полагали, что менструация представляет собой местный процесс, однако в настоящее время уже хорошо известно, что менструация — сложный биологический процесс, реакция целостного организма. Менструальная функция является не только функцией

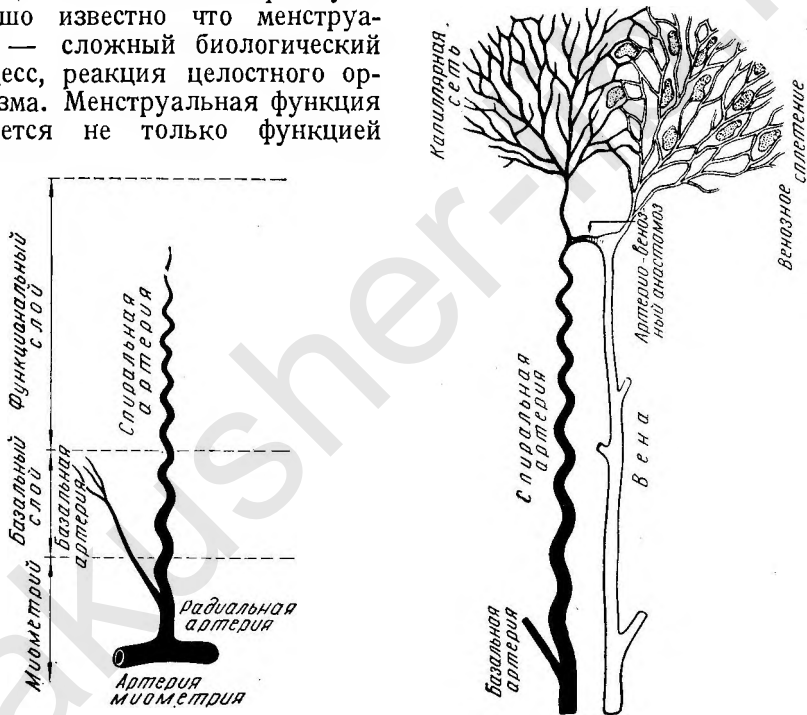


Рис. 32. Схемы кровоснабжения мио- и эндометрия [по Вокэру (Vokaer)].

матки и ее слизистой оболочки, не только следствием влияния различных гормонов на функциональную деятельность половых органов, но и сложным процессом, в котором участвуют центральная и периферическая нервная система, эндокринные железы, матка и ее слизистая оболочка.

Предложено много теорий и гипотез о происхождении менструации. Не имея возможности привести все, мы кратко изложим сущность тех из них, которые опубликованы в последние годы на основании новейших исследований.

1. Гипотеза Шлегеля (Schlegel). В результате своих исследований кровоснабжения слизистой оболочки матки Шлегель показал, что между артериями и венами образуется анастомоз на уровне между функциональным и базальным слоем эндометрия. Вследствие этого анастомоза кровь не достигает поверхностных слоев слизистой оболочки матки (анастомоз определяется ниже поверхностных слоев); в этих слоях кровь не циркулирует и таким образом создается ишемия и некроз (рис. 32).

При введении симпатикотропных веществ (эфедрина, бензидрина) происходит сокращение мышечных волоконцев, вследствие чего анастомоз закрывается. При введении же веществ типа ацетилхолина мышечные волокна расслабляются, анастомоз открывается (восстанавливается), вследствие чего наступает ишемия, некроз слизистой оболочки и менструация.

Этой гипотезой Шлегеля можно объяснить механизм феномена простигмина, при применении которого наступает менструация в случае ее задержки (не вследствие беременности). Известно, что простигмин задерживает разрушение ацетилхолина холинэстеразой; таким образом, простигмин содействует накоплению ацетилхолина в эндометрии.

Как уже указывалось выше, ацетилхолин расслабляет мышечные волокна, в результате чего анастомоз между артериями и венами открывается, кровь в поверхностных слоях слизистой оболочки матки перестает циркулировать, появляется ишемия, некроз слизистой оболочки и наступает менструация. Известно, что ацетилхолин является фактором гиперемии при менструации. Вследствие описанных свойств простигмина применение его является своеобразным тестом для определения беременности (тест Соскина). Можно указать, что хорошие результаты при лечении дисменореи дает введение эфедрина — антагониста ацетилхолина.

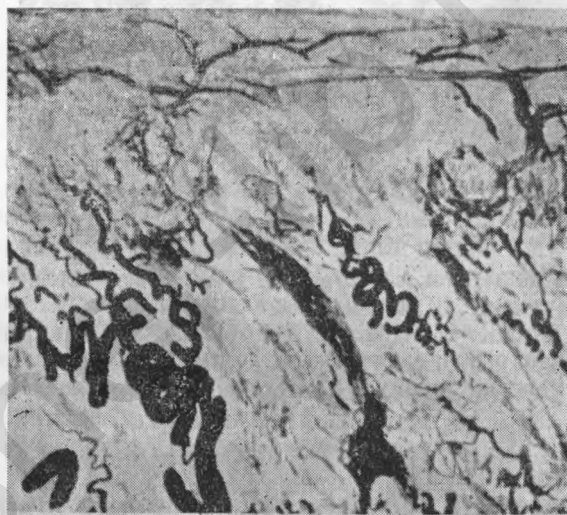


Рис. 33. Микрофотография. Начало фазы пролиферации (по Оккею).

2. Теория Г. Смиса и О. Смиса о наступлении менструации. Эти авторы рассматривают менструацию как своеобразный стресс и наступление ее — как следствие образования менотоксина. По их мнению, менотоксин образуется в большом количестве, если эндометрий „обработан” прогестероном; поэтому при ановуляторном цикле менотоксина образуется меньше, чем при овуляторном, так как во время монофазного цикла не образуется желтое тело и не происходит экскреции прогестерона. Г. Смис и О. Смис полагают, что менотоксин является „атипическим” эйглобулином, не растворимым в воде и физиологическом растворе. Если его ввести неполовозрелым крысам, у них наступает прилив крови к носу и глазам.

3. Гипотеза Мерки. Кровоснабжение миометрия и эндометрия схематически представлено на рис. 32. Из артерий, снабжающих миометрий, исходят радиальные артерии. Эти радиальные артерии бывают двух родов: одни из них, прямые, обеспечивают кровоснабжение глубоких



слоев эндометрия, его базальную часть. Другие артерии, которые также исходят из радиальной артерии и имеют извитую форму (спиральные артериолы), обеспечивают кровоснабжение поверхностного так называемого функционального слоя эндометрия (рис. 33, 34, 35). Во время фолликулярной фазы, фазы пролиферации, высота функционального слоя эндометрия увеличивается не более чем в 2 раза, в то время как рост спиральных артериол происходит значительно быстрее и длина их увеличивается почти

в 5 раз. Вследствие этого превышает количество спиральных изгибов артерии. В таких случаях правильнее говорить о штопорообразных изменениях артериол, чем об их „спиральных” изменениях, хотя этот термин уже нашел широкое применение в литературе.

Во второй фазе менструального цикла эндометрий продолжает расти и вновь увеличивается вдвое, в то время как в течение этого же периода длина спиральных артериол возрастает в 10 раз. Венозная система в это время значительно расширяется.

Рис. 34. Микрофотография. Конец фазы пролиферации (по Оккею).

За 24—48 часов до наступления менструации после резкого падения титра фолликулярного гормона и прогестерона возникают первые явления регресса эндометрия. Вследствие интенсивного в это

время всасывания

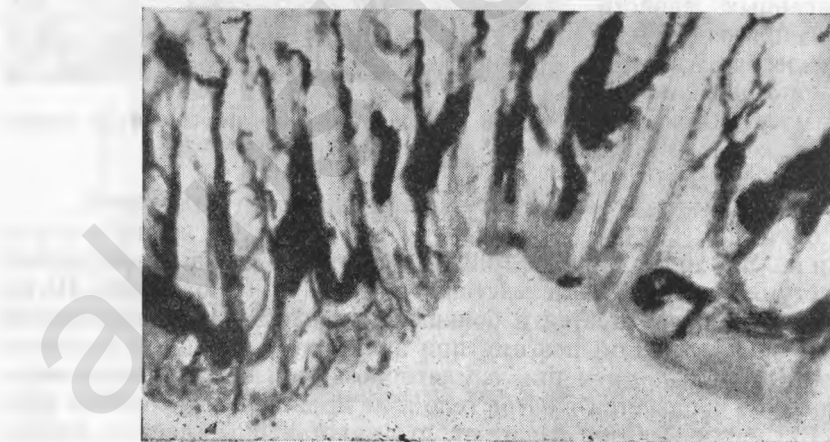


Рис. 35. Микрофотография. Предменструальная фаза (по Оккею).

время всасывания отечной жидкости вновь повышается количество туров спирали артериол и, таким образом, образуется стаз кровообращения, нарушается питание эндометрия и наступает некроз его. В это время освобождаются субстанции, обладающие вазоконстриктивными свойствами. Это

резкое сокращение спиральных артериол приводит к ишемии в поверхностных слоях (в функциональной части) эндометрия. При этом образуются вещества, по-видимому, типа гистамина, вызывающие затем вторичное расширение сосудов и кровотечения.

Менструальная функция женщины начинается с 11—15 лет и продолжается до 45—52 лет. Это период активной функции яичника. У женщин, лишенных яичников или матки, менструальная функция отсутствует.

Для выяснения причин и механизмов, благодаря которым осуществляется менструальная функция, необходимо в первую очередь проследить, какие изменения происходят циклически в яичнике и матке. Уже давно известно, что менструация не наступает у женщин, лишенных яичников, хотя у них имеется матка, или у женщин, у которых матка удалена и яичники оставлены. Следовательно, для осуществления менструации необходимо нормальное развитие и функционирование как яичников, так и матки. Рассмотрим те изменения, которые циклически происходят в яичнике.

### ЯИЧНИКОВЫЙ ЦИКЛ

В начале каждого цикла происходит рост и увеличение фолликулов. Из группы растущих фолликулов выделяется один, который развивается до стадии зрелого фолликула (граафова пузырька), в то время как остальные частично атрезируются, частично подвергаются обратному развитию.

Яйцеклетка растет и увеличивается от 100 до 140  $\mu$ . Во времени образования граафова пузырька яйцеклетка достигает размера 15—20 мм.

Фолликулярный эпителий вокруг ядра гранулирует и превращается уже в *membrana granulosa*, развивается значительная капиллярная сеть; внутренняя тека уже отграничивается от наружной. Через 14 дней заканчивается созревание фолликула. Тот фолликул, который уже находится на периферии (поверхности) яичника, разрывается (происходит *овуляция*), причем яйцеклетка вместе с частью окружающей ее гранулезы выбрасывается. Кровотечение из теки приостанавливается вследствие свертывания крови и образования фибринозного сгустка. Этим заканчивается фолликулярная фаза.

До последнего времени не было достаточно верного объяснения причины, вызывающей овуляцию. Проведенные Соером, Мерки (Sawyer, Markee, 1951—1957) и др. экспериментальные работы дали возможность понять последовательность нервных механизмов, регулирующих секрецию гипофизом гонадотропных — фолликулостимулирующего и лютеинизирующего — гормонов, под влиянием которых происходит овуляция. Как известно, овуляция у крольчихи происходит только во время *coitus*, в это время происходит раздражение рецепторов влагалища и можно наблюдать выраженное изменение в спонтанной электрической активности базальной части переднего мозга. Это изменение начинается через 30 секунд после начала раздражения и продолжается от 5 до 7 минут, т. е. в течение периода, который у животного совпадает с соответствующей реакцией в поведении [Р. В. Портер и др. (R. W. Porter), 1957].

Соер, Мерки и др. (1949) показали, что внутривенное введение атропина через 15 секунд после *coitus* или дибенамина не позже 1-й минуты после покрытия блокирует овуляцию у крольчихи. Эти результаты показывают, что эффект подавления овуляции атропином происходит более быстро, чем дибенамином. Соер и Мерки полагают, что холинергический медиатор действует на уровне синапсов центральной части гипоталамуса и что нейтроны секретируют при этом адренергический фактор, который освобождается на уровне окончания нервов, достигает сосудов *eminentia mediana*, чтобы здесь влиться в ток крови и достигнуть передней доли гипофиза. Как

известно, хлорпромазин и резерпин блокируют овуляцию. Эти препараты оказывают свое депрессирующее действие на кору головного мозга.

У всех животных с половой функцией связаны изменения активности латеральной преоптической и передней гипоталамической областей. Связь этих изменений с половым циклом подтверждается тем обстоятельством, что их удается зарегистрировать только во время спонтанной течки или течки, вызванной введением эстрогенных гормонов: вне периода течки подобную активность нельзя вызвать никакими способами. Изменения эти являются выражением нервной активности, вызывающей выделение гонадотропного гормона гипофизом и включение механизма овуляции.

Дей (F. L. Deу, 1941), Гиллярп (N. A. Hillarp, 1949), Грин (M. A. Green, 1953) и др. могли показать, что нарушение гипоталамической области приводит к атрофии половых органов, в то время как двустороннее повреждение паравентрикулярных ядер приводит к наступлению длительного, перманентного эструса. Повреждение задней части гипоталамуса не приводит

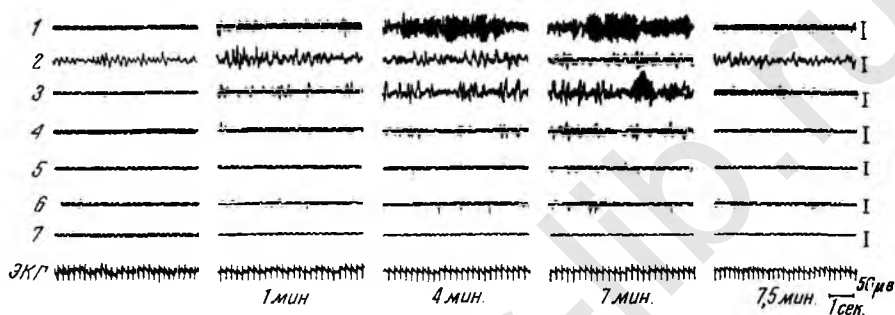


Рис. 35а. Изменение электрической активности разных отделов мозга кролика через различные сроки после раздражения вагины (по Соьеру).

1 — лобная область коры; 2 — лимбическая область коры; 3 — латеральная преоптическая область; 4 — медиальная преоптическая область; 5 — внутренняя капсула; 6 — вентро-медиальная гипоталамическая область; 7 — мамиллярные тела.

к нарушению половой сферы животного. Однако Соер указывает, что и после более каудальных повреждений в задней гипоталамической области или среднем мозге способность к спариванию исчезает или значительно снижается и у животных длительное время не наступает течки. Гипофиз и яичники при этом не повреждены, так как путем прямого раздражения гипофиза удается вызвать овуляцию.

Таким образом, нужно полагать, что изменения в преоптической и переднелатеральной областях гипоталамуса, по-видимому, передаются гипофизу через вентро-медиальные структуры туберальной области, так как при экспериментальном разрушении именно этих структур у кролика прекращается овуляция, следующая за coitus (рис. 35а).

Гиллярп на основании своих экспериментов пришел к заключению, что в гипоталамусе существует центр, который регулирует выделение лютеинизирующего гормона и устанавливает ритм секреции гипофизарных гормонов. Фаза нарастания выделения фолликулярного гормона приводит к автономной активизации гипофиза.

По Г. Мэгуну (1960), способность ретикулярной формации среднего мозга влиять на возбудимость гипоталамуса может регулироваться посредством системы отрицательной обратной связи, в результате которой при повышении концентрации гормонов и циркулирующей крови уменьшается или прекращается секреция гипофизом тропных гормонов. При повышении концентрации адренокортикальных или половых гормонов в крови возникают отчетливые изменения электрической активности гипоталамуса.

Снижение секреции тиреотропного гормона происходит только при непосредственном введении гормона щитовидной железы в гипофиз. Прекращение спонтанной или вызываемой coitus овуляции под влиянием различных фармакологических препаратов — нембутала, морфина, хлорпромазина или резерпина, — возможно, следует приписать свойственной всем этим препаратам способности нарушать возбудимость ретикулярной системы и гипоталамуса.

Как холинолитические, так и адренолитические препараты могут блокировать овуляцию. Холинолитические препараты атропин и бантин, очевидно, действуют на ранние и более центральные стадии в развитии нервных явлений, лежащих в основе секреции гонадотропных гормонов. Напротив, адренолитические препараты дибенамин и SKF-501, вероятно, оказывают влияние на конечное гипоталамическое звено, предшествующее активации гипофиза, а возможно, и непосредственно на секрецию гонадотропного гормона гипофизом. Очевидно, в нейро-эндокринном механизме овуляции участвуют последовательно холинергические и адренергические компоненты. Холинергический компонент расположен проксимальнее, раньше вступает в действие и, возможно, включает центральные афферентные пути, идущие от вагины, адренергический — расположен дистальнее и, возможно, представляет собой конечное гипоталамическое звено, соединяющееся с гипофизом; его собственные функции после включения холинергического компонента значительно расширяются (Г. Мэгун).

В ближайшие дни после овуляции усиливается рост гранулезных клеток, которые увеличиваются; гранулеза окрашивается в желтый цвет. Одновременно из theca interna в гранулезу проникают кровеносные сосуды и в течение 3—4 дней формируется желтое тело.

Вследствие усиливающейся васкуляризации желтое тело развивается и функция его сохраняется около 10—12 дней. Если яйцеклетка не оплодотворена, то с 12—14-го дня после овуляции желтое тело подвергается обратному развитию; оно сморщивается, подвергается гиалиновому перерождению и постепенно превращается в белое тело (corpus albicans).

В последнее время Блок (Block) из клиники Вестмана показал, что в фазе желтого тела параллельно идет новый рост фолликулов.

Во второй половине стадии созревания фолликула происходит обратное развитие „сопровождающих” его фолликулов, которое продолжается и в первые дни после овуляции. На 17—18-й день начинается новая „волна” роста фолликулов; во второй половине фазы желтого тела рост достигает максимального выражения параллельно максимуму интенсивности желтого тела. В последние дни цикла фолликулы подвергаются обратному развитию и атрезии точно так же, как и желтое тело.

По данным Гольдциера, Хамблена (Hamblen) и др., фолликулярная фаза у 46% женщин продолжается 13—15 дней, а у 68% — 12—16 дней. Фаза желтого тела у 59% женщин продолжается 13—15 дней, а 79,4% — от 12 до 16 дней. В юношеском и климактерическом возрасте длительность фазы желтого тела несколько уменьшается.

Брюэр и Джонес (Brewer и Jones) при гистологическом исследовании яичников 54 женщин с нормальным четырехнедельным циклом, оперированных в первые дни фазы желтого тела, нашли, что овуляция у 53,7% происходит между 13-м и 15-м и у 70% — между 12-м и 16-м днем цикла. Общий диапазон срока наступления овуляции широк: по этим авторам, от 8-го до 19-го дня; наиболее часто овуляция наступает на 14-й день.

Корнер (Corner), производивший гистологическое исследование яичников женщин с регулярными менструациями, установил у 57,1% овуляцию между 13-м и 15-м днем и у 82,2% — между 12-м и 16-м днем. По его данным, диапазон срока наступления овуляции составляет 8—20 дней.

Наиболее часто этот автор наблюдал овуляцию на 13-й день (24%). Согласно наблюдениям большинства авторов, наиболее часто овуляция наступала на 13-й день менструального цикла.

По данным М. С. Малиновского, М. Г. Кушнира и Е. Н. Петровой, полученным ими при изучении митохондриальной структуры клеток желтого тела, овуляция происходит за 10—12 дней до начала менструации.

Что касается причин наступления овуляции, то нужно сказать, что она осуществляется под влиянием гонадотропных гормонов. Раньше полагали, что фолликул созревает под влиянием фолликулостимулирующего гонадотропного гормона; под его же влиянием происходит овуляция, а образование желтого тела — в результате действия лютеинизирующего гормона. В настоящее время получены данные, согласно которым прогестерон экскретируется еще до образования желтого тела, а овуляция совершается под влиянием двух гонадотропных гормонов, как фолликулостимулирующего, так и лютеинизирующего, и, вероятно, также под влиянием андрогенного гормона, который образуется в самом яичнике.

В период половой зрелости овуляция происходит приблизительно каждые 21—24—28—30 дней в зависимости от продолжительности менструального цикла. Обычно этот процесс носит регулярный характер. Однако у некоторых женщин овуляция хотя и наступает, но вследствие нарушения функции слизистой оболочки матки возможность кровотечения исключается. Такой процесс Штиве (Stieve) называет „тихой менструацией“. Этот процесс аналогичен описанному нами состоянию женщины в период выхода ее из аменореи военного времени, когда функция нервной системы уже нормализуется, гормональная деятельность яичника восстановлена, но нарушенная слизистая оболочка матки не реагирует на нормальные импульсы и поэтому внешнее проявление менструации (кровотечение) не наступает. Такое состояние в 1944 г. мы называли скрытой менструацией.

Могут встречаться и другие явления. Так, между двумя менструациями может наблюдаться два раза овуляция. Это явление Штиве называет парациклической овуляцией. При сильном нервном возбуждении, при нервно-психических потрясениях в одних случаях замедляется созревание и лопание фолликулов, а следовательно, и образование желтых тел, в других же, наоборот, созревание фолликулов происходит значительно быстрее и может наступить преждевременная овуляция. Действительно, после нервно-психических потрясений у одних женщин наблюдается длительная аменорея, а у других, наоборот, — длительное маточное кровотечение. Таким образом, нужно признать, что процесс овуляции происходит не только под влиянием гонадотропных гормонов, но контролируется высшим отделом центральной нервной системы.

После овуляции, т. е. через 3—4 дня, на месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело. Лютеиновые клетки возникают из клеток зернистой оболочки (*membrana granulosa*), которые гипертрофируются (реже размножаются). Капилляры *theca interna* разрываются и кровь изливается через зернистую оболочку в уменьшенную фолликулярную полость после спадения стенок фолликула. Эритроциты остаются на внутренней, обнаженной поверхности зернистой оболочки, а выделившийся из плазмы фибрин образует как бы пробку, закупоривающую отверстие фолликула. Капилляры из пограничного слоя *theca interna* разрастаются и прорастают *membrana granulosa*.

В развитии желтого тела Р. Мейер (Meyer) различает следующие 4 стадии.

1. Стадия пролиферации, характеризующаяся большим числом митозов, разрастанием гранулезных клеток и гиперемией *theca interna*.
2. Стадия васкуляризации или железистого метаморфоза. Клетки гра-

нулезы превращаются в лютеиновые клетки, капилляры theca interna выпячиваются вперед, лопаются и вытекающая из капилляров кровь смешивается с фолликулярной жидкостью в полости фолликула. В кровеносных сосудах разрастаются эндотелий и соединительнотканые клетки.

3. Стадия расцвета желтого тела. Лютеиновые клетки образуют складки; излившаяся кровь организуется.

4. Стадия обратного развития желтого тела. Складчатость усиливается, желтое тело сморщивается, лютеиновые клетки дегенерируют. Соединительнотканые волокна рубцуются и гиалинизируются (подвергаются рубцеванию и гиалинизации).

Различают двоякое желтое тело: 1) желтое тело менструальное (по старой терминологии — ложное желтое тело) и 2) желтое тело беременности (по старой терминологии — истинное желтое тело). Если беременность не наступила, то образовавшееся после овуляции желтое тело функционирует 10—12 дней в зависимости от длительности и особенностей менструального цикла женщины. Приблизительно за 2—3 дня до наступления менструации начинается обратное развитие желтого тела; прекращается его гормональная функция, затем постепенно исчезает желтая окраска и оно превращается в белое тело (albicans).

Если яйцеклетка оплодотворена и наступила беременность, желтое тело начинает интенсивно развиваться, его гормональная деятельность повышается. Такое желтое тело функционирует в течение первых  $3\frac{1}{2}$ —4 месяцев беременности.

В дальнейшем функциональная способность желтого тела снижается и даже совсем прекращается. Образование прогестерона продолжается в течение всей беременности, но он продуцируется уже не желтым телом, а плацентой.

### ЦИКЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ МАТКИ

В течение менструального цикла в строении эндометрия происходят следующие циклические изменения.

1. От 4—5-го до 14—15-го дня после начала последней менструации. Стадия созревания фолликула. В эндометрии развивается пролиферативная фаза. Из базального слоя эндометрия поднимается новый плоский поверхностный слой с короткими вытянутыми железами, которые отличаются от базального пласта своим рыхлым строением и быстро достигают 4—5-кратной толщины. Железы выстланы цилиндрическим эпителием с темным ядром, расположенным в середине клетки: протоплазма красится ацидофильными красками. Эпителий в этой стадии характеризуется обильными, многочисленными митозами. На 9—10-й день функциональный слой достигает полного расцвета. Железы слизистой оболочки начинают извиваться. Извилистость желез постепенно усиливается, число митозов увеличивается (рис. 36, 37).

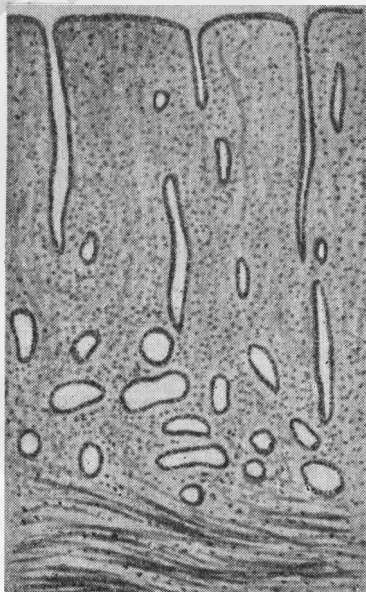


Рис. 36. Микрофотография. Слизистая матки регенерирована, внизу виден мышечный слой, затем базальный и далее функциональный. Скучные железы, прямые железистые трубки.



2. 15—28-й день цикла, что соответствует недавно происшедшей овуляции, развитию желтого тела, а в дальнейшем его расцвету. В эндометрии развивается секреторная фаза. Митоз исчезает. В эпителии обнаруживаются светлые участки, главным образом позади ядра. В последующие дни светлые участки увеличиваются, в клетках обнаруживается гликоген и жир. Происходит перемещение светлых участков из базальных клеток в периферические части железы, ближе к просвету. Извилистость желез

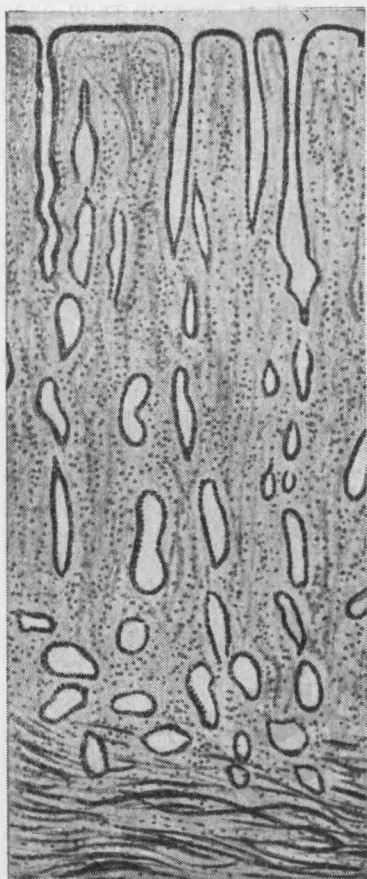


Рис. 37. Микрофотография. Фаза пролиферации маточного менструального цикла („сухая“). Слизистая гораздо выше, толще, железы более многочисленны, продольные разрезы имеют вид штопора (пробочника).

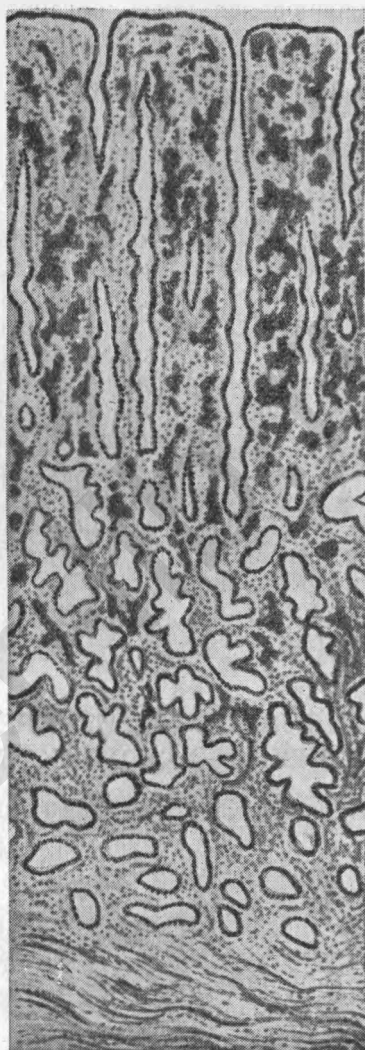


Рис. 38. Микрофотография. Конец секреторной фазы маточного менструального цикла. Слизистая выше всего, сильное развитие желез, на поперечном срезе железы в виде цветка, на продольном — в виде зубцов пилы, в просвете желез имеется содержимое, выхождение крови в строму.

все больше увеличивается, а их просвет постепенно расширяется.

С 19—20-го дня менструального цикла контуры клеток взбухают и разрываются, железы наполняются слизью и хорошо окрашиваются муцин-кармином. Кроме того, обнаруживаются зернышки гликогена. Клетки стромы,

увеличиваясь в объеме, приближаются друг к другу. Секреция желез усиливается. В просвете желез находят обильные количества слизи, хорошо красящейся муцин-кармином; кроме того, много гликогена и жировых капелек. В зависимости от интенсивности секреции железы остаются сильно извитыми или приобретают пилообразную форму. Клетки стромы увеличиваются в объеме; отмечается ясный поверхностный (компактный) слой и отчетливо выраженный слой тех же клеток стромы, располагающихся вокруг гипертрофированных сосудов — децидуальная фаза (рис. 38, 39).

3. 1—4-й день от начала менструации. Оплодотворение не наступило, яйцеклетка погибла. Желтое тело в стадии обратного развития. Начало развития нового фолликула. В эндометрии фаза десквамации и регенерации. За 3—4 дня до наступления менструации можно отметить увеличение числа лейкоцитов, которые наводняют весь функциональный слой. В глубоких частях этого слоя обнаруживаются явления хроматолиза и пикноза. Накануне кровотечения наблюдается резкое переполнение капилляров кровью и нарушение целостности разрыхленной слизистой оболочки. Связь между стромой и эпителием нарушается, функциональный слой отторгается. На 2-й день кровотечения в области базального слоя находят обнаженную раневую поверхность с остатками погибающего и погибшего секреторного слоя. В это же время происходит регенерация слизистой оболочки, которая осуществляется за счет остатков железистых трубок, находящихся в базальном слое. Таким образом, из регенерированного базального слоя впоследствии вновь образуется функциональный слой.



Рис. 39. Микрофотография. Заключительная фаза менструального маточного цикла (менструация). Функциональный слой полностью отторгнут, имеется лишь базальный слой. Поверхность неровная, шероховатая, с обрывками ткани в верхней части функционального слоя экстравазаты.

## ЦИКЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ВЛАГАЛИЩА

У взрослой женщины эпителий влагалища претерпевает циклические изменения соответственно менструальным фазам, причем десквамация эпителия достигает максимума в середине цикла, что, по-видимому, совпадает со временем овуляции. По И. Д. Аристу, у женщин с 21-дневным менструальным циклом максимальное увеличение количества эпителиальных клеток наблюдается к 12—14-му дню; у женщин с 28-недельным циклом — к 14—16-му дню. Максимальное количество лейкоцитов И. Д. Арист нашел в предменструальном периоде. Ко времени овуляции он обнаружил их уменьшение.

По Г. Л. Дозорцевой, резко выраженная десквамация эпителия влагалища у одних женщин совпадает с 10—14-м днем после окончания предыдущей менструации, у других — с 10—16-м днем, т. е. серединой менструального периода, совпадающего приблизительно с временем овуляции. Параллельно с усилением десквамации эпителия нарастает и количество лейкоцитов. После 14-го дня у одних женщин и 16-го дня у других (в за-



висимости от продолжительности менструального цикла) количество клеток плоского эпителия и лейкоцитов уменьшается, а затем вновь увеличивается с 10-го дня после следующей менструации.

Плоский многослойный эпителий влагалища обладает защитным свойством и большой сопротивляемостью в отношении различного рода инфекций и травматических повреждений.

И. Д. Арист установил в гистологической структуре эпителия влагалищной стенки определенные ритмические (циклические) колебания, отражающие гормональную функцию яичников соответственно той или иной фазе менструального цикла.

В стадии относительного покоя (1—5 дней менструального цикла) во влагалищной стенке заканчиваются деструктивные процессы заключительной фазы. Эпителий еще не начинает циклических изменений. Начиная с 5-го дня менструального цикла эпителий слизистой начинает набухать, клетки становятся более ясно выраженными. Это начало циклических процессов соответствует началу пролиферативной фазы эндометрия, отражая воздействие начинающего продуцироваться эстрогенного гормона. Во влагалищном содержимом вначале обнаруживается небольшое число эпителиальных клеток; с 5—6-го дня менструального цикла количество их начинает возрастать.

К 7—8-му дню менструального цикла в структуре эпителия слизистой вагины начинают дифференцироваться два пласта с намечающейся промежуточной зоной уплотненных клеток. Одновременно с этим происходит дальнейшее набухание клеток в слоях основного нижнего пласта. Такая картина слизистой влагалища соответствует пролиферативной фазе эндометрия, отражает влияние эстрогенного гормона яичника.

По мере приближения к сроку овуляции эпителиальные клетки становятся ясно очерченными, сочными, набухшими. Ясно выступает основной нижний утолщенный пласт, промежуточная зона уплотненных клеток и верхний функциональный слой, образованный сочными, местами претерпевающими цитолиз, отторгающимися клетками.

К сроку овуляции, на 14—15-й день менструального цикла, нижний основной пласт представляется широким, клетки его ясно очерчены, сочные, набухшие по всему слою. Функциональный пласт исчезает, промежуточная зона клеток разрыхляется, ороговевает и отторгается.

На 15—16-й день менструального цикла эпителий имеет вид широкого основного пласта с многочисленными слоями ясно очерченных набухших клеток. На поверхности этого пласта отторгаются остатки промежуточной уплотненной зоны клеток.

Такая картина слизистой оболочки влагалища соответствует переходу пролиферативной фазы эндометрия в секреторную.

В период 7—15 дней менструального цикла взаимоотношения форменных элементов содержимого влагалища выражаются прогрессирующим увеличением числа эпителиальных клеток, к 15-му дню достигающим максимального подъема. Вместе с тем количество лейкоцитов к этому сроку остается относительно небольшим.

В эпителии слизистой 17—22 дня менструального цикла происходят изменения двоякого порядка. На поверхности основного слоя клетки вакуолизируются, разрыхляются, подвергаясь деструкции. У основания базальной зоны, на границе *t. propria*, происходит утолщение и уплотнение слоев, свидетельствующие о наступившей в них пролиферации. Такая картина слизистой соответствует секреторной фазе эндометрия, отражает влияние гормона желтого тела (прогестерона).

В период 23—28 дней менструальной функции процессы деструкции клеток на поверхности основного слоя углубляются, эпителиальные

клетки отторгаются. В зоне клеток нижнего пласта, граничащего с *t. pro-  
pria*, видимых изменений не происходит. Клетки этой зоны более темно  
окрашены и неясно очерчены. Картина слизистой в данном случае соот-  
ветствует предменструальной фазе эндометрия и отражает влияние про-  
гестина в период затухания его действия. Во влагалищном содержимом  
после некоторого снижения количества эпителиальных клеток, проис-  
ходящего в периоде 17—20-го дня менструального цикла, обнаруживается  
характерный второй подъем числа эпителиальных клеток, достигающий

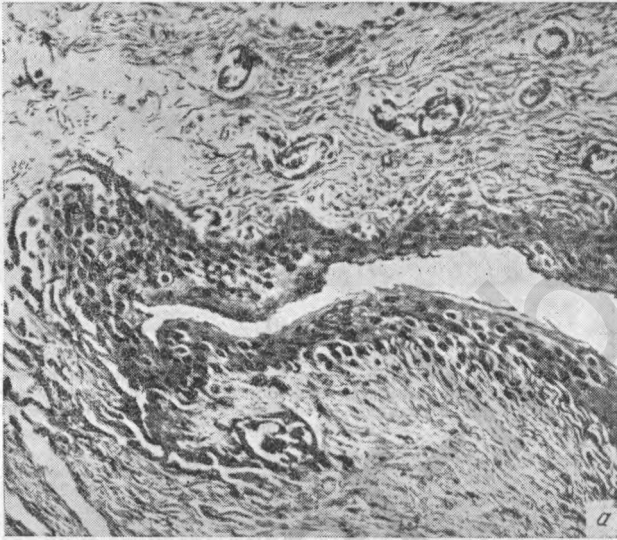


Рис. 40. Микрофотографии. Влагалищный цикл женщины. Гистологическое строение вагинальной стенки (по И. Д. Аристу).

а — 1—2-й день менструального цикла; эпителий расположен ярусом уплотненных, без ясных границ, слоев клеток.

своего максимума к 24—25-му дню. Отличительная особенность этого подъема заключается в параллельном нарастании числа лейкоцитов (рис. 40).

На основе приведенных данных эндокринное воздействие яичниковых гормонов на слизистую влагалищной стенки может быть представлено в следующем виде. Под влиянием эстрогенного гормона эпителий набухает; образуется функциональный слой с промежуточной зоной уплотненных клеток. К моменту овуляции эпителий делается особо сочным; функциональный слой отторгается, гормональное влияние эстрина прекращается. В этот момент эпителий представлен широким пластом клеток, набухших и сочных, с остатками слоев промежуточной зоны.

Первая половина цикла характеризуется, таким образом, прогрессивными процессами. После овуляции на поверхности эпителиальных слоев разворачиваются деструктивные процессы. Вместе с тем из базального слоя в зоне, граничащей с *t. pro-  
pria*, происходит усиленное образование клеток, свидетельствующее о регенеративном процессе. Последние дни цикла знаменуются только деструкцией, происходящей, по-видимому, вследствие ослабления функциональной деятельности гормонов желтого тела.

В субэпителиальной межучточной ткани относительно часто отмечается мелкоклеточная инфильтрация, стоящая, однако, вне какой-либо связи с фазами менструального цикла. Однако в постменструальном периоде

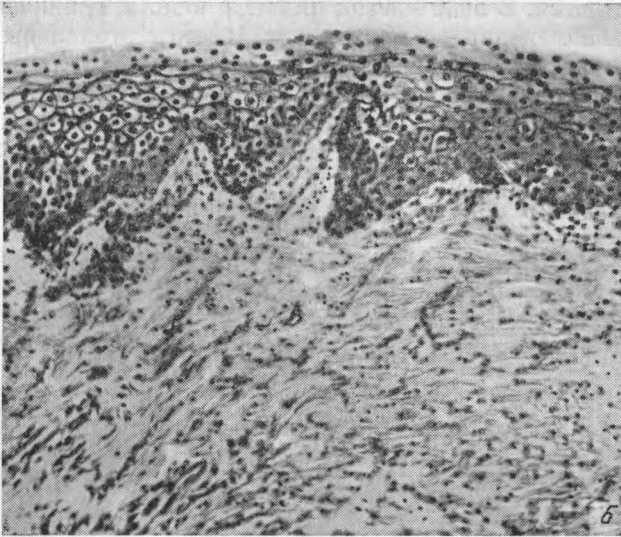


Рис. 40.

*б* — 8—9-й день менструального цикла; эпителий обнаруживает различие между верхними и нижними слоями; в нижних слоях клетки местами отчетливые; едва намечающаяся полоска уплотненных клеток ограничивает поверхностные слои клеток от нижних слоев.

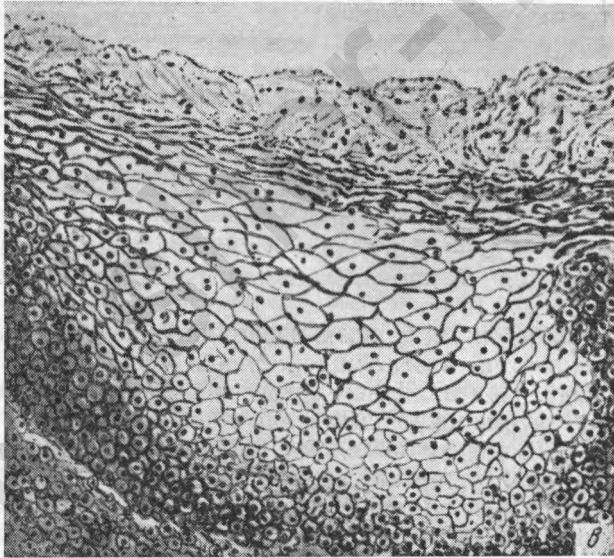


Рис. 40.

*а* — 12—14-й день менструального цикла; эпителий обнаруживает отчетливое различие между нижними и верхними пластинами клеток; нижний широкий пласт составлен слоями сочных, набухших клеток, над этим пластом расположена зона слоев уплотненных клеток; верхний пласт состоит из разрыхленных бесформенных клеток.

происходит накопление лейкоцитов в субэпителиальной зоне, исчезающих по мере приближения ко времени овуляции. Перед наступлением менструации *t. prorgia* обычно имеет хорошо развитую сосудистую сеть.

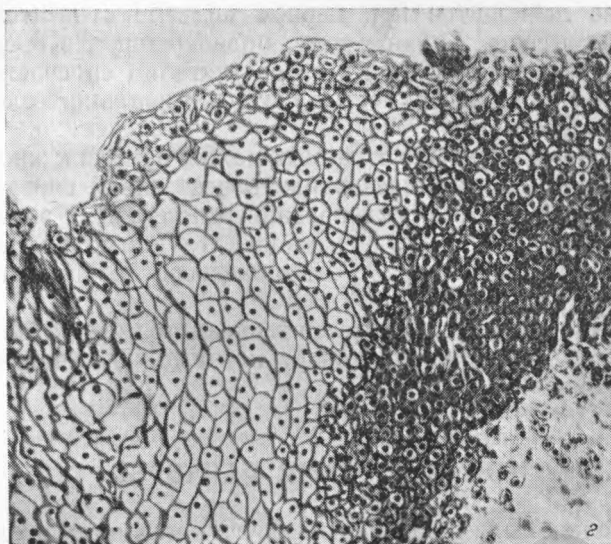


Рис. 40.

а — 17—18-й день менструального цикла; эпителий в виде широкого пласта, состоящего из слоев набухших клеток; в поверхностной зоне клетки вакуолизированы и разрыхлены.

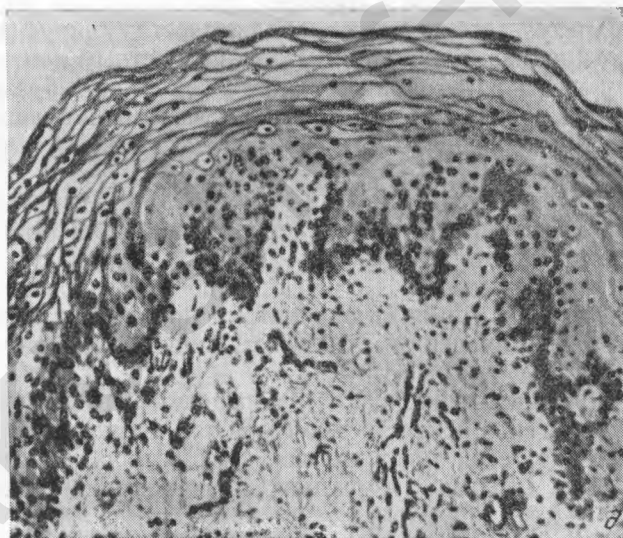


Рис. 40.

б — 23—24-й день менструального цикла; верхняя зона эпителиального пласта состоит из слоев вакуолизированных, уплотненных, разрыхленных, отторгающихся клеток; слои клеток нижней зоны неясно выражены и уплощены.

При исследовании влагалищного содержимого обнаружены некоторые особенности взаимоотношений форменных элементов, характерные для различных фаз менструального цикла.

Первая его половина характеризуется прогрессивным увеличением числа эпителиальных клеток, достигающих максимального количества к 24—25 дню в предменструальном периоде.

Количество лейкоцитов при первом подъеме относительно низкое, при втором же высокое. По-видимому, происходящая в предменструальном периоде деструкция глубоких слоев эпителия способствует проникновению лейкоцитов на поверхность из субэпителиального слоя, в котором они обнаруживаются.

„На основании приведенных данных можно прийти к заключению, что методом гистологического исследования влагалищной слизистой и количественным определением десквамированных клеточных элементов содержимого влагалища удалось установить известную закономерность циклических преобразований эпителия, выстилающего поверхность влагалищной трубки.

Динамика циклических процессов выражается структурными изменениями эпителия влагалищной стенки, которые обусловлены влиянием гормонов яичника” (И. Д. Арист).

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

После того как были описаны морфологические изменения в яичниках и слизистой оболочке матки в течение менструального цикла, необходимо выяснить, под влиянием каких гормональных воздействий осуществляются эти изменения. Необходимо также сопоставить циклические изменения, которые имеют место в яичнике и эндометрии, с тем, что происходит в гипофизе, в его передней доле.

Из предыдущего изложения известно, что созревание фолликула осуществляется в результате действия фолликулостимулирующего гормона передней доли гипофиза, а овуляция — под совместным контролем фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов; образование желтого тела яичника происходит под влиянием лютеинизирующего гормона, а образование прогестерона — под влиянием также и лютеотропного гормона.

Во время созревания фолликула (с 1-го по 14—15-й день цикла) в эндометрии происходят процессы регенерации и пролиферации. В фазе функционирования желтого тела (15—25—26-й день цикла) эндометрий находится в стадии секреции. Во времени обратного развития желтого тела (25—26—28-й день цикла) в эндометрии происходит процесс десквамации. Циклические изменения в гипофизе, яичнике и эндометрии сопоставлены в табл. 8.

Из многочисленных клинических наблюдений известно, что в результате введения эстрогенов искусственно создается усиленная пролиферация эндометрия. Однако, если прервать введение эстрогенов или же резко снизить дозировку вводимых гормонов, происходит десквамация эндометрия.

Точно так же, если искусственно создать прегравидарную (секреторную) фазу путем введения прогестерона, наблюдается такая же отслойка слизистой оболочки. При введении одного прогестерона или комбинации его с очень небольшими дозами эстрогенов отмечается та же картина.

Кауфман (Kaufmann) и др. полагают, что вследствие такого падения титра половых гормонов происходит десквамация слизистой оболочки, причем в первую очередь уменьшается титр прогестерона, а затем уже эстрогенов.

Мерки наблюдал изменение слизистой оболочки матки, пересаженной в переднюю камеру глаза обезьяны. Непосредственно перед менструацией происходит явное сморщивание слизистой, спадает отек в спонгиозном слое как следствие изменения в сосудистой системе слизистой оболочки.

Состояние эндометрия в зависимости от выделения гормонов гипофиза и яичника

День цикла	Гормоны гипофиза	Гормоны яичника	Эндометрий
1—4-й	Фолликулостимулирующий	Начало роста фолликула; слабая секреция эстрогенов	Десквамация и регенерация
5—12-й	Фолликулостимулирующий	Рост фолликулов; эстрогенные гормоны	Пролиферация
13—14-й	Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий	Овуляция; эстрогенные гормоны; слабая секреция прогестерона	Пролиферация
15—26-й	Лютеинизирующий и лютеотропный	Прогестерон; эстрогенные гормоны	Секреция
27—28-й	Фолликулостимулирующий	Резкое падение титра прогестерона и эстрогенов	Начинающиеся процессы десквамации

У кастрированной обезьяны, искусственно активированной путем введения эстрогенов и прогестерона, десквамации слизистой оболочки удается избежать; если доза эстрогенов и прогестерона ежедневно снижа-

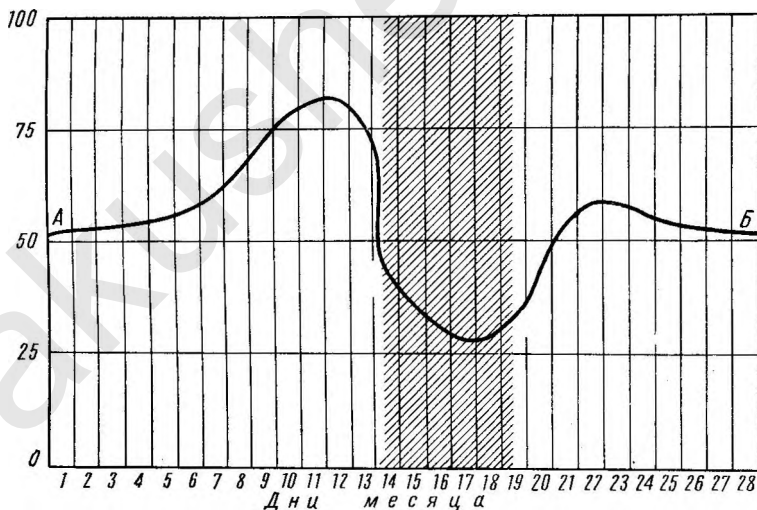


Рис. 41. Кривая напряженности (АБ) важнейших жизненных процессов в женском организме — «менструальная волна»

ется на  $\frac{1}{10}$ , отмечается обратное развитие слизистой оболочки без ее десквамации. Если же дозы вводимых гормонов уменьшить наполовину, то десквамация произойдет. Это объясняется тем обстоятельством, что гормоны яичника резко повышают проницаемость сосудов эндометрия, способ-

ствуя набуханию слизистой оболочки матки. Этим свойством обладают эстрогены и особенно прогестерон. Предменструальное же падение титра гормонов ведет к снижению проницаемости сосудов, к интенсивному рассасыванию жидкости в эндометрии и, таким образом, к сморщиванию слизистой оболочки и нарушению важных процессов, поддерживающих ее нормальное состояние.

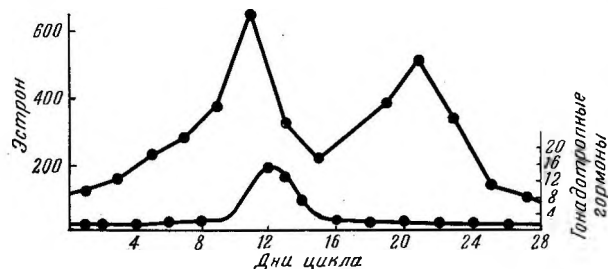


Рис. 42. Ежедневное выделение эстрогенов и гонадотропных гормонов в течение нормального менструального цикла (по д'Амуру).

Прежде чем назначить при гинекологических заболеваниях ту или иную гормонотерапию, необходимо составить себе представление о динамике экскреции половых гормонов у данной больной. Половые гормоны — эстрогены, прогестерон и гонадотропные гормоны передней доли гипофиза — в нормально функционирующем организме женщины экскретируются циклически в соответствии с менструальным циклом данной женщины; вернее, периодические изменения в слизистой оболочке матки, во всем организме женщины (Д. О. Отт; рис. 41), в частности и в отношении функции желез внутренней секреции, происходят циклически в зависимости от ряда сложных процессов (рис. 42 и 43).

Следовательно, нельзя говорить о какой-то постоянной и однообразной экскреции гормонов, особенно половых. В течение нормального менструального цикла экскреция половых гормонов меняется как в смысле превалирования одного гормона над другим (эстрогена — над гормоном желтого тела, фолликулостимулирующего — над лютеинизирующим гонадотропным гормоном передней доли гипофиза), так и в смысле количественного выделения гормонов. Но вместе с тем можно отметить закономерные в определенные дни менструального цикла „выходы” преимущественно того или иного гормона, так называемые пики экскреции гормонов. Наиболее удобно определять качественное и количественное выделение гормонов с мочой.

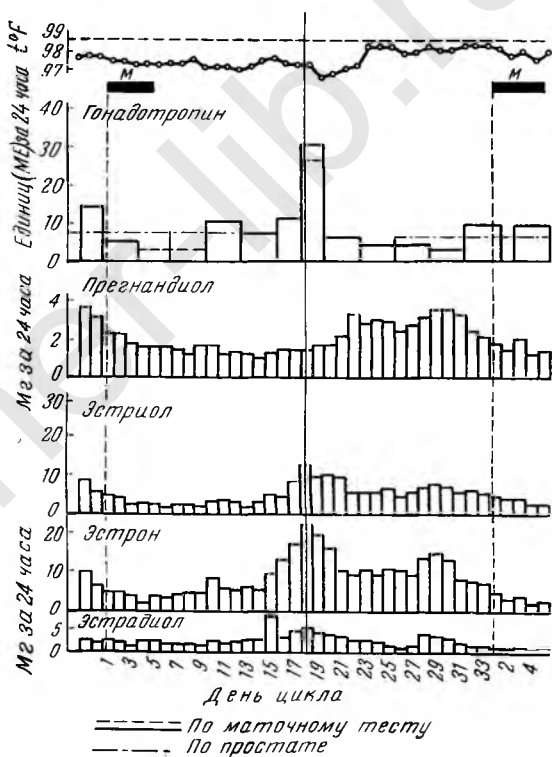


Рис. 43. Выделение гормонов в течение нормального менструального цикла. Больная 27 лет, нерожавшая (по Брауну и др.). Верхняя кривая — утренняя температура по Фаренгейту.



В клинике санитарно-гигиенического факультета I МОЛМИ установлены (С. Е. Файермарк) следующие „пики” выхода эстрогенных гормонов у здоровой женщины с нормальным 28-дневным менструальным циклом.

Первый пик	6—7-й день от начала менструации; соответствует началу созревания фолликула	Эксcretируется 50—100 м. е. на 1 л мочи
Второй пик	12—16-й день от начала менструации; соответствует овуляции	Эксcretируется 100—300 м. е. на 1 л мочи
Третий пик	За 6—8 дней до наступления менструации; соответствует расцвету желтого тела	Эксcretируется 2000 м. е. на 1 л мочи
	За 1—2 дня до наступления менструации	Гормоны не эксcretируются

При нормальном менструальном цикле обнаружено два подъема (пика) эксcretии гонадотропных гормонов передней доли гипофиза: один — предовуляторный, второй — в первый день менструации. Предовуляторный пик связан с процессом овуляции и весьма постоянен; второй пик менее постоянен.

Таким образом, однократное определение половых гормонов у женщины не дает правильного представления о функции яичников, но может даже ввести в заблуждение и повести к неправильной диагностике, неправильному и вредному для организма женщины назначению гормонов.

Например, не находя эстрогенных гормонов в моче, взятой за 1—2 дня до менструации, нельзя ставить диагноз гипофункции яичника; назначение эстрогена только на этом основании неправильно и может причинить вред женщине. Наоборот, обнаружив за 6—8 дней до менструации 2000 м. е. эстрогенов в 1 л мочи, нельзя говорить о гиперфункции яичника и делать на основании этого какие-либо практические выводы.

Для правильного суждения о функции яичника необходимо производить анализы хотя бы через 1—2 дня в течение 4 недель, т. е. не менее 10—14 анализов на протяжении менструального цикла. Упрощенное представление о двухфазной смене эксcretии половых гормонов, т. е. что в фазе регенерации и пролиферации — во время созревания фолликула — происходит эксcretия фолликулярного гормона, а в период от овуляции до менструации — в фазе секреции — выделение прогестерона, сугубо схематично и неправильно. Выделение обоих гормонов как эстрогена, так и прогестерона фактически происходит почти в течение всего менструального цикла. Эксcretия эстрогенных гормонов начинается приблизительно с 5—6-го дня, считая от первого дня менструации и прекращается за 1—2 дня до ее наступления.

В последнее время доказано, что прогестерон образуется не только во время функционирования желтого тела; образование этого гормона начинается еще до овуляции. Так, Л. Диббельт (L. Dibbelt, 1953), Ф. Гофман (F. Hoffmann), Г. В. Ордынец (1954) экспериментально доказали, что образование прогестерона начинается в фолликуле еще до овуляции. Выделение прегнандиола выражается в следующих цифрах: 1) в фазе пролиферации — от 0,7 до 1,5 мг в 24 часа (среднее 1,12 мг); 2) в лютеиновой, секреторной фазе — от 2,1 до 4,2 мг (среднее 0,63 мг).



В настоящее время считается, что для овуляции необходимы фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гонадотропные гормоны, а по мнению Бушбека (1954) и др., по всей вероятности, и мужской половой гормон. Это имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение, особенно если рассматривать гормонотерапию не только как заместительную, но и как регулируемую.

Из дальнейшего будет видно, что при назначении гормональной терапии для регулирования менструального цикла мы никогда не ограничиваемся введением одного фолликулина или одного прогестерона, а в дни, которые должны соответствовать овуляции, до и после нее всегда назначаем комбинированную терапию двумя гормонами (эстрогенами и прогестероном).

В заключение настоящего раздела о нормальном менструальном цикле и экскреции гормонов, связанной с этим циклом, нам хотелось бы остановиться на некоторых вопросах, дискутируемых в литературе в настоящее время.

Бушбек (1954), основываясь на ряде литературных данных, высказывает некоторые новые соображения, имеющие теоретическое и практическое значение.

По его мнению, в противовес прежним воззрениям фолликулостимулирующий гормон вначале действует не на гранулезу, а на *theca interna* фолликула; *theca* при этом растет, но еще не продуцирует гормона. Образование эстрогена происходит только тогда, когда к фолликулостимулирующему гормону присоединяется второй гипофизарный — лютеинизирующий гормон.

Совместное воздействие фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и образующегося в *theca* эстрогена осуществляется путем непосредственного их контакта с клетками гранулезы и ведет к росту последней. Таким образом, не гранулеза образует во время роста фолликулярный гормон, а продуцирующийся в *theca* эстроген стимулирует рост гранулезы.

Однако этого недостаточно для образования полости фолликула, для чего нужно совместное действие фолликулостимулирующего и, возможно, андрогенного гормонов.

Разрыв фолликула и лютеинизация в настоящее время рассматриваются (Бушбек, 1954) как результат влияния фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и андрогенного гормонов. Для наступления секреции прогестерона желтым телом нужен еще и третий гипофизарный гонадотропный гормон, так называемый лютеотропный гормон (ЛТГ), идентичный лактогенному гормону (пролактину). Ввиду того что в организме женщины прогестерон обнаружен до разрыва фолликула, возникает вопрос о месте его образования (в надпочечнике или фолликуле). В настоящее время имеются экспериментальные данные, указывающие, что прогестерон образуется в фолликуле еще до овуляции. После разрыва фолликула гормональная деятельность по существу почти не меняется. Прогестерон продуцируется под влиянием лютеотропного гормона, который, кроме того, стимулирует развитие гранулезных клеток и поддерживает их деятельность. Дальнейшее образование фолликулярного гормона продолжается.

По Бушбеку, гранулеза продуцирует только прогестерон и ее активность проявляется за несколько дней до овуляции; эстрогены же образуются в клетках *theca* фолликула.

## XI. АМЕНОРЕЯ

Как физиологическое явление аменорея наблюдается: 1) перед половым созреванием, 2) в период менопаузы, 3) во время беременности, 4) отчасти во время кормления грудью. У некоторых женщин отсутствует внешнее проявление менструации, т. е. у них нет наружного кровотечения из половых органов вследствие механического препятствия оттоку крови (атрезия влагалища или шейки матки или же отсутствие отверстия в девственной плеве). В этих случаях менструация наступает, так как имеет место нормальный яичниковый цикл (созревание фолликулов, овуляция, образование желтого тела), а также маточный цикл, т. е. пролиферация и секреция слизистой оболочки, а затем и ее десквамация. При этом происходит менструальное кровотечение, но вследствие препятствия оттоку менструальная кровь скапливается во влагалище или в матке. Такое явление не может считаться истинной аменореей и носит название криптоменореи. Аменорея, продолжающаяся меньше 30 дней, называется запоздалой менструацией, или „спаниоменореей”.

В период полового созревания, даже после того как уже были одна или две менструации, в дальнейшем менструации могут наступать с довольно значительными перерывами — не только в 2—3 месяца, но даже в 6—12 месяцев и более. Это так называемый период установления менструального цикла, когда менструации приобретают ритмичный характер и наступают в более или менее определенные сроки.

Мы считаем, что если ритм менструаций не установился в течение года, то это явление нужно считать патологическим. Если и в дальнейшем ритм менструаций не наладился, необходимо выяснить причину этого нарушения; обычно она заключается в недоразвитии половых органов и недостаточной функции яичников, а возможно, и гипопифиза.

Такой же характер неритмичных менструаций наблюдается и в климактерическом возрасте перед установлением менопаузы.

После родов менструация наступает обычно через 6 недель. Она бывает довольно обильной и нередко носит профузный характер. Во время кормления грудью почти у 50% матерей наблюдается аменорея, которая может продолжаться от 4—5 месяцев до 2 лет; в среднем она длится 8—9 месяцев.

Кровотечения типа менструации после родов часто бывают ановуляторными. В настоящее время полагают, что первая менструация после родов является ановуляторной. У 25% женщин, кормящих грудью, ректальная температура при обследовании оказалась монофазной. Как полагают некоторые авторы, нормальная овариальная функция устанавливается только после отнятия ребенка от груди.

Эльснер (Elsner, 1953) на основании своих исследований пришел к заключению, что у 55,4% кормящих грудью женщин наблюдаются истинные менструации, а у остальных 44,6% кровотечения, даже ритмические, являются ановуляторными. По его мнению, генеративная деятельность яичников восстанавливается полностью в среднем через 90 дней после родов, т. е. к тому времени устанавливается истинная менструация.

Преждевременное отнятие ребенка от груди приводит к более раннему восстановлению функции яичника. Наоборот, после восстановления истинной менструальной функции молокоотделение у матери уменьшается.

Рассмотрим причины патологической аменореи. Среди этих причин нужно различать местные, вернее, анатомические, изменения и общие причины.

К местным причинам относятся отсутствие влагалища и матки, опухоли яичников, деструктивные необратимые процессы в слизистой оболочке и др. Общие причины играют в возникновении аменореи значительно большую роль, чем местные, которые встречаются несравненно реже. Общих причин аменореи очень много, и вполне правы те авторы, в особенности наши отечественные (В. С. Груздев, М. С. Малиновский), которые всегда указывали, что причиной аменореи в большинстве случаев являются не столько аномалии полового аппарата женщины, сколько нарушения общего экстрагенитального характера. Действительно, даже у тех женщин у которых определяются кисты обоих яичников, менструальная функция может быть сохранена, так как в незначительных кусочках сохранившейся нормальной яичниковой ткани все же остается достаточно фолликулов для того, чтобы происходили процессы овуляции и образования желтых тел.

Вместе с тем при наличии кисты только одного яичника, но больших размеров, каковыми являются псевдомуцинозные кисты, может наступить аменорея, хотя второй яичник полностью сохранен и функционирует. Это объясняется тем, что при таких больших кистах расходуется очень много жизненно важных материалов, идущих на рост этой кисты, понижается питание и менструация как реакция целостного организма отсутствует. Мы уже не говорим о значении, которое имеют в возникновении аменореи истощающие организм инфекционные заболевания, характер питания, нервно-психические состояния, бытовые условия, образ жизни и т. д.

Важно учитывать заболевания желез внутренней секреции (диабет, заболевания щитовидной железы — гипертиреоз и гипотиреоз), которые нередко являются причиной аменореи: во-первых, эти заболевания сопровождаются нарушением ряда важнейших функций организма, особенно обмена, что, несомненно, может привести к нарушению деятельности яичников и наступлению аменореи; во-вторых, гипер- и гипотиреоз в некоторых случаях рассматриваются как следствие нарушения функции гипофиза; при этом не только нарушается выработка тиреотропного гормона, но, по-видимому, может иметь место и нарушение образования гонадотропных гормонов.

## **НЕЙРО-ПСИХОГЕННЫЙ ГЕНЕЗ АМЕНОРЕИ**

Обратимся к ряду весьма разнообразных причин, однако имеющих одно общее происхождение, которые можно объединить под названием „нейро-психогенный генез” аменореи. Нужно полагать, что все разно-

образные причины, которые мы будем рассматривать, являются следствием нарушения функции не только гипофиза, но и центральной нервной системы и ее высшего отдела — коры головного мозга. К ним нужно отнести нервно-психические заболевания, как-то: шизофрению, деменцию и другие травмы не только нервные, но и физические, которые без сомнения отражаются на функции центральной нервной системы, депрессию на почве боязни беременности, аменорею военного времени и др.

Уже давно известно, что перемена обстановки, обычных условий жизни может привести к аменорее; переезд из деревни в город, на место новой работы, выполнение новых непривычных обязанностей, изменение обстановки и условий жизни, переутомление часто являются причиной аменореи. Переутомление как умственное, так и физическое (мышечное) мы в основном относим также к нейро-психогенным факторам, вызывающим аменорею, ибо физическое переутомление ведет к лабильности вегетативных центров, дисфункции гипофиза и вследствие этого к уменьшению продукции гонадотропного гормона или его отсутствию. К причинам нейро-психогенного характера надо отнести влагалищно-пузырные, кишечно-влагалищные и другие свищи; общая подавленность, тяжелое физическое состояние и моральные страдания таких женщин ведут к депрессии, в результате чего понижается функция гипофиза и уменьшается выработка эстрогенных гормонов.

Таким образом, разнообразные на первый взгляд причины, как травма, перемена обстановки, переутомление, свищи, не говоря уже о нервно-психических заболеваниях, могут, а вернее, должны быть, объединены в одну группу, в которой причиной аменореи является нейро-психогенный фактор.

После обсуждения общих причин перейдем к рассмотрению вопроса о роли эндокринных нарушений в происхождении аменореи.

## **ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ПРИЧИНА АМНОРЕИ**

По гормональному генезу заболевания различают следующие основные типы больных аменореей; с первичным нарушением функции яичников, гипофиза или щитовидной железы. Нельзя полагать, что эти типы являются чистыми, ибо во многих случаях имеется сочетание поражений гипофиза и яичников, щитовидной железы и яичников. Эти комбинации весьма вероятны, так как при заболевании гипофиза или щитовидной железы изменения функции яичников нередко бывают вторичными. Следовательно, выясняя основную причину заболевания, вернее, первичный момент поражения того или иного органа или железы, нужно полагать, что причиной аменореи является: 1) первичное поражение яичников, 2) первичное поражение гипофиза, 3) первичное поражение щитовидной железы.

Перейдем к рассмотрению отдельных типов больных в зависимости от первичного поражения того или иного органа.

### **Первичное поражение яичников**

В таких случаях наблюдается понижение или постепенное угасание функции яичников, т. е. больные, если судить по состоянию яичников, являются прототипом женщины в фазе менопаузы.

Важно учесть и то обстоятельство, что при первичной слабости яичников, пониженной их функции в течение всего детородного периода менопауза наступает очень рано, значительно раньше, чем у других

женщин. Следовательно, при первичной слабости яичников наблюдается понижение их функции во время полового созревания, в стадии половой зрелости, а также раннее наступление менопаузы. У таких больных заболевание плохо поддается лечению. Вследствие первичной слабости яичников и недостаточного образования эстрогенов матка плохо развивается оболочка и пониженная функция ее интерорецепторов резко снижают восприятие этим недоразвитым органом гормональных импульсов, даже если эстрогены подводятся извне в достаточном количестве.

Вторичные половые признаки у этих женщин также слабо развиты, матка у них инфантильна. У этой группы больных наряду с атрофией эндометрия отмечается незначительное количество и даже полное отсутствие эстрогенных гормонов в моче и, наоборот, повышение продукции гонадотропного гормона, т. е. имеет место такое состояние, какое мы наблюдаем у женщин в менопаузе.

Однако явления, которые наблюдаются у очень многих в период менопаузы, т. е. „игра вазомоторов”, приливы крови к голове, потливость, у таких женщин в молодом возрасте отсутствуют. Отмечается подавленное состояние, иногда раздражительность вследствие отсутствия менструаций, что, несомненно, отрицательно влияет на психику больной. Кроме того, при первичной недостаточности функции яичников имеет место и бесплодие.

### **Аменорея на почве нарушения функции гипофиза**

Это наиболее часто встречающийся тип аменореи, причем первопричиной его является дисфункция или гипофункция гипофизарно-гипоталамической области.

Гипофизарная форма аменореи встречается при следующих заболеваниях:

1) адипозо-генитальном синдроме Фрелиха;

2) кахексии Симмондса, которая представляет собой результат пангипопитуитаризма (вследствие деструктивного процесса в гипофизе, тромбоза сосудов гипофиза, опухоли, сифилиса гипофиза). При этом наблюдается аменорея, астения, анорексия, гипотермия, гипотония, гипогликемия, понижение основного обмена, понижение экскреции 17-кетостероидов. Наступает преждевременное старение. Весьма часто встречается гипотиреоз, гипогонадизм, гипофункция надпочечника;

3) синдроме Шихана, при котором отмечается аменорея, агалактия, слабо выраженная растительность на лобке и под мышками. Эти явления представляют собой следствие некроза передней доли гипофиза, тромбоза его сосудов вследствие шока или резкой кровопотери в родах или в раннем послеродовом периоде;

4) гипопитуитаризме: а) хромофобной аденоме (при этом наблюдается прогрессивная атрофия зрительного нерва), б) эозинофильной аденоме, при которой наблюдается гигантизм, *acromegalia simplex*.

У больных часто можно отметить синдром Фрелиха *dystrophia adiposogenitalis*, который описан Фрелихом (Frölich) как следствие опухоли придатка мозга. Однако Фультон и Бейли считают, что ожирение при опухолях гипофиза зависит не от нарушения функции самого гипофиза, а от сопутствующего повреждения гипоталамуса. Описанный симптом наблюдается не только в результате деструктивной опухоли гипофиза, но и при гипофункции передней доли придатка мозга. Поэтому не следует считать, что во всех случаях адипозо-генитальной дистрофии имеет место заболевание Фрелиха, так как дисфункция гипофиза сопровождается

явлениями, при которых аменорея представляет собой характерный симптом.

При недостаточности функции гипофиза можно отметить отсутствие менструаций, а иногда скудные менструации, недоразвитие матки, общее ожирение. Обычно эти больные низкого роста, конечности у них короткие. Отложение жира непропорционально и неравномерно; больше всего жировых отложений в плечевом поясе, на руках, грудных железах; талия низкая, короткая, а затем начинается второй пояс жира в области живота, ягодиц, бедер. Жировые отложения нарастают очень быстро.

Мы наблюдали больных, у которых в течение года вес увеличивался на 25 кг. В литературе приводятся случаи увеличения веса у таких больных на 30—40 кг в течение года. У некоторых женщин наблюдается оволосение по мужскому типу: по белой линии живота, на бедрах, а также на лице. Основной обмен нормален или немного понижен. Содержание сахара в моче и крови не превышает физиологических границ.

Выше уже неоднократно отмечалась тесная связь между гипоталамусом и гипофизом. Поскольку в настоящее время многие авторы приписывают гипоталамусу способность продуцировать некоторые гонадотропные гормоны, нужно полагать, что при такой форме аменореи нарушается функция не только гипофиза, но и гипоталамической области в целом и вследствие этого при гипофизарной аменорее меняется не только жировой, но и водный, и солевой обмен, появляются периодические отеки. Лечение больных с такой формой аменореи непременно должно сопровождаться строгим соблюдением диеты с целью снижения веса, о чем в дальнейшем будет говориться подробнее. Действительно, при излечении от аменореи вес возвращается к норме, появляется полиурия, что свидетельствует о выравнивании и водного обмена.

Описанные симптомы не являются строго специфическими во всех случаях. Конечно, возможны случаи гипофизарной аменореи и без ожирения, и, наоборот, на мприходилось наблюдать женщин с резко выраженными гипофизарными симптомами, однако не страдавших аменореей, у которых регулярно наступали менструации, а иногда и беременность. Гипофизарная аменорея может сопровождаться явлениями гигантизма и акромегалии. При этой уже явно выраженной форме гипофизарной аменореи отмечается инфантильная матка, атрофия эндометрия. Однако и в таких случаях атрофические процессы в половых органах не обязательны.

Дисфункция гипофиза при аменорее не всегда выражена в форме гипофункции. Наоборот, известны случаи, когда при гиперфункции передней доли гипофиза и значительной выработке передней долей гонадотропных гормонов может наступить так называемая гиперфолликулярная аменорея, на что в свое время указывал Цондек. При этом в слизистой оболочке матки можно отметить стадии пролиферации и секреции, т. е. наличие овуляции, но менструация не наступает. Нередко такое состояние комбинируется с гипертиреозом. Такие больные несколько инфантильны, но тип их чисто женский, с хорошо выраженными вторичными половыми признаками. Либи́до нормально или даже несколько повышено; матка нормальных размеров.

Однако у таких женщин нередко имеют место явления, присущие климактерическому синдрому; особенно часто они ощущают значительные приливы крови и потливость. Беременность при этом возможна. Эстрогенная терапия не только не улучшает, но значительно ухудшает состояние больных, менструация же не наступает, а приливы учащаются. Проведение курса лечения прогестероном дает хороший эффект: не только появляется менструация, но и улучшается общее самочувствие больной. При

наличии головных болей необходимо детальное неврологическое обследование (исключить наличие опухоли гипофиза).

При пониженной функции гипофиза в смысле уменьшения выработки гонадотропных гормонов наблюдаются вазомоторные симптомы, приливы, головные боли, сонливость; эти женщины большей частью гипотиреоидного типа. У них отмечается также бесплодие.

Определение гонадотропина у больных аменореей имеет большое значение для дифференциальной диагностики между аменореей гипофизарного происхождения и аменореей на почве недостаточности яичников.

При гипофизарной аменорее выделение гонадотропинов всегда резко снижено; наоборот, овариальная форма аменореи весьма часто сопровождается значительным повышением экскреции гонадотропинов. Флумен (1929) обнаружил гонадотропную активность крови у 6 из 17 больных страдавших аменореей. Френкеталь (Franketal, 1937) обследовал 10 больных и у четырех из них нашел весьма высокий уровень гормонов в крови; у шести гормональная активность совсем отсутствовала. Педерсен-Бьергард и Тоннессен (Pedersen-Bjergaard и Tonnessen, 1948, 1951) изучили экскрецию гонадотропинов у 110 больных первичной аменореей и у 221 больной вторичной аменореей. В первой группе у 35% больных экскреция была весьма высокой, у 65% — в пределах или ниже нормы; во второй группе экскреция составляла соответственно 34 и 66%.

Флетчер (Fletcher) и Браун (1957) среди 18 больных вторичной аменореей выявили значительную вариабельность экскреции гонадотропинов у разных больных, вследствие чего не смогли сопоставить результаты гормональных исследований с какими-либо клиническими проявлениями болезни. До сих пор неизвестно, остается ли экскреция гонадотропинов у больных аменореей в течение длительного времени постоянной или носит циклический характер.

### **Аменорея на почве нарушения функции щитовидной железы**

Щитовидная железа без сомнения играет большую роль в нормальной функции яичника. Связь между функцией щитовидной железы и яичника в настоящее время никем не оспаривается, однако конкретный механизм этой связи еще недостаточно выяснен. Ряд расстройств, как аменорея, меноррагия, метропатия, одинаково часто наблюдается и при гиперфункции, и при гипофункции щитовидной железы. Очевидно, что это происходит не в результате непосредственного влияния щитовидной железы на яичник, а через гипофиз.

Для объяснения влияния гипертиреоза на половую сферу женщины Ледерер предложил следующую гипотезу:

а) тиреотоксикоз поражает яичник так же, как и другие органы;  
б) при гипертиреозе ускоряется выделение из организма гонадотропинов, которые не успевают воздействовать на яичники. В результате такого большого выделения гонадотропинов иногда получается положительная реакция Ашгейм-Цондека или Фридмана, что может встретиться при базедовой болезни. При этой патологии быстро элиминируют не только гонадотропины, но и эстрогены, которые не успевают воздействовать на эндометрий.

Основной обмен может быть пониженным и нормальным. Помимо наиболее часто встречающихся симптомов — сухости кожи и волос, необходимо учесть и другие явления недостаточности щитовидной железы: ожирение, недоразвитие интеллекта и др. Правда, нужно признать, что аменорея чаще бывает при гипофункции, чем при гиперфункции, щитовид-

ной железы, однако у многих женщин при аменорее мы наблюдали первичное заболевание щитовидной железы в виде гипертиреоза, сопровождающегося резким повышением обмена веществ.

### **МАТОЧНАЯ ФОРМА АМЕНОРЕИ**

Для того чтобы наступила менструация, необходима не только нормальная функция яичника с выделением эстрогенов и прогестерона, но и чтобы эндометрий реагировал на гормональные импульсы, идущие со стороны яичника. В тех случаях, когда баланс половых гормонов соответствует физиологическим нормам, но рецепция эндометрия отсутствует или значительно понижена, наблюдается так называемая маточная форма аменореи. Эта форма встречается у женщин с половым инфантилизмом, с глубоко зашедшими воспалительными заболеваниями половых органов, особенно при базальном эндометрите, после внутриматочного введения йода и др.

Для установления маточной формы аменореи можно использовать тест на рецептивность эндометрия. Если в течение 10 дней подряд ежедневно вводить по 2 мг эстрадиол-бензоата, то при нормальной рецептивной способности эндометрия наступает маточное кровотечение, продолжающееся 20 дней. Если этот тест негативен, т. е. кровотечения не возникает, значит рецепторная способность эндометрия отсутствует. В таких случаях можно говорить о маточной форме аменореи, т. е. о том, что эндометрий не реагирует, не отвечает на гормональные импульсы, идущие со стороны яичника.

Р. Вокер (R. Voker) выделяет еще одну форму аменореи, причиной которой являются нарушения гипоталамуса.

### **АМЕНОРЕЯ НА ПОЧВЕ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

Нарушения гипоталамуса, как уже указывалось, имеют огромное значение для функции гипофиза в целом и особенно его передней доли. Если инъецировать гипофизэктомированным животным фолликулостимулирующий гормон, то он не вызывает секреции эстрогенов. Иногда женщина не выделяет эстрогенов, хотя в ее организме имеется нормальное количество фолликулостимулирующего гормона. По-видимому, в таких случаях в организме вырабатывается мало лютеинизирующего гормона, ибо известно, что только под влиянием фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гонадотропных гормонов происходит овуляция и секреция как прогестерона, так и эстрогенов. В подобных случаях Вокер предлагает применить следующие тесты: 1) вначале определить выделение фолликулостимулирующего гормона; 2) если он выделяется в достаточном количестве, исследовать экскрецию эстрогенов; 3) если таковые не обнаруживаются, а рецепция эндометрия хорошая, необходимо произвести определение прегнандиола для уточнения образования прогестерона.

Установив нормальное выделение фолликулостимулирующего гормона, отсутствие или ничтожные количества эстрогенов и отсутствие прегнандиола, нужно полагать, что в таких случаях выделяется мало лютеинизирующего, а возможно, и лютеотропного гормона.

Аменорея на почве расстройства функции гипоталамической области возникает главным образом на почве нарушений эмоционального характера; эта форма аменореи является патологическим состоянием психогенной этиологии. К ней относятся: военная аменорея, аменорея на почве пере-



мены местожительства (переезд с юга на север), умственное переутомление, психическая, нервная травма, тяжелые переживания. К этой форме мы относим аменорею, нередко сопровождающую такое тяжелое заболевание, как пузырьно- или ректально-влагалищные свищи, при которых женщина страдает морально. Эта аменорея нередко наблюдается и при несахарном диабете. Происхождение таких форм аменореи объясняется нарушением функции „диэнцефалического центра“, регулирующего метаболизм гормонов. Нужно полагать, что к этой категории аменореи относится так называемая лактационная аменорея. Во время кормления грудью секреция передней доли гипофиза направлена главным образом на образование лактогенного гормона, вследствие чего образуется недостаточно лютеинизирующего фактора; в то же время фолликулостимулирующий гормон вырабатывается в достаточном количестве. Как было указано выше, без лютеинизирующего гормона невозможна нормальная секреция эстрогенов яичниками.

## АМНОРЕЯ ВОЕННОГО ВРЕМЕНИ

При некоторых обстоятельствах аменорея может наступить без заметных изменений в организме женщины. Это патологическое состояние, принимающее массовый характер, отмечается преимущественно во время войн, что дало повод ряду авторов назвать его „аменореей военного времени“, или „голодной аменореей“ (литература 1919—1922 г.). Последнее название, которым, кстати сказать, раньше пользовалось большинство авторов, неправильно, так как алиментарная аменорея является только одной из этиологических форм аменореи военного времени.

В работах, посвященных этому вопросу и опубликованных во время первой мировой войны и в течение ряда лет после ее окончания, приводятся только статистические данные, без углубленного анализа причин аменореи и обследования функций нервной и эндокринной систем. Вполне понятно, что углубленные исследования в то время и не могли быть проведены, так как 35—40 лет назад сведения о функциях эндокринной системы были еще недостаточны и методик для определения не только количественных, но даже и качественных изменений экскреции половых гормонов еще не существовало.

Мы поставили перед собой задачу всесторонне изучить этиологию и патогенез аменореи военного времени в отношении как вызывающих ее факторов, так и многочисленных изменений, происходящих в организме женщины при этом патологическом состоянии. Для этого нами был проведен ряд исследований с целью разрешить следующие задачи: 1) определить значение того или иного фактора и его удельный вес как причины, вызывающей аменорею; 2) выявить условия, предрасполагающие к наступлению аменореи; 3) изучить макро- и микроскопические изменения полового аппарата, главным образом слизистой оболочки матки; 4) исследовать динамические изменения качественного и количественного порядка в экскреции овариальных и гонадотропных гормонов с возможным учетом метаболизма гормонов (эстрон, эстриол, эстрадиол); 5) изучить изменения нервной системы путем ряда фармакологических и инструментальных методов; 6) выявить изменения общего обмена веществ; 7) найти пути к рациональной, строго обоснованной терапии аменореи военного времени в зависимости от факторов, вызвавших это состояние, и изменений, произошедших при этом в организме женщины.

Проводя эти исследования, мы руководствовались рабочей гипотезой, предложенной нами в начале 1942 г., в которой постарались теоретически

увязать этиологические моменты с предполагаемыми изменениями функций эндокринной и нервной систем.

Мы различаем три основных этиологических фактора возникновения аменореи военного времени: 1) алиментарный, 2) психоневрогенный, 3) утомление (физическое или умственное).

Причиной возникновения аменореи может служить либо один психоневрогенный фактор, либо комбинация двух или даже трех указанных факторов. В ряде случаев мы наблюдали постепенное наслаивание факторов. Например, вначале действует психоневрогенный фактор (нужно сказать, наиболее распространенный и превалирующий над другими), а затем может присоединиться утомление или же алиментарная недостаточность и наоборот. Таким образом, причиной возникновения аменореи может быть комбинация двух или даже трех факторов.

Если психоневрогенный фактор может сам по себе служить единственной причиной аменореи, то алиментарный фактор и утомление не могут существовать изолированно, так как голодание и утомление всегда сопровождаются нервно-психическими переживаниями.

Во время Великой Отечественной войны, когда все силы советского народа были чрезвычайно напряжены, эти факторы, несомненно, являлись весьма распространенными.

Однако вполне справедливо задать вопрос: почему же не у всех женщин имелась аменорея? Оказывается, что наличие означенных факторов еще не предопределяет наступления аменореи, а должны иметь место предрасполагающие моменты.

В результате тщательного и всестороннего обследования 1000 женщин в возрасте от 19 до 25 лет мы пришли к заключению, что моментами, предрасполагающими к наступлению аменореи, являются слабое или недостаточное общее физическое развитие организма, позднее наступление первой менструации, позднее установление ритма менструального цикла и др. Приведем некоторые конкретные данные.

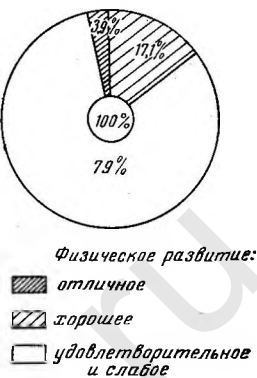


Рис. 44. Частота наступления аменореи в зависимости от физического развития женщины (у 1000 обследованных женщин). Цифры обозначают процент аменореи.



Рис. 45. Зависимость частоты аменореи от возраста ко времени наступления первой менструации (у 1000 обследованных женщин).

Время наступления первой менструации и аменорея. В группе женщин, у которых первая менструация началась в 15 лет, аменорея наступила у 35,6%, среди женщин, у которых менструация началась в 16 лет, — у 43,5%. При начале менструации в 17 лет аменорея выявилась у 45,7%, при начале менструации в 18 лет — у 55,5% и в 19 лет — у 75% женщин (рис. 45). По-видимому, позднее наступление первой менструации не только свидетельствует о лабильности половой функции женщины, но и является моментом, предрасполагающим к наступлению аменореи.

Время установления нормального ритма менструального цикла и аменорея. Обследованных нами женщин мы разделили на две группы. В первую группу вошли женщины, у которых менструация установилась сразу или через 6—12 месяцев, т. е. до одного года после наступления первой менструации, во вторую группу — женщины, у которых менструация установилась только через  $1\frac{1}{2}$ —2 года. В первой группе аменорея наступила у 33—36%, во второй — у 63% всех обследованных, т. е. во второй группе аменорея имела место почти в 2 раза чаще, чем в первой. Таким образом, не только время наступления первой менструации, но и время установления ритма менструального цикла без сомнения играют большую роль в наступлении аменореи.

Совершенно неправильно рассматривать аменорею как следствие только недостаточности овариального гормона. Это подтверждается гормональными исследованиями и рядом неудач в лечении аменореи путем введения овариального гормона. Аменорея является следствием нарушений нейро-гуморальной регуляции, причем нарушения эти весьма разнообразны и находятся в зависимости от фактора (или факторов), их вызвавшего. При этом надо отметить, что каковы бы ни были нарушения в организме женщины и какие бы причины их ни вызывали, нервная система играет весьма существенную роль и расстройство ее имеет место при любых условиях, вызвавших аменорею.

Вполне понятно, что при психоневрогенном факторе роль нервной системы является основной и превалирующей. При факторе утомления изменения функции коры головного мозга и вегетативных нервных центров играют весьма существенную роль. Наконец, трудно себе представить, чтобы алиментарный фактор был чисто изолированным, без наслоения психоневрогенных моментов. Таким образом, роль нервной системы в развитии аменореи не подлежит сомнению.

Каковы же гормональные сдвиги в организме женщины при аменорее?

Еще в 1942 г. мы высказали предположение о возможных изменениях в экскреции половых и гонадотропных гормонов при этом заболевании. В эндокринологической лаборатории клиники акушерства и гинекологии санитарно-гигиенического факультета I МОЛМИ для проверки данной гипотезы были поставлены исследования по изучению гормонального профиля женщин, больных аменореей, в зависимости от того или иного фактора, вызвавшего это состояние (исследования проведены С. Е. Файермарк).

1. Группа женщин, страдающих аменореей, в этиологии которой основную роль играет психоневрогенный фактор. При психоневрогенной форме аменореи в первую очередь нарушается функция гипоталамической области и гипофиза, находящихся под контролем коры головного мозга. Гормональная функция яичников, по-видимому, вначале бывает мало изменена, однако в дальнейшем под влиянием изменений в экскреции гонадотропных гормонов меняется и экскреция фолликулярного гормона (явление вторичного порядка). Гормональный профиль этой группы женщин характеризуется крайне незначительной экскрецией как гонадотропного, так и эстрогенного гормона. Это быстро проходящая олигогормональная (а практически — агормональная) форма аменореи. При ней почти никогда не наблюдается климактерических явлений (головных болей, приливов и т. п.). Самочувствие женщин удовлетворительное, и только некоторых из них угнетает сознание отсутствия менструаций. Путем систематических ежедневных исследований гормонального профиля этих женщин можно отметить постепенное (в случаях излечения) изменение экскреции половых и гонадотропных гормонов.

Динамика экскреции гормонов еще до наступления менструации указывает на имеющуюся тенденцию к нормализации функции половых желез и передней доли гипофиза. Принципиально фазы экскреции гормонов повторяют картину „выхода” их при нормальном менструальном цикле, правда, с рядом отклонений, специфичных для женщин, у которых хотя и есть аменорея, но менструальная функция уже восстанавливается. Вначале можно констатировать незначительный „выход” эстрогенного гормона, соответствующий увеличению экскреции на 6-й день после первого дня менструации, что, по-видимому, говорит о начавшемся росте фолликула. Через 6—9 дней после первой стадии увеличенного „выхода” полового гормона можно отметить вторую стадию, более значительную по сравнению с первой; вторая стадия, по-видимому, соответствует овуляции. При этом нужно отметить, что за 1—3 дня до начала второй стадии („выход” фолликулярного гормона) наблюдается увеличение экскреции гонадотропного гормона. Интенсивность третьей стадии „выхода” фолликулярного гормона, в норме соответствующей 20—26-му дню после первого дня менструации, значительно меньше, чем в норме, и вместо 5—6 дней продолжается 1—2 дня. Этот незначительный „предменструальный” выход полового гормона при восстанавливающейся менструации можно объяснить слабым развитием желтого тела, что соответствует представлению о монистическом характере развития фолликула и желтого тела; на базе слабо развитого первого созревшего фолликула (граафова пузырька) после длительной аменореи образуется и слабое желтое тело, которое функционирует непродолжительно и экскреция которого также незначительна. Это подтверждается и тем, что почти у 60% женщин этой группы, обследованных С. Е. Файермарк, экскреция фолликулярного гормона в третьей стадии не была обнаружена даже при десятикратной концентрации мочи.

За 2—3 дня до первой (после аменореи) менструации возникают значительные боли внизу живота, отдающие в крестец. Последующие менструации могут проходить безболезненно и типично для данной женщины, соответственно тем, какие были у нее до наступления аменореи.

2. Группа женщин с алиментарной формой аменореи. Эта группа обследовалась как в клинике санитарно-гигиенического факультета I Московского ордена Ленина медицинского института, так и в Ленинграде, где С. Е. Файермарк изучала влияние алиментарного фактора на возникновение и течение аменореи. Это были женщины, страдавшие аменореей на почве дистрофии во время блокады Ленинграда, но уже в периоде „выхода” из тяжелого состояния (август 1944 г.). При этой форме аменореи можно было отметить отсутствие фолликулярного гормона и вместе с тем значительный выход гонадотропного гормона — полигонадотропная фаза, что весьма напоминает гормональное зеркало при климаксе. По-видимому, при алиментарной форме аменореи в функции яичников наступают глубокие нарушения, сходные с наблюдаемыми у женщин во время климакса. В отличие от женщин с чисто психоневрогенной формой аменореи при алиментарной форме имелись явления выпадения (головные боли, приливы, пот и т. п.).

При обследовании этих женщин можно было отметить два этапа в динамике гормональных сдвигов: первый этап (после стадии повышенной экскреции гонадотропного гормона) — переход полигонадотропной фазы в агормональную и второй — постепенная нормализация экскреции фолликулярного и гонадотропного гормонов. Иными словами, вторая фаза проходит по типу излечения аменореи психоневрогенной этиологии. Переход из первой фазы во вторую, т. е. смену полигонадотропной фазы олигогормональной (агормональной), мы рассматриваем как благоприятный момент и определенный сдвиг на пути к излечению. Вторая фаза уже свиде-

тельствует о нормализации экскреции гормонов, и в таких случаях мы ставим благоприятный прогноз в смысле наступления менструации.

Алиментарную форму аменореи нужно рассматривать не только как следствие уменьшения калорийности пищи или отдельных ее ингредиентов (белков, жиров, углеводов), но и как результат гипо- или авитаминоза.

Без сомнения, витамины А и С играют очень большую роль в функции половых и гонадотропных желез. В настоящее время есть основание говорить, что витамин С активизирует функцию половых желез и потенцирует действие фолликулина, а возможно, и гонадотропную функцию гипофиза.

Немаловажную роль играет и витамин А. Влияние этого гормона на функцию гипоталамуса известно; имеются данные, указывающие на роль витамина А в активизации функции вегетативных центров и гипофиза. Но вместе с тем нельзя исключить и огромное значение витамина А в отношении его воздействия непосредственно на трофику, на слизистую оболочку матки. Гистологические исследования соскобов слизистой оболочки матки при различных формах аменореи, проведенные М. М. Кругловой в клинике санитарно-гигиенического факультета I Московского ордена Ленина медицинского института, показали, что при психоневрогенной форме аменореи слизистая находится в стадии так называемого покоя, в то время как при алиментарной форме аменореи железы чрезвычайно мало развиты, а в некоторых случаях удалось констатировать метоплазию цилиндрического эпителия в плоский. Это является следствием не только отсутствия импульса со стороны полового гормона, но и гипо- или авитаминоза А.

3. Группа женщин с аменореей на почве утомления. В отношении изменений, вызывающих утомление, мы не проводим резкой границы между фактором умственного и физического утомления. Что при умственном утомлении страдают высшие отделы центральной нервной системы, не подлежит сомнению. При физическом утомлении физическая усталость (мышечное утомление) продолжается сравнительно недолго, в то время как наиболее длительные изменения остаются опять-таки в центральной нервной системе.

Кеннон (Cannon), как известно, доказал, что изменения при утомлении весьма сходны с имеющими место при эмоциях. Исследованиями, проведенными в руководимой нами клинике, установлено, что изменения в эндокринной системе при аменорее на почве утомления весьма сходны с наблюдавшимися нами при психоневрогенной ее форме.

Действительно, динамические изменения гормонального характера при аменорее на почве утомления оказались весьма сходными с наблюдавшимися у женщин, страдавших аменореей психоневрогенной природы, т. е. вначале имело место олигогормональное состояние, а в дальнейшем излечение шло по типу, описанному у женщин с психоневрогенной формой аменореи. Однако нужно отметить, что аменорея на почве утомления более устойчива, длится дольше и труднее поддается лечению, чем психоневрогенная ее форма.

Наиболее устойчивы формы аменореи, вызванные многими факторами.

Таким образом, на основании изложенных данных можно прийти к выводу, что в основе каждой формы аменореи лежат специфические изменения функции эндокринной системы. Резюмируя этот раздел, можно сделать следующие выводы.

1. У женщин с психоневрогенной формой аменореи наблюдается олигогормональное, а практически агормональное состояние в смысле почти полного отсутствия экскреции гонадотропного и фолликулярного гормонов. При выходе из состояния аменореи гормональный профиль начинает постепенно нормализоваться, однако со своеобразными особенностями, ха-

рактически характеризующимися некоторыми изменениями как количественного, так и качественного порядка. Эти изменения сводятся в основном к уменьшенному на первых порах „выходу“ как гонадотропного, так и фолликулярного гормона вообще, а в качественном отношении — к некоторым изменениям метаболизма овариального гормона; по-видимому, это уменьшенная сравнительно с нормой экскреция эстриола (слабая функция желтого тела) и повышенная экскреция эстридиола (ко времени менструации).

2. Весьма сходно с картиной динамики экскреции гормонов при психоневрогенной форме аменореи гормональное зеркало при аменорее на почве утомления: вначале определяется олигогормональное состояние,

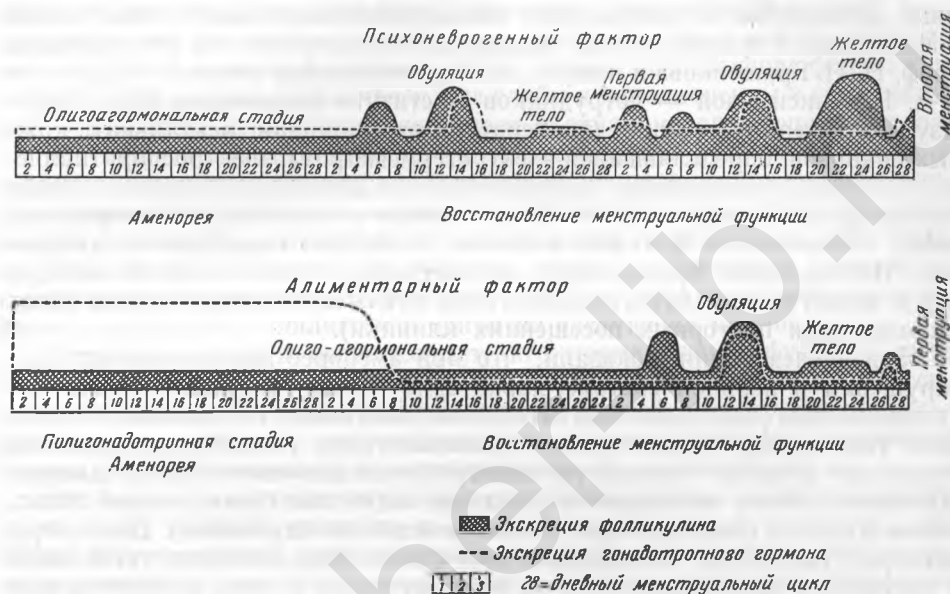


Рис. 46. Выделение эстрогенов и гонадотропных гормонов при аменорее и в стадии восстановления менструального цикла.

которое постепенно, по мере приближения к началу менструации, нормализуется. Однако необходимо отметить, что в случаях длительной аменореи (1—2 года) как на почве утомления, так и обусловленной психоневрогенным фактором в функции яичников могут наступить более глубокие изменения, которые сопровождаются явлениями, свойственными переходному возрасту женщины, и интенсивным „выходом“ гонадотропного гормона (типа климакса или менопаузы).

3. Совершенно иная картина динамических изменений экскреции гормонов наблюдается при алиментарной форме аменореи. У этой группы имеет место длительная повышенная экскреция гонадотропного гормона, что обычно наблюдается во время климакса: нормализация экскреции гормонов происходит не сразу, а через агормональную фазу и только после этого начинается постепенное выделение фолликулярного и гонадотропного гормонов, после чего, наконец, наступает менструация. Переход полигонадотропной фазы в агормональную, по нашему мнению, является благоприятным симптомом в смысле прогноза.

4. Наименее длительна аменорея, вызванная психоневрогенным фактором; аменорея на почве утомления также непродолжительна (при отдыхе и под влиянием соответствующей терапии); наиболее длительна и трудно поддается терапии алиментарная форма аменореи (рис. 46).

В нашей рабочей гипотезе, относящейся к 1942 г., мы сделали попытку наметить изменения при аменорее не только в эндокринной, но и в нервной системе, в соответствии с фактором, вызвавшим это патологическое состояние. Для нас а priori было ясно, что функция нервной системы нарушается во всех без исключения случаях аменореи, однако не одинаково в зависимости от обусловившего ее фактора. Действительно, при психоневрогенном факторе и факторе утомления (умственного или физического) изменения нервной системы нужно считать первичными, а гормональные — вторичными. Но даже при „чистой” форме алиментарной аменореи без всякого сомнения имеют место изменения функции нервной системы.

Изучение функций вегетативной нервной системы проводилось в клинике акушерства и гинекологии санитарно-гигиенического факультета I Московского ордена Ленина медицинского института под руководством проф. Н. И. Гращенкова и проф. С. А. Харитоновой при участии С. Д. Ролле и А. П. Анисимовой — сотрудников Института неврологии АМН СССР. Изучалась терморегуляция (температура аксиллярная, ректальная, кожных покровов, определявшаяся электротермометром), электросопротивляемость кожи, дермографизм, реакция кожи на адреналин, гистамин, проба Ашнер-Даньини, адаптация к боли, болевая и тактильная чувствительность, обонятельная функция, темновая адаптация периферического зрения. Исследования проводились систематически в течение 2—6 месяцев как во время пребывания в клинике, так и в течение некоторого срока после выписки (при повторных посещениях клиники).

Эти исследования показали, что при аменорее можно отметить ряд нарушений в нервной системе, характеризующихся главным образом неустойчивостью (лабильностью) вегетатики, явлениями вегетативной дистонии. Так, наряду с симптомами симпатикотонии (белый дермографизм, понижение кожной температуры, электросопротивляемости кожи, быстрая адаптация к боли) наблюдаются симптомы ваготонии (замедленный пульс, положительная проба Ашнера, слабая реакция на адреналин). Далее, при аменорее, вызванной смешанными факторами (при наиболее устойчивой и длительной форме аменореи), на фоне ваготонии в ряде случаев можно отметить высокое артериальное давление. Наряду с этим в части случаев удается установить некоторый „фон” в зависимости от фактора, вызвавшего аменорею. Так, при психоневрогенном факторе и утомлении преобладает симпатикотонический, а при алиментарном — ваготонический фон.

Наиболее характерными видами нарушения функции вегетативной нервной системы при психоневрогенной форме аменореи являются: 1) асимметрии, 2) диссоциации, 3) флюктуация, 4) инверзии, или извращения. В периоде выхода женщины из состояния аменореи, иногда еще до наступления менструации, явления дистонии сглаживаются и функция вегетативной нервной системы постепенно нормализуется. Ко времени же наступления менструации и на протяжении ее можно отметить ряд ваготонических симптомов: повышение температуры кожи, удлинение времени адаптации к боли, смену белого дермографизма устойчивым красным (С. А. Харитонов, М. М. Круглова, С. Д. Ролле).

На основании описанных выше клинических наблюдений и экспериментальных исследований мы пришли к заключению, что нарушения в организме женщины при аменорее возникают в следующем порядке: вначале нарушается функция нервной системы, затем эндокринной и в последнюю очередь нарушаются трофические процессы в эндометрии. Восстановление (нормализация) функций происходит в том же порядке: в первую очередь нормализуется функция нервной системы, затем эндокринной и только после этого восстанавливаются нормальные трофические процессы в эндометрии.

Мы можем иллюстрировать это следующими нашими наблюдениями: 1) в ряде случаев мы констатировали нормализацию функции нервной системы, хотя деятельность эндокринных желез еще не восстановилась (агормональное состояние) и менструация отсутствовала (она наступила спустя 1—3 месяца); 2) в других случаях мы установили нормализацию функции нервной системы, циклическую экскрецию фолликулярного и гонадотропного гормонов, в то время как менструация еще отсутствовала (она наступила спустя 1—2—3 месяца).

В первом случае, хотя функция нервной системы уже нормализовалась, экскреция половых и гонадотропных гормонов еще настолько недостаточна, что, во-первых, олигогормональное (а практически — агормональное) состояние продолжается, во-вторых, этих незначительных гормональных импульсов еще недостаточно, чтобы возникла менструация; по мере усиления гормональных импульсов (первые созревающие фолликулы после продолжительной аменореи еще слабы и неполноценны в гормональном отношении) менструация наступает в одном из следующих циклов.

Во втором случае, несмотря на нормализацию функций нервной и эндокринной систем, менструация не возникает потому, что трофика глупо поражена (вплоть до метаплазии цилиндрического эпителия эндометрия в плоский) и, несмотря на значительные гормональные импульсы, стадия секреции в слизистой оболочке матки не наступает (возможно, вследствие неполноценности желтого тела). По мере нормализации трофики менструация появляется в одном из следующих циклов.

Ряд исследований подтверждает, что нормализация функции вегетативной нервной системы наступает раньше выравнивания других систем и сигнализирует о наступлении менструации. В этом отношении весьма интересны данные, полученные при изучении темновой адаптации зрения (А. П. Анисимова) и дермографизма (М. М. Круглова).

В период аменореи пороговая чувствительность периферического зрения, как правило, снижена и неустойчива; перед наступлением и во время менструации пороговая чувствительность возрастает и остается на этом уровне до окончания менструации; после менструации пороговая чувствительность обычно несколько снижается с тем, чтобы вновь повыситься при наступлении следующей менструации. У ряда больных можно было наблюдать строго циклическую смену означенных изменений темновой адаптации периферического зрения, хотя менструация у них еще не наступала; однако эта цикличность нарастания и снижения порога чувствительности свидетельствовала о нормализации функции центральных отделов нервной системы и вместе с тем о наличии в организме периодических изменений, соответствующих не проявившимся еще менструальным фазам, что мы условно называли „скрытыми” менструациями<sup>1</sup>. Действительно, в дальнейшем в соответствии с датами „скрытых” менструаций в определенный срок наступала „явная” менструация (рис. 47).

Даже использование такого теста, как дермографизм, дает весьма ценные указания на происходящие в организме женщины циклические изменения. На основании длительных динамических исследований можно было установить, что во время аменореи дермографизм указывает на неустойчивость (лабильность) вегетативной нервной системы: белый дермографизм сменяется розовым, иногда быстропроходящим красным. Ко времени наступления менструации и во время нее можно отметить стойкий красный дермографизм, сменяющийся по окончании менструации белым,

<sup>1</sup> Случаи, когда имеет место нормальная функция яичника (овуляция, образование желтого тела), но вследствие поражения слизистой оболочки матки менструация не наступает, Штвие позднее (1953) назвал „тихими” менструациями.



иногда переходящим в нестойкий розовый. У ряда больных наблюдались периодические изменения дермографизма в строго определенные сроки, соответствующие менструальным фазам, хотя менструации у них еще не появились. Итак, на основании этого теста можно сделать вывод, что циклические изменения в организме женщины в соответствии с менструальными фазами уже наступили („скрытые” менструации) (рис. 48).

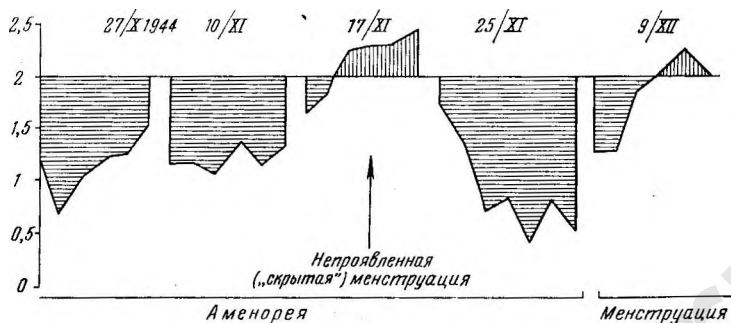


Рис. 47. Темновая адаптация периферического зрения у больной Ч.

Все это свидетельствует о том, что функция нервной системы нарушается раньше, чем других систем, и восстановление менструального цикла начинается с нормализации функции диэнцефало-гипофизарной системы.

Нарушения менструального цикла, связанные с военным временем, проявляются главным образом в виде аменореи; однако эту форму нельзя считать единственной. Мы находим, что к этим нарушениям нужно отнести такие формы расстройств цикла, как дисменорея и менометроррагия,

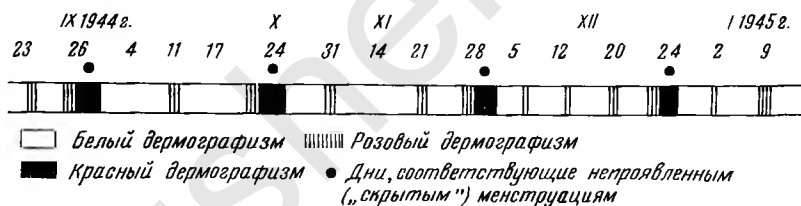


Рис. 48. Дермографизм у больной Б.

которые, по нашему мнению, представляют собой различные клинические проявления нарушения функций нервной и эндокринной систем, вызываемого иногда одним и тем же фактором. Аменорея, по нашим наблюдениям, нередко переходит в дисменорею или менометроррагию, что служит подтверждением нашего воззрения на монистичность этиологии (центральный генез) указанных (клинически различных) форм расстройств менструального цикла у женщины.

Наши систематические наблюдения в течение 1943—1944 гг. над одной и той же группой девушек и женщин в возрасте от 19 до 25 лет дали следующие, на наш взгляд интересные результаты, приведенные в табл. 9.

Количество случаев нарушения менструальной функции почти одинаково у всех обследованных; вместе с тем совершенно четко выявляется снижение процента аменореи и соответственно этому увеличение процента дисменореи. Смена одной формы расстройства менструального цикла дру-

Таблица 9

Расстройство менструального цикла	Процент заболеваний	Вторая половина 1943 г.	Первая половина 1944 г.	Вторая половина 1944 г.
Аменорея .....		38,1	32,7	24,0
Дисменорея .....		26,5	35,8	39,1
	Всего...	64,6	68,5	63,1

гой при сохранении общего числа этих расстройств говорит о том, что мы имеем дело только с различными проявлениями нарушения менструальной функции.

Терапия аменореи ни в коем случае не должна быть шаблонной и „симптоматичной“ (инъекции эстрогенов); она должна основываться на детальном изучении каждого отдельного случая в зависимости от фактора, вызвавшего патологическое состояние, и от тех изменений в организме, которые имеют при этом место.

Какие исследования необходимы для уточнения генеза аменореи?

У женщин, живших половой жизнью, очень важно произвести внутреннее комбинированное исследование, чтобы определить состояние половых органов. При этом следует обратить внимание на величину матки и яичников (зондирование полости); кроме того, нужно определить, имеется ли воспалительный процесс, опухоль яичников и пр. У девушек необходима пальпация органов полости малого таза путем наружного исследования, а также через прямую кишку.

Кроме этого, в особенности у полных женщин, следует произвести определение основного обмена, общее исследование крови (анемия?), определение сахара в крови и моче (диабет?), рентгенологическое исследование области турецкого седла для исключения опухоли гипофиза или других его изменений.

Остановимся на вопросах определения гормонального баланса. Здесь возможны три пути: 1) гистологическое исследование соскоба эндометрия, 2) определение гормонов в крови и моче, 3) исследование влагалищных мазков. Какова ценность каждого из этих путей исследования?

Большинство авторов в настоящее время полагает, что гистологическое изучение соскоба эндометрия представляет наибольший интерес в том смысле, что оно позволяет получить весьма полное представление о гормональных изменениях в организме женщины. Путем изучения соскоба можно определить стадии пролиферации и секреции, т. е. наличие эстрогенных гормонов, гормона желтого тела, и тем самым установить наличие овуляции или же атрофию слизистой оболочки. Следовательно, этот метод дает ряд весьма ценных сведений о балансе гормонов полового цикла женщины. Однако посредством этого метода нельзя определить первопричину патологического состояния, например, является ли основной причиной атрофии слизистой оболочки нарушение функции гипофиза или же первичным моментом следует считать нарушение функции яичника. На этот вопрос можно дать ответ после определения содержания гормонов в крови и моче, ибо таким путем мы можем установить нормальное количество, уменьшение или полное отсутствие гипофизарных гормонов или эстрогенов и тем диагностировать нарушение функции яичника или гипофиза.

Однако и этот метод имеет свои недостатки. Как мы уже указывали, гормональный индекс непостоянен. В каждом отдельном случае необходимо производить длительные и многократные исследования, чтобы установить действительный баланс гормонов, а не констатировать случайную находку, тем более что диапазон экскреции гормонов весьма широк. При этом необходимо учесть еще одно весьма важное обстоятельство. Малое количество или отсутствие эстрогенов может быть следствием пониженной функции гипофиза и малого количества выделяемого при этом гонадотропного гормона, пониженное же содержание или отсутствие эстрогенов при наличии достаточного количества гонадотропных гормонов может явиться результатом слабости яичника.

Изучение влагалищных мазков дает только ориентировочное представление об экскреции половых гормонов. Конечно, для получения ориентировочных сведений в повседневной работе врача этот метод имеет известные преимущества благодаря его доступности и легкости. Однако трактовка анализа влагалищных мазков зависит от опыта и знаний лаборанта и не всегда всеми разделяется.

Таким образом, наиболее целесообразным и достоверным является комбинированное исследование, т. е. гистологическое исследование эндометрия и изучение гормонов в крови и моче, так как эти методы дополняют друг друга. В тех случаях, когда возможно применение только одного метода, мы лично предпочли бы гистологическое исследование соскоба эндометрия.

## ЛЕЧЕНИЕ АМЕНОРЕИ

Назначая лечение, необходимо учесть этиологический фактор, ту основную причину, которая вызвала аменорею. Вполне понятно, что при анемии назначается переливание крови, печеночный экстракт, гематоген, препараты железа, при недостаточности же питания — соответствующая диета с высоким калоражем и обильным содержанием главным образом белков. Большое значение имеет полноценное и разнообразное питание с большим количеством витаминов, а также добавочное назначение витаминов, особенно А, С и В<sub>1</sub>.

При наличии туберкулеза специфическое гормональное лечение даже противопоказано. В таких случаях лучшие результаты достигаются путем применения стрептомицина, ПАСК и общих мероприятий — усиленного питания, приема гематогена, а также пребывания на свежем, чистом воздухе в условиях санатория и пр. При диабете назначается специфическая терапия инсулином, диета.

В других случаях, например при ожирении, надлежащая диета, направленная на похудание и снижение веса, сама по себе уже дает хорошие результаты. Вообще гормонотерапия всегда должна сопровождаться назначением диеты, в особенности при излишнем отложении жира у женщины.

Хорошее действие оказывает физиотерапия в виде влагалищно-сакральной диатермии и воротника по Щербаку. Диатермия улучшает кровообращение и кровоснабжение органов малого таза, улучшает питание яичников и повышает их функцию в случаях гиповариальной этиологии аменореи. Кроме того, местная диатермия улучшает кровоснабжение матки и повышает функцию интерорецепторов, вследствие чего улучшается и восприятие гормональных импульсов в виде, например, эстрогенной терапии, которая назначается в соответствующих случаях.

Применение воротника по Щербаку рассчитано на урегулирование функции гипофиза и нормализацию выработки гонадотропных гормонов.

Нужно сказать, что раздражающие дозы рентгеновых лучей на яичники или гипофиз, рассчитанные на повышение функции этих органов, не нашли широкого распространения.

Мы уже говорили, что первичную аменорею значительно труднее лечить, чем вторичную. Но вместе с тем при первичной аменорее у девушек в возрасте до 17—18 лет необходимо воздержаться от гормонотерапии: общие мероприятия, отдых, легкий спорт — все это оказывает благоприятное воздействие на молодой организм. Однако при значительно выраженных явлениях фрелиховского синдрома, а также в случаях аменореи после 18-летнего возраста без сомнения необходимо всестороннее обследование (о чем мы говорили выше) и соответствующее лечение.

На гормональной терапии нужно остановиться несколько подробнее. В первую очередь мы хотели бы подчеркнуть, что она не всегда и не во всех случаях показана. Так, она не показана при аменорее психоневрогенного происхождения, когда длительные курсы инъекций гормонов не только бесцельны, но очень часто вызывают недоверие к врачу и убеждение даже в отношении общих методов лечения.

Эстрогенная терапия может применяться главным образом при гиповариальной этиологии аменореи. В некоторых случаях хороший эффект можно получить при ежедневном применении по 5000—10 000 МЕ фолликулина или эстрадиола в течение 8—10 дней. Через 5—10 дней после последней инъекции обычно наступает кровотечение типа менструации (не каждое кровотечение из половых органов следует рассматривать как истинную менструацию). По-видимому, в этих случаях овуляция не происходит и, таким образом, кровотечение не является истинной менструацией. Если эффект не наступает, то через 14 дней после окончания курса лечения его повторяют. Вместо фолликулина или эстрадиола можно применять синэстрол или диэтилстильбэстрол по 1 мг внутрь. Однако стильбены, вызывая кровотечение, не оказывают на весь организм в целом такого общего стимулирующего влияния, как натуральный фолликулярный гормон. Поэтому в таких случаях мы всегда предпочитаем назначать вместо стильбенов фолликулин или эстрадиол.

Некоторые авторы применяют вначале эстрогены, как указывалось выше, а затем в течение 5—6 дней по 5 мг прогестерона. Конечно, такой метод более эффективен. Однако и этот способ лечения схематичен и не соответствует индивидуальным особенностям той или иной больной.

Если при гиперфолликулиновой аменорее применение прогестерона вполне обосновано и дает хороший эффект, то использование одного только прогестерона во всех случаях аменореи является необоснованным, а в указанных комбинациях с эстрогенами только схематичным.

В последние годы получили значительное распространение эндокринные препараты, состоящие из двух гормонов, т. е. из смеси эстрадиолбензоата и прогестерона в виде эмульсии, содержащей 5 мг эстрадиолбензоата и 24 мг прогестерона. По мнению некоторых авторов, уже после одной инъекции такой смеси наступает кровотечение. Что касается хорошего действия при аменорее простиग्мина, то он нередко дает положительный результат в том смысле, что наступает маточное кровотечение. Диагностическое значение простиग्мина при определении ранних сроков беременности сомнительно.

Каков механизм действия простиग्мина? Он угнетает холинэстеразу и повышает активность ацетилхолина; вследствие раздражения и стимуляции парасимпатической нервной системы происходит расширение кровеносных сосудов и наступает гиперемия органов малого таза. Вместо простиग्мина в последнее время Марчетто (Marchetto, 1952) предложил инъек-

ции ацетилхолина по 0,2 г в течение 3 дней подряд, причем ацетилхолин дает такой же эффект, как и простигмин.

Когда и в каких случаях можно назначать простигмин или ацетилхолин?

Мы полагаем, что применение этих парасимпатических средств оправдано лишь при непродолжительной задержке менструаций, при нервном возбуждении женщины, когда для ее успокоения необходимо вызвать кровотечение. Однако это не является методом лечения аменореи, ибо в таких случаях кровотечение обычно представляет собой не истинную менструацию, а лишь однократное маточное кровотечение.

Каковы бы ни были успехи приведенных выше методов гормональной терапии, их нельзя признать рациональными способами лечения аменореи, так как кровотечение, вызванное одномоментным введением эстрадиола и прогестерона, не является истинной менструацией; такая терапия вызывает только „внешний эффект”, правда, иногда достаточный для успокоения больной, находящейся в состоянии депрессии вследствие отсутствия менструации.

На основании нашего опыта мы можем высказать следующие принципиальные установки по вопросу гормональной терапии аменореи.

При первичной аменорее, когда установлена гипофункция яичников, в первую очередь необходимо введение эстрогенных гормонов. Путем длительного их применения (в течение 4—6 недель) достигается расширение кровеносных сосудов, улучшение питания матки и яичников, а в некоторых случаях повышение их функции вследствие прямого, что не исключено, воздействия эстрогена на яичники. Таким образом, проводится известного рода подготовка для циклического применения последующих комбинаций различных гормонов.

Вполне понятно, что если причина аменореи — туберкулез, анемия, диабет и другие экстрагенитальные заболевания, надо лечить их, о чем мы уже говорили выше.

Применение одних только эстрогенов или одного лишь гормона желтого тела и даже их комбинации без учета особенностей организма данной больной является схематичным. Неправильно применять в течение 10 дней эстрогенные гормоны, а затем в течение 5—8 дней прогестерон, ибо и такая схема лечения не соответствует физиологическим изменениям в организме здоровой женщины.

Следовательно, если мы говорим, что стандартное назначение гормонов не соответствует физиологическим процессам, происходящим в организме женщины, то в первую очередь мы должны постараться разработать терапию, которая соответствовала бы нормальным циклическим изменениям в балансе половых гормонов женщины, а также тем нервным импульсам и нейро-гуморальным механизмам, от которых эти изменения зависят.

Исходя из этой установки, мы каждый раз очень тщательно выясняем, какой тип менструации был до наступления аменореи, и, учитывая привычные для данной женщины гормональные ритмы, применяем индивидуальную гормональную терапию.

Принимая во внимание, что экскреция гормонов при нормальном менструальном цикле начинается с выделения эстрогенов (с 5—6-го дня от начала менструации), а к 11—12-му дню 28-дневного цикла (еще до овуляции) начинает экскретироваться прогестерон, мы в зависимости от 21—28—30-дневного цикла, бывшего у данной больной, назначаем гормонотерапию, в основе которой лежит принцип искусственного введения гормонов в той последовательности, в какой это имеет место при нормальном менструальном цикле.

Большинство авторов назначает курс гормонотерапии, чередуя инъекции эстрогенов (до овуляции) и прогестерона (в фазе желтого тела), не учитывая того, что в организме женщины такой схематической смены гормонов не происходит. В действительности прогестерон образуется еще до овуляции, а эстрогены выделяются на протяжении почти всего менструального цикла, правда, не все время в одинаковом количестве. Если весьма сложно точно имитировать экскрецию гормонов в течение всего цикла, то необходимо соблюдать по крайней мере следующие три фазы экскреции половых гормонов: 1) фазу экскреции эстрогенов с 6-го по 12—14-й день от начала менструации; 2) фазу экскреции как эстрогенов, так и прогестерона с 12—14-го по 15—17-й день; 3) фазу преимущественного выделения прогестерона (не считая эстрогенов) с тем, чтобы в определенные дни вводить соответствующие гормоны.

Таким образом, больным с 28-дневным циклом мы вводим гормоны в следующем порядке (считая от первого дня менструации): 1) 6-й, 8-й, 10-й, 12-й день — по 10 000 единиц эстрадиол-дипропионата; 2) 14-й, 16-й, 18-й день — по 10 000 единиц эстрадиол-дипропионата + 10 мг прогестерона (в одном шприце); 3) 20-й, 21-й, 22-й, 23-й, 24-й и 25-й день — по 5—10 мг прогестерона.

У больных с 21-дневным циклом мы придерживаемся следующего порядка введения гормонов: 1) 5-й, 7-й, 9-й день — по 10 000 единиц эстрадиол-пропионата, 2) 11-й и 13-й день — по 10 000 единиц эстрадиол-дипропионата + 10 мг прогестерона (в одном шприце); 3) 15-й, 16-й, 17-й, 18-й и 19-й день — по 5—10 мг прогестерона (рис. 49).

При описанном способе введения гормонов возможно три варианта результатов: 1) менструация наступает через 3—4 дня по окончании введения гормонов (в данном цикле); 2) менструация (resp. маточное кровотечение) наступает еще до окончания введения гормонов; 3) по окончании введения всего комплекса гормонов менструация в течение ближайших 7—8 дней не наступает.

1. Если менструация (resp. маточное кровотечение) наступила через 3—4—8 дней после окончания введения гормонов, повторяют курс гормонотерапии, начиная с 5—6-го дня от начала менструации, в указанном выше порядке.

2. Если менструация (resp. маточное кровотечение) наступила еще до окончания цикла введения гормонов, введение гормонов прекращают и, начиная с 5—6-го дня от начала менструации (resp. маточного кровотечения), повторяют введение гормонов в указанном порядке (т. е. начинают новый искусственный цикл).

3. Если, несмотря на введение гормонов в течение всего цикла, менструация все же не наступила, то, выждав 7—8 дней (считая от последнего дня введения гормонов), на 8—9-й день повторно вводят гормоны в указанной последовательности, т. е. начинают новый цикл.

Вводить гормоны нужно в точно определенные для данной больной дни, так как эта терапия рассчитана не только на замещение недостающих в организме гормонов, но главным образом на воспроизведение тех привычных ритмических реакций центрального и периферического характера, которые были присущи данной женщине в определенные дни менструального цикла. При нарушениях порядка введения гормонов, даже незначительных (пропуск, перенесение инъекций на другие дни), лечение не только не дает положительного эффекта, но может даже оказать отрицательное влияние, так как внесет путаницу в ритм экскреции гормонов.

Оживление угасших рефлексов и их закрепление могут быть осуществлены путем применения длительного курса лечения в течение 5—6 менструальных циклов. Необходимо при этом помнить, что введение половых

гормонов в определенной последовательности не только содействует проявлению циклических реакций со стороны нервной системы и слизистой оболочки матки, но, что очень важно, стимулирует функцию собственных яичников и гипофиза больной. Для усиления функции слабо развитого яичника необходимо не только систематическое, но и длительное, в течение 5—6 месяцев, воздействие на эту железу.

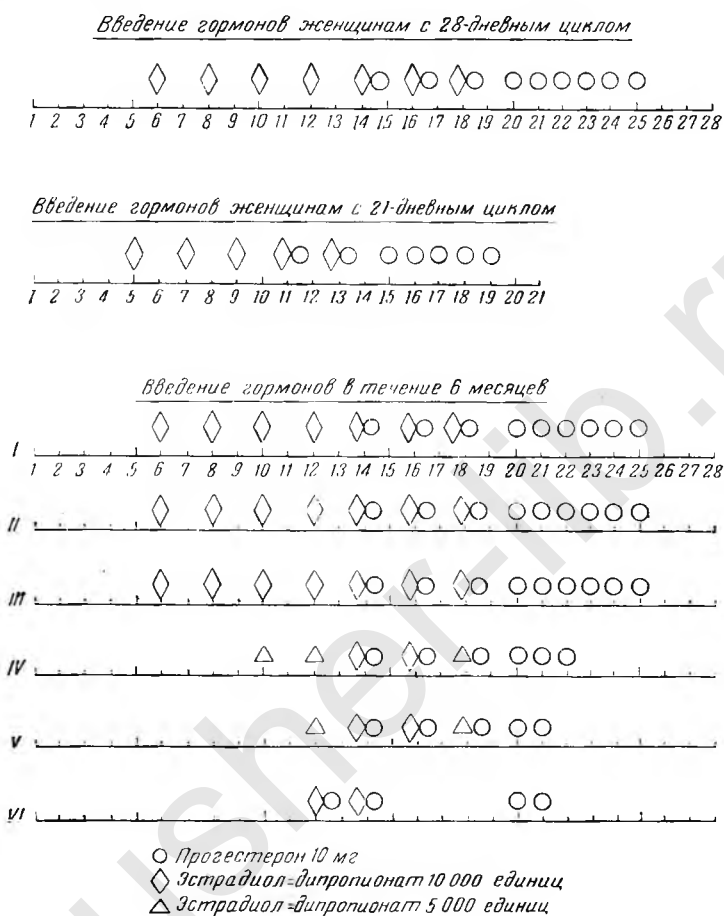


Рис. 49. Варианты введения гормонов для восстановления и регулирования менструального цикла.

Если в результате лечения менструации наступили в течение 2—3 циклов, можно несколько укоротить сроки введения гормонов, что должно быть проделано также в известной последовательности. Удобнее это изобразить графически (рис. 49).

На основании сказанного может сложиться представление, что нами предложены точные схемы лечения аменореи. Это было бы ошибочно. В введении к этой книге указано, что автор не сторонник схематических методов лечения и поэтому не предлагает точных схем. Приведенные варианты лечения являются только принципом построения рациональной терапии и ее обоснованием.

Следовательно, предложенными вариантами можно пользоваться только с учетом индивидуальных особенностей больной, про из в о д я к а ж д ы й раз расчет определенных дней инъекций гормо-

нов (и их комбинаций) согласно тому циклу, который присущ данной женщине.

Если у больной первичная аменорея, следует стараться „создать” 28-дневный цикл как наиболее часто встречающийся.

Назначая лечение, необходимо учитывать состояние центральной и вегетативной нервной системы. В фазе созревания фолликула, мы рекомендуем вводить вещества, стимулирующие парасимпатическую нервную систему, а в фазе функционирования желтого тела — симпатикотропные вещества.

Для стимуляции парасимпатической нервной системы можно применить вещество, действующее не на периферическую нервную систему, а на вегетативные парасимпатические центры. В течение ряда лет мы с успехом применяем в этих целях апоморфин по следующей прописи:

Rp. Apomorphini hydrochlorici 0,05  
Aq. destill. 200,0

MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день в течение первых 6—8 дней по окончании менструации

В фазе функционирования желтого тела мы применяем аскорбиновую кислоту по следующим соображениям: во-первых, она усиливает функцию хромоаффинной системы, потенцирует действие адреналина и, таким образом, является симпатикотропным агентом; во-вторых, наибольшее количество аскорбиновой кислоты в яичниках содержится в желтых телах, потенцируя их гормональную функцию. Поэтому к сроку, соответствующему овуляции, следует давать ежедневно 3 раза по 0,15 г аскорбиновой кислоты вплоть до наступления менструации.

В некоторых случаях после каждого курса лечения наступают менструации, но, как только лечение заканчивается, вновь возникает аменорея, что, конечно, смущает и больную, и врача. В таких случаях нужно возобновить лечение по тому же методу. Нам приходилось наблюдать больных, лечение которых проводилось с перерывами в течение 12—18 месяцев и заканчивалось восстановлением менструации, наступлением беременности и срочными нормальными родами.

При недостаточности функции передней доли гипофиза несомненно хороший эффект дает введение гонадотропных гормонов. В Советском Союзе Б. М. Завадовский и Б. М. Соловьев приготовили в лаборатории гормональные препараты из сыворотки жеребых кобыл, обладающие фолликулостимулирующими свойствами.

Хорошие результаты получаются также при применении сыворотки жеребых кобыл вместе с эстрогенами, причем на каждые 3 инъекции эстрогенов производится одна инъекция сыворотки жеребых кобыл.

Со времени работ Эванса известно, что наиболее эффективна комбинация гипофизарного и хорионического гонадотропинов. Однако нужно сказать, что при современных знаниях и технических возможностях получение чистого гонадотропного гипофизарного гормона является еще делом весьма трудным. Так как гипофизарные гонадотропные гормоны еще недостаточно очищены от балластных веществ и не достигнуто полного разделения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, остается невыясненным, чем обусловлен эффект этой комбинации.

Вполне понятно, что в случаях резко выраженной гиперфункции щитовидной железы необходимо проводить в первую очередь хирургическое или медикаментозное лечение основного заболевания, лечение же аменореи отходит на второй план. Вместе с тем применение эстрогенных гормонов даже и в таких случаях имеет известное теоретическое и практическое



значение. Назначая ежедневно эстрогенный гормон (в течение 15 дней по 10 000 МЕ), мы получили хорошие результаты, достигнув как излечения от аменореи, так и снижения функции щитовидной железы.

В случаях гипофункции щитовидной железы вполне обосновано назначение тиреоидных препаратов. При назначении дозы препарата решающей является характеристика основного обмена; дозы должны быть небольшими, но в случае толерантности к этим дозам их нужно увеличивать. Доза тиреоидина больше 0,05 г (1—2 раза в день) редко бывает необходима.

После приведенных принципиальных замечаний мы перейдем к рассмотрению методов лечения отдельных форм аменореи.

### **Лечение аменореи овариальной этиологии**

Этиологический диагноз овариальной недостаточности устанавливается, если яичник не реагирует на инъекции фолликулостимулирующего гонадотропного гормона (отсутствие или незначительное выделение эстрогенного гормона). В таких случаях недостаточность функции яичника сопровождается выделением увеличенного количества фолликулостимулирующего гормона.

Наличие или отсутствие фолликулярного гормона в организме клинически определяется следующим образом. Если в течение 5 дней ежедневно инъектировать по 10 мг прогестерона, то через 48 часов после последней инъекции, в том случае если в организме имеется эстрогенный гормон, возникает кровотечение (Цондек); если же после этого кровотечения не наступает, есть все основания полагать, что в организме эстрогенного гормона нет или количество его крайне незначительное.

К аменорее овариального генеза нужно отнести, как это ни парадоксально, и так называемую гиперфолликулярную аменорею. Нужно оговориться, что в данном разделе мы не будем касаться гиперфолликулиемии, которая наблюдается при опухолях гранулезы и теки яичников. Гиперфолликулярная аменорея периодически сменяется кровотечениями. Для лечения этой формы аменореи назначается:

а) в юношеском возрасте: через день по 5000 МЕ лютеинизирующего гонадотропного гормона (6 раз); через 6—7 дней обычно наступает менструация;

б) в зрелом возрасте: 6 дней по 10 мг прогестерона или 6 дней по 60—80 мг прегнина (4 раза в день по 3—4 таблетки); через 48 часов должна начаться менструация.

Если после этого лечения не устанавливаются периодические менструации, значит в организме еще недостаточно снижен титр эстрогена.

### **Лечение аменореи на почве нарушения функции гипофиза в юношеском и молодом возрасте**

При чисто гипофизарной этиологии аменореи назначаются фолликулостимулирующий гормон по 1000 МЕ через день в течение 15 дней, а затем лютеинизирующий гормон по 500 МЕ ежедневно в течение 10 дней.

При аменорее вследствие нарушения функции гипофиза, осложненной гипоплазией матки Кауфман (Kaufmann) предлагает следующее лечение: 5 раз по 1,5 мг эстрадиол-бензоата (1 раз в 3 дня) — 15 дней; затем 5 раз по 10 мг прогестерона ежедневно — 5 дней (или замена их препаратами, вводимыми перорально, в соответствующей дозировке). В этих случаях мы предпочитаем проводить лечение по нашей схеме.

## **Лечение аменореи на почве нарушения функции щитовидной железы**

Надо различать две формы нарушения функции щитовидной железы: гипотиреоз и гипертиреоз. Если гипотиреоз является весьма частой причиной аменореи, то гипертиреоз как причина отсутствия менструации встречается значительно реже.

В обоих случаях специфическое лечение комбинируется с введением препаратов эстрогенов, обладающих пролонгированным действием: имплантация таблеток диэтилстильбэстрола, эстрадиола или введение водных суспензий кристаллов эстрогенов.

## **Лечение маточной формы аменореи**

При маточной форме аменореи, т. е. при отсутствии или значительном снижении рецептивной способности эндометрия, необходимо длительно воздействовать на слизистую оболочку матки эстрогенами. В таких случаях наилучшим методом является имплантация таблеток эстрогенов — диэтилстильбэстрола или введение водных растворов кристаллов эстрогенов. При туберкулезном эндометрите показано в первую очередь специфическое лечение (стрептомицин, ПАСК и фтивазит).

## **Лечение аменореи на почве нарушения функции надпочечников**

Такая форма аменореи наблюдается при аддисоновой болезни и синдроме Иценко-Кушинга. При этих заболеваниях в первую очередь необходимо по вполне понятным причинам регулировать функцию надпочечников и провести хотя бы некоторым образом заместительную терапию. В таких случаях рекомендуется вводить 2 раза в неделю по 10 мг дезоксикортикостерона-ацетата или же 1 раз в неделю 25 мг кристаллического препарата внутримышечно.

## **Лечение аменореи на почве гипоталамических расстройств**

Применяются общие мероприятия по урегулированию функции центральной нервной системы и укреплению организма в целом. Вводятся эстрогены и прогестерон по схеме (Е. И. Кватер). Назначаются средства, стимулирующие экскрецию лютеинизирующего гормона, например инъекции через день по 500 МЕ хорионического гонадотропина, 5—8 инъекций. Если это мероприятие не дает надлежащего эффекта, прибавляют к хорионическому гонадотропному гормону малые дозы эстрогенов, которые стимулируют функцию передней доли гипофиза.

---

## **ХII. АНОВУЛЯТОРНЫЕ МЕНСТРУАЦИИ (ЦИКЛИЧЕСКИЕ АНОВУЛЯТОРНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ)**

В данном разделе мы не будем касаться ановуляторных ациклических, беспорядочных маточных кровотечений на почве персистенции фолликула и в связи с этим отсутствия овуляции и образования желтого тела. Такие состояния, носящие явно патологический характер, должны рассматриваться как заболевания типа геморрагической метропатии, относящиеся большинством авторов к так называемым функциональным маточным кровотечениям. Мы остановимся в этом разделе на циклических маточных кровотечениях типа менструаций, протекающих строго ритмично, однако без овуляции и без образования желтого тела.

Менструация является сложным биологическим процессом в целостном организме женщины, но для окончательного осуществления менструального кровотечения и соответствующих изменений в слизистой оболочке матки необходимо регулярное циклическое воздействие гипофизарных и яичниковых гормонов, как эстрогенов, так и прогестерона. Согласно общепринятому воззрению, нормальная менструация наступает только после десквамации трансформированной слизистой оболочки матки. Как известно, эта трансформация происходит под влиянием гормона желтого тела, следовательно, при непрерывном условии состоявшейся овуляции, без которой не может образоваться желтое тело. Р. Майер говорит, что без овуляции не может быть желтого тела, а без желтого тела невозможна менструация.

Этого взгляда придерживаются и некоторые другие авторы. Однако отдельные клинические наблюдения и экспериментальные данные, накопленные за последние десятилетия, с достаточной достоверностью говорят о том, что циклические маточные кровотечения типа менструаций могут иметь место и без овуляции.

Ановуляторными циклами называют регулярные циклические маточные кровотечения такого же характера, интенсивности и длительности, как и при обычных нормальных менструациях, но отличающиеся от них тем, что фолликул на 14—15-й день четырехнедельного цикла не лопается (не разрывается) и овуляции и образования желтого тела не происходит.

Ановуляторные циклы называют также монофазными циклами потому, что при них не происходит смены пролиферационной фазы слизистой оболочки матки секреторной фазой, а в течение всего менструального цикла сохраняется только одна пролиферационная фаза (если не считать процессов регенерации и десквамации). Повышение ректальной температуры, имеющее место при овуляторном цикле в прогестероновой фазе (в фазе функционирования желтого тела), при ановуляторном цикле отсутствует, и, таким образом, на протяжении всего цикла отмечается только монофазная

ректальная температура. Кроме того, цитологическая картина влагалищных мазков также соответствует только фолликулярной фазе, что объясняется отсутствием овуляции и желтого тела.

Еще в 1894 г. Хип (Hear) наблюдал изменения менструального характера в слизистой оболочке матки обезьян резус без наличия у них желтого тела. В 1905 г. Герверден (Herwerden) описал менструации у двух групп обезьян: у одной группы с наличием желтого тела и у другой — без такового. В 1927 г. Корнер (Corner) сообщил о том, что нередко наблюдаются менструации у женщин, у которых желтое тело не образовалось. В дальнейшем Гартман (Hartman), Аллен и др. установили у женщин ановуляторные циклические маточные кровотечения (менструации).

Значительный интерес представляют работы Гартмана, проведенные на обезьянах. Этот автор в течение ряда лет в Институте Карнеджи в Балтиморе изучал менструальные циклы у обезьян. Для установления ановуляторного кровотечения (менструации) он систематически производил ректальные исследования, так как этим путем легко можно определить у обезьян наличие желтого тела. На основании своих исследований Гартман пришел к таким выводам: ановуляторные циклы часто наблюдаются как у молодых животных, так и в период менопаузы; обезьяны резус размножаются в холодные месяцы года и не беременеют в жаркие месяцы; овуляция и образование желтого тела в жаркие месяцы не происходит, что установлено при осмотре яичников путем лапаротомии.

Данные Гартмана подтверждаются наблюдениями и систематическими исследованиями обезьян резус в питомнике Института экспериментальной патологии и терапии АМН СССР в Сухуми (Е. И. Кватер и Л. В. Алексеева, 1958).

Интересно отметить, что железистая гиперплазия слизистой оболочки матки на почве персистенции фолликула, а также аменорея наблюдаются у женщин чаще в летние месяцы, чем в зимние.

Ановуляторные циклы у женщин не столь уж редки. Так, среди женщин с нормальными менструациями ановуляторные циклы наблюдаются у 2—3%; при дальнейших обследованиях этих женщин повторные ановуляторные циклы установлены у 1—2%; среди бесплодных женщин — в среднем у 5—10% (Бернгардт, 1935; Дубраушки, 1948; Эффкеман, 1939; Вестман, 1948; Е. И. Кватер, 1950; М. Л. Крымская, 1958); среди кормящих грудью — у 40—50% (Курцрок, Ласс и Смельсер, 1938; Дэвис и Шайтень, 1950). Ановуляторные циклы могут иметь место у женщин при нормальных менструациях. Е. Новак (1935) доказал это на основании исследований слизистой оболочки матки, полученной путем биопсии до или во время менструации. Микулич и Кауш наблюдали большое число молодых женщин, которые длительное время жили половой жизнью, не применяя противозачаточных средств, и беременность у них наступала только через несколько лет после замужества. Данное обстоятельство говорит о том, что у этих молодых женщин в первые годы после наступления менструации циклы были ановуляторными.

Ановуляторные циклы наблюдаются у молодых девушек.

Элерт (Elert, 1946) на основании гистологических исследований слизистой оболочки матки утверждает, что частота ановуляторных циклов по отношению к овуляторным зависит от возраста женщин. Так, в возрасте 15—22 лет однофазный цикл относится к двухфазному, как 2 : 1, а в возрасте 23—41 года — как 1 : 2. Купман путем ежедневного измерения температуры утром у 2 девушек в течение первых 3 лет от начала менструации определил, что только после 12—18 месяцев после наступления первой менструации у них установилась двухфазная температура, а Фолльман на основании своих исследований пришел к заключению что у 47%

девушек в возрасте 15 лет менструальные циклы бывают ановуляторными. В период половой зрелости у женщин с нормальными менструациями ановуляторные циклы встречаются гораздо реже — в 2—3% случаев. Созревание и гормональная функция фолликула начинаются еще до появления менструации; для наступления кровотечения совсем нет необходимости в образовании желтого тела. Когда фолликул созревает и продуцирует эстроген, он может регрессировать без того, чтобы образовалось желтое тело, однако имеющее при этом место резкое падение количества эстрогенов вызывает кровотечение, подобное менструации. Таким образом, для возникновения кровотечения нет необходимости и в трансформации слизистой оболочки, т. е. в образовании секреторной фазы. Действительно, В. А. Покровский (1936), Хисау с сотрудниками (1931) и др. доказали, что кровотечение типа менструального может наступить при различном строении слизистой оболочки матки.

Вместе с тем имеются неопровержимые доказательства и того, что, несмотря на овуляцию, менструация не возникает. Так, в 1937 г. Г. Г. Гамбаров опубликовал результаты сопоставления сроков наступления первой менструации, начала половой жизни и первой беременности на основании обследования им 1940 женщин. Оказалось, что только у 415 женщин беременность наступила в первый год замужества (овуляторные циклы). У 22 женщин беременность возникла в возрасте 13—15 лет, до наступления менструации.

Приведем следующий интересный случай. У одной женщины менопауза наступила очень рано — в возрасте 32 лет. Через 2 года при отсутствии менструаций она забеременела; беременность протекала нормально. Женщина родила в срок доношенного, хорошо развитого ребенка (девочку).

Хорошо известно также, что у женщин во время кормления грудью, несмотря на отсутствие менструации, может наступить беременность, т. е. несмотря на наличие овуляции, менструации отсутствуют. Из этого следует, что наличие овуляции еще не обуславливает наступления менструации. Однако у большинства девушек старше 15 лет первая менструация бывает овуляторной, что доказано биопсией.

Ановуляторные циклы чередуются с овуляторными так как во многих случаях фолликул может лопнуть, не достигнув достаточной зрелости, вследствие чего лютеинизация не наступает, т. е. один только разрыв фолликула еще не означает образования желтого тела.

Значение ановуляторных циклов как причины бесплодия несколько преувеличено, ибо удельный вес их среди общих причин бесплодия не очень велик (в 5—10% случаев). Более частыми причинами является непроходимость труб, эндокринные нарушения, бесплодие мужа и др.

Различные авторы приводят далеко не одинаковый процент ановуляторных циклов как причины бесплодия женщины. Так, Трейте и Кеземанн из клиники Штеккеля на основании гистологических исследований слизистой оболочки матки у 200 стерильных женщин нашли ановуляторные циклы только у 2 (1%); Бернгард (Bernhard, 1943) отметил ановуляторные циклы в 2% случаев, Дубраушки (Dubrauschky, 1948) — в 2,5%, Эффкеман (Effkemann, 1939) — в 6%, а Е. Новак (E. Novak, 1953) и др. — в 10—20%. Такой высокий процент Е. Новак объясняет тем обстоятельством, что в его клинику поступали женщины, у которых путем предварительных обследований были исключены другие причины бесплодия брака (азоспермия у мужа, непроходимость труб и др.), а также тем, что в число обследованных вошли женщины, у которых имелись удлиненный цикл (длительная персистенция фолликула) и промежуточная гистологическая картина слизистой матки.

На основании исследований, проведенных различными авторами, можно считать, что ановуляторный цикл как причина бесплодия встреча-

ется в среднем у 5—10% женщин. Несмотря на ряд предложенных методов определения времени овуляции, все же, к сожалению, мы до сих пор не имеем точных данных о времени разрыва фолликула и выхода яйцеклетки.

Отсутствие овуляции в одном цикле еще не говорит о том, что последующие циклы будут ановуляторными. Следовательно, для доказательства наличия или отсутствия овуляции биопсию необходимо повторять в следующие циклы. Но если даже отсутствие овуляции определяется в нескольких циклах, то и в таких случаях утверждать или отрицать наличие у данной женщины постоянных и последовательно наступающих ановуляторных циклов нет достаточных оснований. Только после длительного наблюдения, при установлении в течение хотя бы 6—8 циклов отсутствия овуляции, можно говорить о постоянных ановуляторных циклах у данной женщины.

Тот факт, что ановуляторные менструации наблюдаются спорадически, не дает никаких оснований для назначения специального лечения. Однако в дальнейшем мы приведем некоторые собственные соображения по поводу возможности стимулировать овуляцию. Мы всегда полагали и до сих пор придерживаемся той точки зрения, что процесс овуляции зависит от общего состояния всего организма женщины в целом, от состояния ее психики, от питания, его общей калорийности и насыщенности витаминами, к недостатку которых женские половые железы значительно чувствительнее, чем мужские.

Интересные данные приводит Е. И. Смирнова (1950), которая изучала и сравнивала овуляторные и ановуляторные циклы у крупного рогатого скота, находившегося в различных условиях. Одна партия находилась на пастбище, а другая — на стойловом корме. Вполне понятно, что вторая партия животных была в менее благоприятных условиях, чем первая. Животные, находившиеся на стойловом откорме, были лишены моциона, у них ощущался дефицит в витаминах и минеральных веществах. Это ухудшение жизненных условий отразилось на функциях организма животных. Е. И. Смирнова обнаружила изменения в функции гипофиза в смысле увеличения выработки фолликулостимулирующего и уменьшения лютеинизирующего гормона. Ею были установлены резкое уменьшение выделения тиреотропного гормона, а также гистологические изменения в щитовидной железе, свидетельствующие о значительном снижении функции щитовидной железы. Как будет сказано в дальнейшем, эти наблюдения представляют определенный интерес с точки зрения тех мероприятий, которые мы иногда проводим для перевода ановуляторных циклов в овуляторные.

Приведем еще один интересный факт: эмпирически хороший эффект при лечении бесплодия дают малые дозы препаратов щитовидной железы. Описанные Е. И. Смирновой наблюдения пониженной функции щитовидной железы у животных с ановуляторным циклом также подтверждают целесообразность применения малых доз тиреоидина. Е. И. Смирнова с успехом применяла для стимуляции овуляции у рогатого скота введение в ежедневный пищевой рацион 0,7—2 мг йодистого калия. Связь между щитовидной железой и яичником известна давно, однако ввиду сложности взаимоотношений между этими железами точные их механизмы до сих пор не установлены или в крайнем случае недостаточно ясны.

Мы позволим себе привести некоторые соображения по этому поводу. Имеются указания на то, что повышенное выделение гормона щитовидной железы подавляет функцию половых желез. При базедовой болезни можно часто наблюдать очень слабо выраженные фолликулы и усиление процесса их атрезии. Этим обстоятельством объясняется и гипоплазия матки при

базедовой болезни. У больных базедовой болезнью наблюдается аменорея; зачатие наступает редко. Казалось бы, что при недостаточности функции щитовидной железы мы должны были бы наблюдать обратное явление по сравнению с тем, какое отмечается при базедовой болезни. Однако и при недостаточной функции щитовидной железы, при которой имеется недостаток в гормоне, могут произойти те же изменения, какие наблюдаются и при базедовой болезни, т. е. при гипертиреозидизме. Это можно объяснить не только тем, что имеется связь между функцией обеих желез (щитовидной железы и яичника), но и тем, что при гипотиреозе изменяется также функция передней доли гипофиза и, как во время беременности, гипертрофируются главные клетки передней доли гипофиза.

Применение небольших доз тиреоидина, особенно у женщин с пониженным обменом, страдающих ожирением, вполне показано, так как этот гормон, по-видимому, способствует усилению функции желез внутренней секреции, в том числе и яичника.

Е. И. Смирнова изучала изменения в гипофизе и щитовидной железе при овуляторных и ановуляторных циклах. Ановуляторный цикл у большой группы крупного рогатого скота она обнаружила в 1946 г. в совхозе, где животных откармливали перед забоем (совхоз „Бежецкий” Калининской области). Из 50 коров и половозрелых телок 21 животное имело ановуляторный цикл. Эти животные в процессе 1 $\frac{1}{2}$ -месячного прижизненного наблюдения проявляли признаки нормального полового цикла — течка, охота (часто в ослабленном виде); при забое в их яичниках не было найдено желтых тел, что свидетельствовало об отсутствии овуляции, хотя в яичниках находились крупные фолликулы в разных стадиях развития. У этих животных были исследованы эндокринные органы, наиболее тесно связанные с функцией яичника, — гипофиз и щитовидная железа. Подробно изучалось в разных стадиях цикла содержание в них гормонов при помощи биологических тестов (гипофиз) и гистологической методики (щитовидная железа).

Полученные данные были сопоставлены с результатами исследования таким же путем эндокринных желез у животных с нормальным циклом, находившихся как в этом же совхозе на стойловом содержании, так и в другом совхозе, где коровы содержались на пастбище. Сопоставление выявило значительные отличия в состоянии гипофиза и щитовидной железы у животных с ановуляторным циклом по сравнению с состоянием этих желез у животных с нормальным циклом (Е. И. Смирнова, 1950, 1954). Оказалось, что у животных с ановуляторным циклом в гипофизе нарушено соотношение между концентрациями различных гормонов, характерное для гипофиза животных с нормальным циклом. Фолликулостимулирующий гормон обнаружен в гипофизах животных с ановуляторным циклом в значительно более высокой концентрации, чем у животных с нормальным циклом. Наряду с этим лютеинизирующий гормон находился в таком небольшом количестве, что он не был обнаружен при тестировании гипофизов на кроликах. Тиреотропный гормон содержался в гипофизах животных с ановуляторным циклом в концентрации, вдвое меньшей, чем в гипофизах животных с нормальным циклом. Соответственно значительно ниже была активность щитовидной железы.

Взаимоотношения между яичником и гипофизом в настоящее время в известной степени выяснены, однако зависимость овуляции от функции гипофиза не совсем ясна. Отсутствие овуляции может зависеть от недостатка фолликулостимулирующего гормона гипофиза, так как в таких случаях не происходит достаточного для овуляции созревания фолликула и образования нормального желтого тела. Вместе с тем даже при образовании в организме нормального количества фолликулостимулирующего,

но отсутствию лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза овуляция не происходит. В настоящее время имеется уже достаточно данных, на основании которых можно с уверенностью сказать, что овуляция происходит под влиянием не одного, а двух гонадотропных гормонов и, вероятно, при наличии мужского полового гормона. Овуляция, по-видимому, зависит от количественного соотношения обоих гонадотропных гормонов.

Рассматривать причину ановуляторных циклов исключительно как следствие дисфункции гипофиза было бы неправильно, так как их причиной может явиться и первичная недостаточность функции яичника. Могут наблюдаться различные варианты. В случае недостаточной функции яичника, будь то вследствие первичной или вторичной его слабости, фолликул неполноценен и, следовательно, образующееся на базе этого неполноценного фолликула желтое тело также неполноценно, т. е. из слабо развитого фолликула образуется и слабое желтое тело. При этом хотя и происходит овуляция с образованием в дальнейшем желтого тела, но функция последнего настолько слаба, что продуцирующегося прогестерона недостаточно для трансформации слизистой оболочки матки и перевода ее в стадию секреции. Таким образом, при исследовании соскоба слизистой оболочки матки гистологическая картина представляется в виде поздней стадии пролиферации, а не секреции. Однако, если малых количеств прогестерона недостаточно для трансформации слизистой матки, все же их иногда бывает достаточно для появления кровотечений типа менструации.

О том, что малыми дозами прогестерона можно вызвать маточное кровотечение, известно из работ Л. Зейтца и Б. Цондека, которые путем введения небольших доз прогестерона вызывали маточные кровотечения типа менструаций у женщин, страдавших аменореей. Более того, образование желтого тела (процесс морфологический) еще не означает, что последнее продуцирует гормон. Выработка желтым телом прогестерона происходит под влиянием третьего гонадотропного гормона — пролактина, или, как его в последнее время называют, лютеотропного гормона. Если лютеотропного гормона мало или он отсутствует, то, несмотря на наличие в яичнике желтого тела, прогестерон не образуется и не наступает секреторной фазы в слизистой оболочке матки. Таким образом, хотя в большинстве случаев гистологическое исследование слизистой оболочки матки является достаточно верным методом определения ановуляторного цикла, однако, принимая во внимание изложенное выше, следует помнить, что даже при этом, казалось бы, исключительно точном методе определения овуляции могут быть допущены ошибки.

По нашему мнению, число женщин, особенно инфантильных, у которых обнаруживается ановуляторный цикл, в действительности меньше, чем публикуется на основании гистологических исследований слизистой оболочки, так как при слабости функции яичника после овуляции образуется недостаточно полноценное желтое тело, гормональная функция которого недостаточна для трансформации эндометрия. Интересно отметить, что в климактерическом периоде у женщины и в период менопаузы выделение гонадотропного гормона усиливается — наступает так называемая гипергонадотропная фаза, которая характеризуется преобладанием фолликулостимулирующего гормона. Следовательно, в климактерическом возрасте женщины происходит нарушение соотношения между фолликулостимулирующим и лютеинизирующим гормонами в сторону увеличения первого и уменьшения второго. Вполне понятно, что при таком соотношении овуляция не может происходить и в возрасте, близком к климактерическому, менструальные циклы весьма часто становятся ановуляторными, вследствие чего способность женщины к зачатию после 40 лет снижается.



Особенно часто наблюдаются ановуляторные циклы у женщин во время кормления грудью. Ласс, Смельсер и Курцрок (Lass, Smelser, Kurzrock, 1938) исследовали 194 цикла у 47 женщин, первый раз кормящих грудью. У этих женщин менструации приходили регулярно. При исследовании оказалось, что из этих 194 циклов лишь 88 были овуляторными, а 106 — ановуляторными; это было установлено на основании гистологического исследования эндометрия. Исследование циклов у некоторых из этих женщин было продолжено и после прекращения кормления грудью. Оказалось, что появление первого овуляторного цикла было нерегулярным и не всегда постоянным, т. е. образование первой после родов овуляции еще не означало, что последующие циклы будут также овуляторными.

Для определения ановуляторного цикла предложено много тестов, имеющих, к сожалению, только относительное значение. Приведем здесь наиболее употребительные из них (табл. 10).

Таблица 10

Тесты для определения овуляции

Тест	Цикл	
	овуляторный	ановуляторный
Гистологическое исследование эндометрия за 4—5 дней до менструации	Секреторная фаза	Пролиферационная фаза
Симптом „зрачка“	Двухфазный	Однофазный
Ректальная температура	Двухфазная	Однофазная
Цитология влагалищного отделяемого	Преобладание ороговевающих клеток на 8—14-й день цикла	Преобладание ороговевающих клеток в течение всего цикла
Экскреция прегнандиола с мочой во второй фазе менструального цикла	Прегнандиол экскретируется	Прегнандиол не экскретируется
Межменструальные кровотечения	Могут иметь место	Не бывают
Межменструальная боль	Может иметь место	Не бывает

Для того чтобы сделать заключение о характере цикла овуляторном или ановуляторном недостаточно применение только одного теста; для более точного определения необходимо учесть комплексные данные не менее 4 тестов, применяемых одновременно.

Р. М. Израильсон считает, что нет принципиальной разницы между циклическими и ациклическими ановуляторными кровотечениями, следовательно, по ее мнению, ановуляторные маточные кровотечения могут протекать: 1) циклически, причем по регулярности и своему характеру похожи на менструацию; 2) циклически, но сопровождаться отклонениями в интенсивности или продолжительности кровотечения; 3) ациклически, т. е. беспорядочно, с нарушением ритма, продолжительности и интенсивности.

Мы различаем ановуляторные циклы без нарушения в общем состоянии организма женщины, с отсутствием патологических маточных кровотечений и ановуляторные ациклические маточные кровотечения на почве персистенции фолликула — заболевание, которое большинство авторов относит к так называемой геморрагической метропатии. Поэтому рассматривать ановуляторные циклы во всех случаях как патологическое состояние организма женщины неправильно, особенно с практической точки зрения, по следующим соображениям: 1) ановуляторные циклы наблюдаются у нормально менструирующих женщин как спорадическое явление; 2) у таких женщин ановуляторные циклы не снижают их работоспособности, не угнетают их психику; 3) ановуляторные циклы непостоянны и в большинстве случаев сменяются (комбинируются) овуляторными циклами; 4) ановуляторные циклы часто представляют собой только сезонное явление (отмечаются в летние месяцы); 5) ановуляторные циклы можно рассматривать как физиологическое явление в период полового созревания, климакса и кормления грудью, т. е. когда беременность может оказать неблагоприятное влияние на организм матери вследствие недостаточного его развития в целом (слишком рано наступившая беременность), иногда имеются возрастные изменения, в результате которых беременность и роды являются слишком тяжелой нагрузкой для организма женщины (слишком поздно наступившая беременность, даже повторная), или когда наступившая беременность может являться причиной уменьшения молокоотделения и тем самым ухудшения питания ребенка (во время кормления грудью, особенно в первые 8—10 месяцев).

Принимая во внимание, что ановуляторные циклы бывают спорадически и при отсутствии овуляции в одном цикле еще нельзя говорить о постоянных и последовательных ановуляторных циклах у данной женщины, учитывая также отсутствие в настоящее время точных данных о причинах и механизмах происхождения ановуляторных циклов, мы считаем, что проводить специальные методы лечения при этом нарушении не следует. Необходимо добиваться хорошего общего состояния организма, нормальной функции нервной системы, достаточного питания, введения витаминов и нормального обмена веществ (как было сказано выше, хорошие результаты дают малые дозы препаратов щитовидной железы).

Ановуляторные циклы нужно рассматривать как патологическое состояние организма женщины главным образом при следующих двух обстоятельствах: 1) когда женщина страдает бесплодием и причиной его являются ановуляторные циклы; 2) в случаях маточных кровотечений, причиной которых является персистенция фолликула, отсутствие овуляции и образования желтого тела.

Каковы же методы лечения ановуляторных циклов в случаях, когда они являются причиной бесплодия? Здесь мы не будем детально останавливаться на методах лечения геморрагической метропатии; они подробно изложены в нашей работе о так называемых функциональных маточных кровотечениях. Рассмотрим только вопросы, касающиеся возможности перевода ановуляторных циклов в овуляторные, или, точнее, те средства, которые способствуют овуляции.

1. Введение эстрогенов вполне показано женщинам с инфантильными половыми органами на почве первичной недостаточности яичников. Если раньше полагали, что введенные извне эстрогены, оказывая свое влияние на матку, не оказывают никакого воздействия на функцию яичников, то в последнее время Пенхарц, Вильямс (1940) на основании ряда работ (подтверждающих данные наших исследований, относящихся еще к 1924 и 1929 гг.) установили, что введенные извне эстрогены способствуют усилению функции яичников больной.

Изучая вопрос о патогенезе эклампсии, мы в 1924 г. поставили ряд опытов с пересадкой яичников беременным крольчихам с целью вызвать усиление функции их собственных половых желез. Через 15—20 дней после пересадки добавочных яичников были подвергнуты гистологическому исследованию собственные яичники подопытной крольчихи и, действительно, можно было убедиться в наличии в корковом слое очень большого количества примордиальных и зрелых фолликулов с хорошо развитой гранулезой и большим количеством калльэкснеровских клеток<sup>1</sup>.

В 1929 г. мы совместно с Е. Н. Петровой<sup>2</sup> на основании своих экспериментальных работ пришли к убеждению, что введение яичниковых гормонов (пересадка, инъекции) стимулирует развитие собственных яичников самки.

Малые дозы эстрогенов, с одной стороны, стимулируют и усиливают функцию матки и ее слизистой оболочки, с другой — стимулируют функцию собственных яичников больной, вследствие чего применение малых доз эстрогенов в первой фазе менструального цикла вполне показано, особенно у женщин с гипоплазией матки на почве первичной недостаточности функции яичника.

2. Моча беременных, как известно, содержит большое количество хорионического гонадотропина, введение которого способствует главным образом процессам лютеинизации. Мочу беременных вводят в виде клизм ко времени предполагаемой овуляции, а еще лучше за несколько дней до предполагаемой овуляции, т. е. начиная с 10—14-го дня от начала менструации в соответствии с циклом данной женщины, в течение 10 дней ежедневно по 400—500 единиц.

3. По мнению ряда как отечественных, так и зарубежных авторов, хороший эффект получен от применения сыворотки жеребых кобыл, богатой фолликулостимулирующим гормоном (Б. М. Завадовский, Б. М. Соловьев, Гамблен, Дэвис, Рок и др.). Эту сыворотку вводят с 6-го до 14-го дня цикла ежедневно в количестве 500 единиц. Вместе с тем Гартман (1938) вводил 104 обезьянам с ановуляторным циклом различные дозы сыворотки жеребых кобыл и только у некоторых из них наблюдал наступление овуляции. Считать указанный метод эффективным нельзя, тем более что овуляция может наступить спонтанно без применения этой сыворотки.

Так как, с одной стороны, хорионический гонадотропин, обладая лютеинизирующими свойствами, не может стимулировать рост фолликула, а с другой — сыворотка жеребых кобыл, обладая значительной фолликулостимулирующей способностью, в то же время не имеет в достаточной мере лютеинизирующих свойств, неэффективно применять отдельно тот или другой гормон. Целесообразно пользоваться комбинацией обоих гормонов. В случае отсутствия сыворотки жеребых кобыл можно в первой фазе цикла применять эстрогенные гормоны для стимуляции фолликулярного аппарата, а ко времени овуляции вводить мочу беременных (хорионический гормон), как указано выше.

4. Мы никогда не ограничиваемся применением одних только гормональных препаратов, а всегда сочетаем таковые с фармакологическими средствами, для того чтобы параллельно воздействовать на функцию нервной системы, как центральной, так и периферической, учитывая фазы менструального цикла и особенности функции вегетативной нервной системы в различные фазы цикла.

<sup>1</sup> Труды Московского акушерско-гинекологического общества, т. XXXI, стр. 114, М., 1926.

<sup>2</sup> Труды I Московского государственного университета, изд. I МГУ, стр. 24, М., 1930.

В первой фазе менструального цикла мы применяем ваготропные вещества, содействующие созреванию фолликула (эксекреции фолликуло-стимулирующего гормона), во второй фазе — симпатикотропные вещества, усиливающие функцию желтого тела. В качестве центрального ваготропного фактора мы применяем апоморфин в растворе 0,05 г на 200 мл воды 2 раза в день по одной столовой ложке. Как симпатикотропное средство мы в течение ряда лет применяем аскорбиновую кислоту: во-первых, эта кислота является своего рода фактором, стимулирующим адреналовую систему и потенцирующим действие адреналина; во-вторых, она в большом количестве депонируется в яичнике, главным образом в желтом теле. Наибольшее количество аскорбиновой кислоты в организме человека и животного обнаружено в надпочечниках и в желтом теле яичника. Интенсивность функции желтого тела и образования прогестерона в известной мере зависит от количества аскорбиновой кислоты в желтом теле. Мы считаем, что наилучший эффект в смысле как урегулирования функции яичника, так и наступления овуляции может быть получен при применении комбинации половых гормонов со средствами, направленными на стимуляцию функции нервной системы.

5. Наконец, в некоторых случаях женщинам, у которых понижен основной обмен, особенно страдающим ожирением, мы назначаем небольшие дозы тиреоидина — по 0,05—0,1 г 2 раза в день.

Таким образом на основании сказанного можно прийти к следующим выводам:

1. Рассматривать ановуляторные циклы как патологическое состояние организма женщины во всех без исключения случаях неправильно, так как такие циклы наблюдаются у нормально менструирующих женщин спорадически, причем их работоспособность не снижается и психика не угнетается.

2. Ановуляторные циклы можно рассматривать как физиологическое явление в период полового созревания, климакса и кормления грудью.

3. Указанные циклы нужно рассматривать как патологическое состояние при следующих обстоятельствах: а) когда причиной бесплодия женщины после тщательного обследования и исключения других причин являются ановуляторные циклы; б) при маточных кровотечениях, причиной которых является персистенция фолликула вследствие отсутствия овуляции и образования желтого тела.

4. Средствами, способствующими процессам овуляции, являются: а) мероприятия по улучшению общего состояния организма; б) введение эстрогенов в первой фазе менструального цикла, особенно женщинам с инфантильными половыми органами на почве первичной недостаточности яичников; в) введение гонадотропных гормонов — сыворотки жеребых кобыл и мочи беременных.

5. Введение эндокринных препаратов должно сочетаться с применением нейротропных веществ в соответствии с фазами менструального цикла данной больной.

6. В некоторых случаях у женщин с пониженным основным обменом, особенно страдающих ожирением, положительный результат может быть получен от применения небольших доз препаратов щитовидной железы (тиреоидина) в сочетании с указанными выше методами.

---

### ХИИ. ПРЕМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Многие женщины жалуются на ухудшение общего состояния, наступающее за 1—2 дня до менструации и продолжающееся и в 1-й и 2-й день менструаций. Жалобы носят различный характер. К пременструальному синдрому относят следующие явления: 1) повышение веса от 500 до 1000—1500 г вследствие задержки в организме воды; 2) дерматозы: экзема, пруриго, лишай; 3) частые ангины, отечность голосовых связок; 4) изменение ректальной температуры; 5) нагрубание сосков; 6) падение рН влагалищного секрета (до 4,0); 7) расстройство зрения; 8) вазомоторные нарушения.

Наступление болезненных пременструальных симптомов многие авторы связывают с повышением и титра эстрогенов в крови. Говоря о повышении титра эстрогенов, они указывают на понижение титра прогестерона и понижение экскреции 17-кетостероидов. Такие изменения свидетельствуют о нарушении взаимоотношения между функцией гипофиза и яичника, что в свою очередь ведет к нарушению отношения эстрогенов к прогестерону.

Однако, как справедливо указывает Вокер, приписать все эти изменения в женском организме перед менструациями только повышению титра эстрогенов очень трудно. Как в эксперименте, так и в клинике накоплено много материалов, не соответствующих мнению о доминирующей роли гиперэстрогенизма. Так, установлено, что описанные нарушения реже всего встречаются в фолликулярной фазе цикла. Наоборот, они максимально выражены в пременструальной фазе, т. е. когда, по-видимому, наступает дисгармония (нарушение) в отношении между эстрогенами и прогестероном. Очень важно учесть и то, что пременструальный синдром наступает и наиболее ярко проявляется главным образом за 2—3 дня до наступления менструации, т. е. ко времени, когда титр эстрогенов резко падает. Эти изменения продолжаются и в 1—2-й день менструации, когда выделение эстрогенов еще крайне незначительно. Наконец, при исследовании гормонов и гистологической картины эндометрия, изучении цитологии влагалищных мазков не получено объективных данных, свидетельствующих о гиперэстрогенизме.

Вместе с тем нужно признать, что эстрогены все же играют известную роль в наступлении пременструального синдрома. Угнетая образование холинэстеразы, они содействуют повышению титра ацетилхолина, который способствует расширению сосудов, особенно в половых органах. Это расширение сосудов, главным образом капилляров вен, но не артериол, приводит к задержке в организме воды, образованию отеков и повышению веса тела. Приблизительно через 12—36 часов после введения эстрогенов наблюдаются пролиферативные митотические процессы в сли-

зистой оболочке влагалища и эндометрия. Вследствие изменения в местном углеводном обмене гликоген слизистой оболочки влагалища превращается в дисахариды, из которых при посредстве дедерлейновской палочки образуется молочная кислота с падением рН влагалищного содержимого до 4,0.

Как хорошо известно, эстрогены повышают тонус матки и частоту сокращений ее миогенного аппарата; одновременно внутренний зев несколько раскрывается. Под влиянием эстрогенного гормона наблюдается пролиферация интерканаликулярных элементов галактофоров и их расширение (увеличение), что вызывает чувство нагрубания, а иногда и боли в молочной железе. Очень важно также учесть то обстоятельство, что эстрогены обладают свойством снижать ректальную температуру.

Приведенные результаты лабораторных исследований и клинических наблюдений не дают оснований к тому, чтобы всецело приписывать эти изменения только повышению титра эстрогенов. Правильнее всего полагать, что указанные явления наступают как следствие нарушения функции гипоталамической области.

Вокер предлагает следующую классификацию и лечение пременструальных нарушений:

1. Нарушения вегетативного происхождения (метеоризм и другие нарушения функций кишечника).

2. Понижение секреции лютеинизирующего гормона и гипопрогестеронемия.

3. Гиперсекреция антидиуретического гормона с задержкой в организме воды.

4. Нарушения функции нервной системы.

### Лечение

Больным ограничивают жидкости, во второй половине цикла вводят мочегонные (рекомендуется 10% раствор хлористого аммония 3 раза в день по 1 столовой ложке).

Во второй половине цикла проводят гормональную терапию: а) андрогены: метилтестостерон под язык ежедневно 3 раза в день по 3 таблетки или инъекция тестостерон-пропионата 25 мг 1 раз в 2—3 дня; б) или прогестерон: 6 дней по 10 мг внутримышечно или ежедневно 3 раза в день по 2 таблетки прегнина под язык; в) или комбинация андрогенов с прогестероном в виде смеси 10 мг андрогена и 25 мг прогестерона (в одном шприце) внутримышечно 1 раз в 2—3 дня; г) или гонадотропный гормон для повышения процесса лютеинизации и выравнивания соотношения между эстрогенами и прогестероном; для этого на 18-й, 20-й и 22-й день цикла вводятся по 1500 единиц хорионического гонадотропина внутримышечно.

---

## XIV. ДИСМЕНОРЕЯ

Под дисменореей понимают болезненные менструации. Этот термин общепринят как в Советском Союзе, так и за рубежом. Однако в точном смысле этого слова дисменорея обозначает расстройство менструации и, конечно, не определяет основного признака расстройства, а именно боли. Правильнее, конечно, называть болезненные менструации не дисменореей, а альгодисменореей, так как слово „альго” обозначает „боль” и характеризует расстройство менструаций как болевой симптом. Однако вследствие того, что термин „дисменорея” как обозначение болезненных менструаций применяется не только в повседневной практике врача-гинеколога, но и в научной литературе, мы в дальнейшем будем его придерживаться.

Дисменорея — частый симптом нарушения функции половой системы женщины. Болезненные менструации наблюдаются при воспалительных заболеваниях женской половой системы, неправильных положениях матки, опухолях матки и ее придатков и пр. Вместе с тем у большого числа женщин менструация протекает чрезвычайно болезненно, а при тщательном исследовании половых органов патологических процессов обнаружить не удастся.

Различают первичную и вторичную дисменорею. Первичной дисменореей называют болезненные менструации, не сопровождающиеся каким-либо заболеванием женских половых органов и не являющиеся их следствием. Вторичной дисменореей называют болезненные менструации, являющиеся следствием какого-либо другого основного заболевания женской половой системы (воспалительный процесс, девиация, опухоли и пр.).

Обычно перед менструацией или во время нее очень многие женщины ощущают общее недомогание, тянущие боли внизу живота, боли в молочных железах. Это недомогание и боли бывают нерезко выражены, и женщина остается вполне работоспособной. Однако у некоторых женщин боли бывают весьма интенсивными, а иногда настолько резкими, что они становятся неработоспособными и вынуждены лежать.

С точки зрения характера болей важно отметить следующее: при вторичной дисменорее боли бывают тупые, тянущие, при первичной же они носят острый судорожный характер, напоминая схваткообразные боли при аборте или родах. Следует также отметить, что при вторичной дисменорее достаточно применить даже слабые анальгетические медикаментозные средства, чтобы боли прекратились. Так, при вторичной дисменорее удастся прекратить боль назначением суппозиториев, микроклизм из ромашки и др. Мы с успехом применяем следующие средства:

**Rp. Aspirini**  
Pyramidoni  $\bar{a}\bar{a}$  0,25  
Coffeini natrio-benzoici 0,05  
M. f. pulv. D. t. d. N. 12  
S. По 1 порошку 2—3 раза в день

**Rp. Belladonnae**  
Papaverini  $\bar{a}\bar{a}$  0,015  
Antipyrini  
Pyramidoni  $\bar{a}\bar{a}$  0,25  
Coffeini natrio-benzoici 0,1  
But. cacao 1,0  
M. f. suppos. D. t. d. N. 12  
S. По 1 свече 2—3 раза в день

Второй лекарственный состав можно в виде порошка прибавить к отвару ромашки для микроклизмы. При первичной же аменорее не только эти средства в указанной дозировке, но нередко и большие дозы анальгетиков и даже морфина не в состоянии прекратить приступ резких болей.

Вполне понятно, что в тех случаях, когда дисменорея является симптомом определенно установленного заболевания женских половых органов (воспалительный процесс, опухоли и пр.), лечение должно быть направлено на ликвидацию основного заболевания и тем самым дисменореи. В этих случаях лечение дисменореи как симптома нецелесообразно. Лечение больных с первичной, или, как ее вполне резонно называют некоторые авторы, истинной дисменореей, чрезвычайно сложная и трудная задача главным образом потому, что причины ее до сих пор мало известны. Следует признать, что ни одно гинекологическое заболевание в смысле диагностики и терапии не представляет таких трудностей, как первичная дисменорея.

Мы уже говорили выше о том, что первичная дисменорея характеризуется болезненными менструациями при отсутствии каких-либо изменений в органах малого таза. Характерно начало болей, которые наступают за 1—2 дня, а иногда и более до наступления менструации и продолжаются в 1—2-й день менструации. Наблюдаются случаи, когда боли до начала менструаций отсутствуют, но наступают к ее началу и продолжаются в течение всей менструации. Если при вторичной дисменорее боль ощущается только внизу живота и иногда отдает в крестец или бедро, то при первичной дисменорее не только наблюдается острая, судорожная боль внизу живота, но иногда появляются весьма резко выраженные симптомы, характеризующие нарушение функций организма в целом. При этом наступает общая нервозность, появляется тошнота, рвота, общая слабость; головные боли выражены настолько резко, что приковывают больную к постели. Постоянно рецидивирующие в течение многих менструальных циклов боли иногда продолжают много дней; они могут начинаться за 6—8 дней до менструации и продолжаться в течение всей менструации, что в общей сложности иногда составляет 10—12 дней и более. Такие длительные и часто повторяющиеся боли и интенсивные сокращения мускулатуры матки нередко вызывают наступление вторичных симптомов: нарушение функции кишечника, мочевого пузыря и др. Весьма важно, что в то время как дисменорея фактически начинается с наступлением первых менструаций, жалобы на боли предъясняются значительно позже — через много месяцев и даже лет. Вместе с тем нужно указать и на то обстоятельство, что первичная дисменорея, т. е. болезненные менструации при отсутствии каких-либо изменений в органах малого таза, может наступить не только до начала половой жизни, но и



через несколько лет после замужества и родов. Характерные особенности первичной и вторичной дисменореи приведены в табл. 11.

Т а б л и ц а 11

Первичная дисменорея	Вторичная дисменорея
Головная боль, тошнота, рвота, общее недомогание, боль внизу живота	Боль местная
Анальгетики не помогают, морфин только несколько снижает боль, а нередко совершенно неэффективен	Боли легко снимаются анальгетиками
Нарушаются функции других органов (кишечника, мочевого пузыря)	Функции других органов не нарушаются или нарушаются редко

### ПРИЧИНЫ НАСТУПЛЕНИЯ ДИСМНОРЕИ

Факторы, вызывающие дисменорею, многочисленны. Раньше полагали, что основным и почти единственным фактором, определяющим наступление этого заболевания, являются механические причины, например резкая форма антефлексии матки, стенозы шейки и др. Так, Макинтош в 1832 г. говорил: „Nulla dysmenorrhoea sine obstructiva”. Это высказывание глубоко внедрилось в сознание многих врачей и до известной степени не потеряло своей остроты в настоящее время. Механический фактор, без сомнения, может явиться причиной первичной дисменореи, однако он наблюдается только у небольшого процента таких больных. О том, что механический фактор не является частой причиной дисменореи, свидетельствует следующее: у женщин, страдающих дисменореей, шейка матки большей частью не коническая, а тело матки находится в нормальном положении, во всяком случае не в резкой антефлексии. В то же время очень многие женщины, у которых матка находится в положении резкой антефлексии, шейка длинная, а тело матки мало, никогда не страдали и не страдают дисменореей. Дисменорея иногда развивается к 35—40-летнему возрасту. Мы наблюдали женщин старше 35 лет, у которых были 1—2 родов; у этих женщин матка находилась в нормальном положении, шейка была цилиндрическая и даже с приоткрытым зевом, а вместе с тем у них отмечалась резко выраженная форма дисменореи. Наконец, установлен и следующий чрезвычайно важный факт: если при дисменорее во время максимально сильных болей зондировать матку, то прохождение зонда через канал шейки в полость матки не вызывает боли. Следовательно, механические моменты далеко не всегда являются причиной дисменореи. При резкой антефлексии матки обычно наблюдается и гипоплазия ее, которая является следствием нарушения гормонального баланса больной; следовательно, причиной дисменореи при этом является не механическое препятствие для оттока крови, а нарушение функции эндокринной системы больной.

Наконец, нам хотелось бы обратить внимание и на следующие обстоятельства. При девиациях матки, при резко выраженной ее антефлексии или ретрофлексии, когда фактором дисменореи является механическая

причина, т. е. затруднительность оттока менструальной крови, боли носят только местный характер, причем, что очень важно, они начинаются еще до наступления менструаций, а как только отток крови становится возможным, т. е. при начавшемся кровотечении, боль проходит.

На основании повседневных наблюдений надо полагать, что психогенные факторы являются наиболее частой причиной дисменореи. Незначительную боль во время менструаций ощущает большинство женщин и при нормальном восприятии боли; это явление нужно признать физиологическим. Однако в некоторых случаях наблюдается обостренное восприятие боли, когда даже незначительное болевое ощущение во время менструаций становится для некоторых „невыносимым”. Это обычно наблюдается у девушек с неустойчивой и раздражительной нервной системой. Большое значение имеет психическая травма, особенно если она совпала с менструацией. У многих девушек еще до наступления менструаций создается представление, что они обязательно должны сопровождаться болью, что боли присущи даже нормальной менструации. Огромную роль в нормальном восприятии менструации, без сомнения, играет та обстановка, в которой воспитывается девушка, особенно влияние семьи и в первую очередь матери. К сожалению, некоторые матери вместо того, чтобы дать девушке ясное представление о менструации как о физиологическом процессе и нормальной реакции женского организма, начинают убеждать ее в том, что все женщины и она сама в том числе испытывают боль во время менструации и что менструации без болевых ощущений вообще не протекают. Если при этом дисменореей страдают еще и другие женщины — члены семьи, то у девушки создается настоящая „менструальная инвалидность”.

В том, что психогенный фактор является преобладающей причиной дисменореи, ни у кого нет сомнений, однако было бы большой ошибкой полагать, что он является единственным. Переоценка психогенного фактора может повести к упущению многих очень важных моментов в этиологии этого тягостного заболевания. Каждый врач должен быть психологом, правда, в той или иной мере, в соответствии со своими способностями и наклонностями. Врач всегда должен учитывать нервно-психическое состояние больного. Путем подробного опроса больной необходимо выяснить обстановку, в которой она живет, ее взаимоотношения с окружающими, а если она замужем — то в первую очередь ее взаимоотношения с мужем. Необходимо выявить или отбросить психогенный фактор. В некоторых случаях желательно не спеша поговорить с девушкой о дисменорее, объяснить ей сущность менструации как нормального процесса в женском организме, учитывая при этом ее общее развитие, воспитание, интеллект, образ жизни и т. д. В тех случаях, когда выявляется психогенный фактор и меры убеждения гинеколога оказываются неубедительными, необходимо прибегнуть к помощи невропатолога, а в некоторых случаях и психиатра.

Прежде чем перейти к разбору эндокринных причин развития дисменореи и выбору рациональной гормональной терапии, необходимо обратить сугубое внимание на общие, экстрагенитальные факторы, которые могут явиться причиной дисменореи. К общим причинам относятся: анемия, туберкулез, диабет, дебилность. Чрезмерная непривычная работа, к которой организм еще не адаптировался, сопровождающаяся умственным или физическим переутомлением, может в некоторых случаях явиться причиной дисменореи. Более того, даже отсутствие правильного режима труда и отдыха, отсутствие налаженного порядка дня могут явиться причиной дисменореи.

## ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ КАК ПРИЧИНА ДИСМЕНОРЕИ

Хотя гормональный фактор играет большую роль в возникновении дисменореи, однако его роль не нужно переоценивать. Преувеличенное и порой опасное увлечение гормонами нередко приводит к серьезным ошибкам, заключающимся главным образом в игнорировании других факторов, вызывающих дисменорею, а именно психогенного, и таких общих причин, как туберкулез, диабет, анемия и др.

Эндокринный фактор как причина дисменореи, без сомнения, существует, но выявить его весьма трудно, причем данные клинических наблюдений весьма часто противоречат теоретическим соображениям и экспериментальным фактам.

Так, известно, что эстрогены усиливают сокращение матки, а прогестерон является ингибитором сократительной способности этого органа. Однако хорошо известно и следующее. а) При геморрагической метропатии, когда в организме имеется значительно больше эстрогенов, чем в норме, а прогестерон отсутствует, когда теоретически больная должна ощущать сильные боли, она их фактически не испытывает. б) Как известно, первичная дисменорея часто начинается не с первых менструаций, а значительно позже — через 1—2 года после наступления половой зрелости. Это означает, что, в то время когда менструальные циклы в большинстве случаев еще ановуляторные, когда в организме нет прогестерона, менструации проходят безболезненно, а когда они становятся овуляторными и в организме вырабатывается прогестерон, как это ни парадоксально, во время менструации начинаются боли.

Е. Новак и Рейнольдс (Novac, Reynolds, 1932) полагают, что причиной дисменореи является несоответствие количества прогестерона количеству эстрогенов. По их мнению, дисменорея является болезнью овулирующей женщины. Стургис и Олбрайт (Sturgis, Albright, 1940) вводили женщинам, больным дисменореей, большие количества эстрогенов в начале менструального цикла и этим достигали угнетения функции передней доли гипофиза и выключения овуляции; тем самым они исключали боли до и во время менструации. Отсутствие овуляции подтверждалось биопсией. Нужно полагать, что дисменорея может наблюдаться при наличии в организме как одного только эстрогена, так и обоих гормонов (эстрогена и прогестерона). Необходимо учесть и то обстоятельство, что сокращения матки угнетаются не только прогестероном, но и хорионическим гонадотропным гормоном, тестостероном, кортикостероном (обладающими также прогестероновыми свойствами).

## ГОРМОНОТЕРАПИЯ ДИСМЕНОРЕИ

**Прогестерон.** Как известно, прогестерон снимает сокращения матки, как спонтанные, так и вызванные введением питуитрина. Прогестерон с успехом применяют при болезненных схватках после родов. Вполне понятно и логично применение этого препарата с целью лечения дисменореи. Хорошие результаты получаются, если за 5—6 дней до ожидаемых болей ежедневно вводить внутримышечно по 5 мг прогестерона. К сожалению, ожидаемый положительный эффект не всегда наступает. Казалось бы, такой теоретически обоснованный метод должен принести исцеление, но в практической деятельности он часто является источником разочарования. Однако применение прогестерона при дисменорее желательно и его нужно испытать, тем более что в ряде случаев он может дать положительный эффект.

Мочу беременных в виде клизм из расчета 200—500 МЕ хронического гонадотропина, так же как и прогестерон, вводят за 5—6 дней до ожидаемых болей, что иногда дает хороший результат.

**Тестостерон.** При обсуждении вопроса о применении андрогенов для лечения дисменореи необходимо учесть не только его способность угнетать сокращения матки, но и действие этого гормона на функции яичника и гипофиза, что не менее важно. Действие тестостерона на женские половые органы осуществляется через гипофиз; малые дозы тестостерона стимулируют функцию гипофиза. Представляет интерес тот факт, что тестостерон, вводимый в первой фазе менструального цикла, вызывает увеличение выделения фолликула, а во второй фазе — увеличение секреции прогестерона. Вследствие этого тестостерон можно вводить в течение всего менструального цикла. Лучше вводить малые дозы тестостерона (5—10 мг) 2—3 раза в неделю в течение всего менструального цикла или ежедневно по 5—10 мг за неделю до ожидаемых болей. Некоторые применяют большие дозы тестостерона, что нежелательно по следующим соображениям: большие дозы тестостерона, как и эстрогенов, вызывают угнетение функции гипофиза и вызывают крайне нежелательные явления вирилизма. Тестостерон часто дает хорошие результаты, но не следует применять его в случаях гирсутизма.

**Эстрогенная терапия.** Как мы указывали выше, путем введения эстрогенов в первой фазе менструального цикла можно добиться исключения овуляции, а тем самым и болей во время менструации. Не надо применять эстрогены перед менструацией, так как при этом овуляция не выключается, а менструальное кровотечение вследствие увеличения эстрогенов усиливается (рис. 50).

Таким образом, целесообразно вводить эстрогены в первой фазе менструального цикла по 10 000 единиц через день, всего 6—7 инъекций. Инъекции нужно начинать с 6-го дня от начала менструации, т. е. с того времени, когда зреющий фолликул уже продуцирует значительное количество эстрогенов. Начинать инъекции позже 6-го дня не следует, так как эффекта в смысле депрессии овуляции также не получится. При соблюдении указанных условий во многих случаях может быть получен благоприятный эффект. Отрицательной стороной этого метода является необходимость повторять инъекции каждый месяц, однако для больной это предпочтительнее, чем боли, которые она испытывает перед менструацией и во время нее.

Какие бы методы лечения дисменореи мы ни применяли, нужно помнить, что в основе механизма боли при первичной дисменорее лежат резкие сокращения мускулатуры матки, а сократительная деятельность осуществляется под воздействием вагусного вещества, главным образом ацетилхолина. Наоборот, адренергические вещества вызывают расслабление мускулатуры матки. Давно известно, что инъекцией 1 мл адреналина (1 : 1000) можно купировать сильные боли во время менструации, однако длительное и частое применение адреналина противопоказано; вместе с тем введение некоторых адренергически действующих средств весьма целесообразно и желательно. В некоторых случаях мы получали хороший эффект

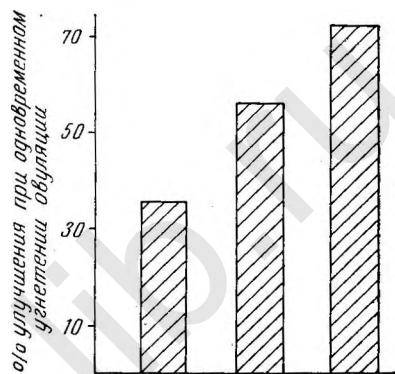


Рис. 50. Влияние возрастающих доз эстрогенов на исчезновение симптомов дисменореи (по Хаусу, Гольдциеру и Хемблену).

от эфедрина (3 раза в день по 0,05), который начинали давать за 3—4 дня до ожидаемых болей. Адренергическим действием обладают также скопол-амин и гиосциамин. Комбинация этих препаратов выпускается советской фармацевтической промышленностью под названием „аэрон” в виде таблеток. В каждой таблетке содержится 0,0005 аэрона (0,0001 левовращающего камфарнокислого скополамина и 0,0004 левовращающего камфарнокислого гиосциамин). Мы применяли с хорошим эффектом аэрон для уменьшения болей в родах; нужно сказать, что в ряде случаев этот препарат дает неплохие результаты и при дисменорее. В последнее время с хорошими результатами применяют комбинацию аэрона (vasano) с барбитуратами и бромидами в виде следующей прописи:

Rp. Aëroni 1 tabl.  
Luminali 0,015  
Camphorae monobromati 0,25  
M. f. pulv. D. t. d. N. 12  
S. 3 раза в день по 1 порошку

Для регулирования функции гипофиза назначают курс физиотерапии в виде воротника по Щербаку с хлористым кальцием и бромом. Для этой же цели мы назначаем 2—3 раза в день витамин E в виде препарата токоферол-ацетат по 0,005 г. Для уменьшения отечности дают 10% раствор хлористого аммония 3 раза в день по 1 столовой ложке. При гипоплазии матки в комплекс лечения включаются малые дозы эстрогена, применяемые в первой фазе менструального цикла.

## **XV. ТАК НАЗЫВАЕМЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Под так называемыми функциональными маточными кровотечениями обычно понимают такие заболевания, при которых путем бимануального исследования и при осмотре зеркалами не определяются топографо-анатомические изменения в половых органах женщины, а микроскопическое исследование соскоба слизистой оболочки матки исключает наличие новообразования, бластоматозного роста или воспалительного процесса.

Однако такое определение понятия функционального маточного кровотечения является формальным, не дающим представления о существовании патологического процесса. Даже с чисто анатомо-морфологической точки зрения это определение себя не оправдывает. Так, при функциональных маточных кровотечениях величина матки далеко не всегда бывает нормальной. Матка часто бывает увеличенной вследствие длительных гормональных воздействий на нее избыточного количества эстрогенов, секретируемых персистирующим фолликулом. Матка может быть уменьшена в размерах в случаях геморрагической метропатии в сочетании с инфантилизмом, что нередко наблюдается, а при ювенильных маточных кровотечениях она в огромном большинстве случаев резко уменьшена. При так называемых функциональных кровотечениях в климактерическом возрасте матка мала, даже атрофична. Еще разнообразнее гистологическая картина эндометрия при функциональных маточных кровотечениях. Подробнее об этом будет говориться ниже.

Многолетние наблюдения показывают, что функциональные маточные кровотечения наиболее часто встречаются в юношеском и климактерическом возрасте. На основании клинической картины и генеза заболевания можно провести параллель между ювенильными и климактерическими кровотечениями. Действительно, здесь очень много общего и сходного как в происхождении, так и в течении заболевания и, следовательно, в известной мере и в методе лечения заболевания.

В функции женского организма и его половых органов следует различать три периода: 1) полового созревания — становления; 2) половой зрелости — расцвет; 3) угасания половой функции — климакс. Эти периоды можно изобразить графически в виде параболы, в которой кривая подъема определяется в 12—15 лет, достигая максимума к 18—20 годам (созревание). Далее идет прямая линия с 18—20 до 40—45 лет (расцвет функции половой системы) и, наконец, после 45—50 лет кривая параболы спускается (угасание, климактерий). В течение первого и третьего периодов, т. е. полового созревания и угасания, организм подвержен ряду изменений, которые могут протекать физиологически, а в некоторых случаях и патологически. Действительно, патологические процессы, происходящие в эти

периоды, т. е. ювенильные и климактерические кровотечения, весьма сходны. Если в период полового созревания гормональная деятельность яичника недостаточно выражена, то в климактерическом периоде функция яичника угасает и, наконец, в менопаузе исчезает. Если в периоде полового созревания интерорецепторы матки функционально неполноценны, их деятельность недостаточно развита, то в климактерическом периоде интерорецепторы половой системы ослабевают, их деятельность угасает. Те же сравнения могут быть отнесены и к другим функциям половой системы девушки и женщины, что наглядно показано в табл. 12.

Таблица 12

	Период полового созревания	Климактерический период
Центральная нервная система	Связи еще недостаточно выражены. Рефлексы еще не выработаны	Связи ослабевают, исчезают. Рефлексы угасают
Передняя доля гипофиза	Выработка гонадотропных гормонов: а) еще недостаточная, б) особенно мало лютеинизирующего гормона	Уменьшение лютеинизирующего гормона
Яичник	а) Гормональная функция мало развита б) Ановуляторные циклы в) Зачатие редко	а) Гормональная функция угасает б) Ановуляторные циклы в) Зачатие редко
Матка	Еще не сформирована, не „созрела“	Подвергается обратному развитию, „стареет“
Интерорецепторы матки	Функционально еще не полноценны	Функция угасает
Потенциал восприятия маткой раздражения	Нулевой или слабо положительный	Слабо положительный или нулевой
Рефлекторная импульсация раздражений из матки в кору головного мозга	Еще слабо выражена	Угасает

### ПЕРСИСТЕНЦИЯ Фолликула как причина функциональных маточных кровотечений

Персистенция фолликула, являющаяся частой причиной функциональных маточных кровотечений, в большинстве случаев имеет место в климактерическом возрасте и при ювенильных кровотечениях. При этом заболевании фолликул в яичнике созревает до стадии граафова пузырька,

иногда даже гипертрофируется, увеличивается в размерах. Однако разрыва фолликула овуляции не происходит. Эти изменения в фолликуле влекут за собой ряд изменений и в слизистой оболочке матки как следствие повышенного продуцирования эстрогена. Слизистая оболочка гипертрофируется, утолщается, становится фунгозной с образованием полипоза; железы развиваются атипично. При гистологическом исследовании слизистой оболочки обнаруживается неравномерно измененная форма желез, их расширение, а также образование кист. Слизистая оболочка из стадии пролиферации не трансформируется в фазу секреции, так как в яичнике не происходит овуляция и не образуется желтое тело, без гормона которого (прогестерона) в слизистой оболочке матки не наступает секреторная фаза. При длительной персистенции фолликула образуется тромбоз сосудов слизистой оболочки, лейкоцитарная инфильтрация в ней, небольшие кровоизлияния, а затем начинается некроз и длительные, иногда весьма интенсивные и даже угрожающие жизни маточные кровотечения. К этому времени персистирующий фолликул уже атрезируется.

Таким образом, кровотечение не является менструацией в истинном смысле этого слова, так как не произошла овуляция, не развилось желтое тело и не образовалась секреторная фаза в слизистой оболочке матки. Исходя из этих данных, нужно сказать, что подобные кровотечения являются ановуляторными (рис. 51).

Такое объяснение патогенеза т. наз. функциональных маточных кровотечений привел в 1915 г. Р. Шредер. Однако признавая, что во многих случаях в основе геморрагической метропатии лежит наличие персистирующего фолликула, нужно сказать, что это далеко не всегда имеет место. Нельзя утверждать, что персистирующий фолликул является единственной причиной функциональных маточных кровотечений. Кианк (Куанк) из клиники Р. Шредера на 21 случай железистой гиперплазии только в 7 случаях нашел кистозный фолликул. При исследовании 159 больных с диагнозом функционального маточного кровотечения мы установили, что гиперплазия, кистозное расширение желез, полипоз, кровоизлияние в строму являются причиной заболевания только в 63,8%.

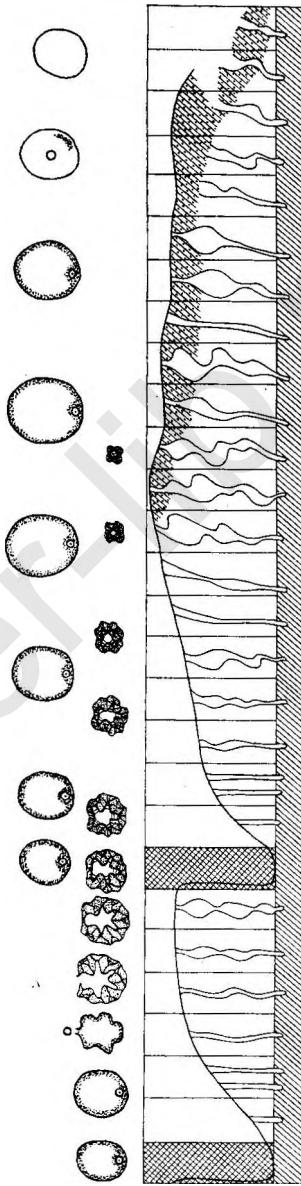


Рис. 51. Первый яичниковый и относящийся к нему маточный менструальный цикл в пределах нормы. Второе созревающее яйцо не выталкивается из фолликула, последний остается в зрелом состоянии (персистенция). Слизистая матки переходит из нормальной фазы пролиферации в патологическую glandулярно-кистозную гиперплазию. Появляются тромбозы и некрозы.



## **ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ**

Гистологическая картина слизистой оболочки матки при функциональном кровотечении известна давно и достаточно полно была описана К. П. Улезко-Строгановой еще до Шредера. В 1936 г. В. А. Покровский указал, что далеко не во всех случаях так называемой шредеровской метроропатии можно обнаружить типичную гистологическую картину в слизистой оболочке матки. Он высказал мнение, что кровотечение в таких случаях может происходить при неповрежденной слизистой оболочке.

На нашем материале можно показать, что функциональные маточные кровотечения нередко наступают при атрофии матки и ее слизистой, при явлениях склероза и гиалинового перерождения кровеносных сосудов матки. Атипические маточные кровотечения могут наступить при нарушении функции печени (Е. И. Кватер, 1940). Принимая во внимание, что фолликулярный гормон часто разрушается печенью, нужно признать, что при недостаточности функции печени в организме образуется избыток эстрогенов, ведущий к маточным кровотечениям.

А. Э. Мандельштам (1946) справедливо отмечает все более укрепляющееся убеждение в том, что то или иное состояние (степень развития) эндометрия при функциональных кровотечениях является скорее сопутствующим, чем причинным фактором. Пестроту картины эндометрия (наличие смешанных фаз со своеобразным неодинаковым изменением сосудов в различных участках) нельзя объяснить только гормональным действием инкретов яичника. Подобные изменения можно с большим основанием отнести за счет неоднородного состояния сосудов в различных участках эндометрия в зависимости от „игры вазомоторов” (дистония окончаний вегетативных нервов в матке), а также изменений в самих сосудах в различных отделах эндометрия.

### **ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ**

Вполне понятно, что гистологическая картина слизистой оболочки матки при так называемых функциональных кровотечениях будет различной в зависимости от причины, вызвавшей это патологическое состояние. Более того, даже в тех случаях, когда причиной кровотечения является персистирующий фолликул, гистологическая картина слизистой матки может быть различной, не соответствуя „классической” картине, описанной Шредером. Не подлежит никакому сомнению выявление некоторыми авторами (В. А. Покровский, И. И. Фейгель, А. Э. Мандельштам, А. А. Куликовская, Е. И. Гуревич и др.) гиперплазии и гипертрофии слизистой без кистозного расширения желез, а также полипоза, атрофии слизистой и картины нерезко выраженной секреторной фазы.

Р. Вокер считает, что простая гиперплазия и гипертрофия, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия образуются в результате следующих причин:

- 1) пременопаузальные изменения наступают вследствие отсутствия овуляции (ановуляторные циклы): отсутствует желтое тело, накапливаются и длительно воздействуют эстрогены (рис. 51);
- 2) железисто-кистозные изменения в эндометрии наступают как следствие воздействия мелкокистозного яичника — преобладает фолликуло-стимулирующий гормон (рис. 52);

3) склеротический кистозный яичник как причина изменений в эндометрии: а) уменьшение паренхимы яичника ведет к увеличению выделения фолликулостимулирующего гормона; б) выделяющийся при стрессе (Селье) АКТГ уменьшает секрецию лютеинизирующего гонадотропного гормона; так как овуляция происходит под влиянием как фолликулостимулирующего, так и лютеинизирующего гормонов, то при уменьшении секреции лютеинизирующего гормона овуляция не наступает и образуются многочисленные персистирующие фолликулы, которые и являются причиной гиперплазии эндометрия; в) уменьшение рецептивности яичника к фолликулостимулирующему гормону приводит к уменьшению выделения эстрогена, что в свою очередь приводит к еще большему повышению выделения фолликулостимулирующего гормона; значительная секреция фолликулостимулирующего гормона депрессирует выделение лютеинизирующего гонадотропного гормона, вследствие чего образуются ановуляторные циклы или персистенция фолликулов;

4) после подсадки таблеток диэтилстильбэстрола и других эстрогенов обычно через 2—3—4 месяца наступает сильное маточное кровотечение; при этом могут иметь место гиперплазия, гипертрофия и железисто-кистозное изменение эндометрия;

5) изменения в эндометрии типа гиперплазии могут наступить при наличии гормонопродуцирующих опухолей яичника — при гранулезо-клеточной опухоли яичников и текомы;

6) при заболевании печени с нарушением функции этого важного органа нарушается эстрогенный обмен, вследствие чего в организме образуется высокий титр эстрогенов, что в свою очередь ведет к гиперпластическим процессам в эндометрии.

Однако рядом исследований подтверждается мнение о том, что маточные кровотечения могут наступить и при гипозэстрогении.

Таким образом, гистологическая картина слизистой зависит от ряда обстоятельств в первую очередь, конечно, от патогенеза заболевания, а затем от длительности, интенсивности патологического процесса, а в случае типичной, так называемой шредеровской, метропатии — от фазы заболевания и времени, когда получен соскоб слизистой. Различные гистологические картины при так называемых функциональных кровотечениях представлены в табл. 13.

Наши (совместно с М. Л. Хесиной) данные о микроскопической картине соскоба слизистой матки при так называемых функциональных маточных кровотечениях у 159 больных представлены в табл. 14.

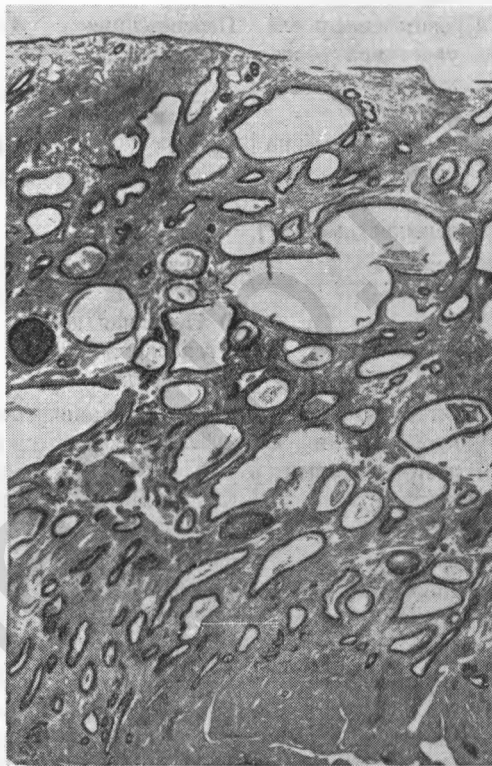


Рис. 52. Микрофотография. Кистозно-железистая гиперплазия слизистой оболочки матки.

Характер кровотечения	Причины кровотечения	Изменения в яичнике	Изменения в эндометрии
Кровотечение после длительной задержки менструации	Длительная персистенция фолликула	Персистирующий фолликул или атрезия фолликула	Гиперплазия с кистозным расширением желез
Кровотечение после умеренной задержки менструации	Персистенция фолликула	То же	Кистозное расширение желез или только гипертрофия слизистой
Незначительные, но длительные кровянистые выделения („мазня”)	То же	Персистирующий фолликул	То же
То же	а) Медленная дегенерация б) Неполная дегенерация желтого тела	Желтое тело в стадии дегенерации	Слабо выраженные секрета и пролиферация
Длительные слабые кровотечения с неопределенным циклом	Слабая функция фолликула	Слабая функция желтого тела	Неопределенная картина в отношении менструальной фазы или же соответствует фазе
Атипические мажущиеся кровянистые выделения в менопаузе	Атрофические процессы в яичнике	а) Атрезия фолликулов б) Склероз сосудов яичника	Атрофия слизистой. Гиалиновое перерождение слизистой. Склероз сосудов
Атипические кровотечения. Длительные кровотечения, усиливающиеся ко времени менструации	Заболевания крови	Без особых изменений	Без особых изменений или гипертрофия слизистой
Атипические кровотечения. Длительные кровотечения, усиливающиеся ко времени менструации	Заболевание печени и как следствие гиперфолликулинемия	Без изменений	Гипертрофия. Гиперплазия слизистой
То же	Заболевание эндокринных желез (не яичников) — гипертиреоз, микседема и др.	Неопределенная картина	Неопределенная картина

**Гистологическая картина слизистой матки в 159 случаях так называемых функциональных кровотечений**

№ п/п	Диагноз	%
1	Гиперплазия, кистозное расширение желез, полипоз, кровоизлияние в строму	63,8
2	Стертость картины фазы	6
3	Атрофия слизистой	
	Отсутствие слизистой в соскобе	10,4
4	Воспаление	9,2
5	Фиброзные изменения	1,2
6	Подозрение на злокачественное новообразование	1,2
7	Рак	0,6
8	Туберкулез	0,6
9	Неопределенная картина	7
		100,0

Таким образом, гистологическая картина соскоба может быть различной, но более чем в половине случаев наблюдается гипертрофия, гиперплазия слизистой, сопровождающаяся нередко кистозным расширением желез.

Гистологическое исследование соскоба слизистой дает возможность ориентироваться в патогенезе заболевания (воспалительный процесс, глиалиновое перерождение, туберкулез) и вовремя диагностировать злокачественные новообразования (рак!). При этом не надо забывать, что железистая гиперплазия эндометрия может развиваться вследствие гормонального воздействия гранулезо-клеточной опухоли яичника.

### **ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНОЙ; ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ**

Функциональные маточные кровотечения в большинстве случаев сопровождаются изменениями в гемопоэзе. Эти изменения весьма сходны с теми, которые имеют место при геморрагической метропатии в юношеском возрасте (ювенильные кровотечения): процент гемоглобина крови понижен, РОЭ несколько ускорена, очень часто наблюдается тромбоцитопения, понижена свертываемость крови. В последнее время стало известно, что большие дозы фолликулярного гормона вызывают уменьшение количества тромбоцитов. Гиперфолликулинемия усиливает проницаемость капилляров.

Следовательно, при этом заболевании мы имеем дело не только с местными изменениями в половой системе, но и с общими явлениями в смысле нарушения некоторых свойств крови, минерального обмена, а также стенок капилляров. Однако здесь же следует отметить, что не только изменение гормонального зеркала ведет к изменению в сосудистой системе и кровотворных органах. Бывают случаи, когда заболевания крови являются первичной и вместе с тем основной причиной кровотечений, особенно ювенильных. Заболевания кровотворных органов и проницаемость сосудов в этих случаях могут явиться первичной причиной маточных кровотечений.

Мы имели возможность наблюдать больных детей с так называемыми ювенильными кровотечениями, причина которых крылась не столько в изменениях половых органов, сколько в общем заболевании организма (болезнь Верльгофа и др.). При этих состояниях, после того как кровотечение из половых органов приостановлено, начинаются кровотечения из слизистых оболочек других органов (главным образом носа). Вот почему в каждом случае функционального маточного кровотечения необходимо произвести углубленное обследование больной, особенно крови (количество тромбоцитов, свертываемость, вязкость), симптом жгута и т. д.

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Гормональные изменения при так называемых функциональных маточных кровотечениях имеют следующую особенность: при геморрагической метропатии на почве персистенции фолликула происходит в первую очередь повышенная продукция фолликулярного гормона, резкое развитие первой (пролиферационной) фазы, отсутствие овуляции и образования желтого тела и вследствие этого — второй (секреторной) фазы. Ко времени атрезии фолликула имеет место резкое падение (а практически отсутствие) фолликулярного гормона; в дальнейшем наступает кровотечение.

Как мы указывали выше, персистенция фолликула является частой, но не единственной, как это полагает Шредер, причиной геморрагической метропатии. Более того, даже в тех случаях, когда причиной кровотечения действительно являются персистенция и последующая атрезия фолликула, это явление далеко не постоянно: повторение персистенции фолликула не обязательно, т. е. после атрезии одного персистирующего фолликула следующий созревающий фолликул может и не персистировать. Таким образом, в одних случаях персистенция фолликула будет повторяться каждый раз, а в других — может произойти ряд циклических овуляций с образованием желтых тел, но в дальнейшем может наступить рецидив персистенции фолликула.

Указанное обстоятельство имеет большое принципиальное значение. Мы хотим этим сказать, что нельзя отождествлять геморрагическую метропатию с постоянной гиперфолликулинемией.

Далеко не все гиперплазии эндометрия сопровождаются повышением титра эстрогенов в крови. Имеется основание полагать, что морфологическая картина изменения в эндометрии зависит не только от количества эстрогенов, но и от чувствительности и реакции эндометрия на гормональные эстрогенные импульсы. По-видимому, при повышенной чувствительности (рецептивности) эндометрий реагирует значительно интенсивнее на небольшие количества эстрогенов, чем это имеет место при нормальной рецепции слизистой оболочки матки. Большое значение имеет не только количество эстрогенов, но и длительность их действия на слизистую оболочку матки (фактор времени). Длительное непрерывное действие эстрогенов значительно больше влияет на морфологические изменения эндометрия, чем одновременное введение больших количеств гормонов.

Таким образом, суждение об изменениях в эндометрии только на основании гистологической картины соскоба слизистой оболочки матки недостаточно обосновано. Для правильного заключения необходимо, помимо гистологической картины, учитывать и гормональное зеркало, параллельно сравнивая его с морфологией. Это следует делать потому, что при недостаточности в организме эстрогенов, но значительно выраженных изменениях типа гиперплазии в эндометрии можно полагать, что в данном случае

имеет место повышенная рецептивность против нормы к эстрогенам, а функция яичника при этом не повышена. Наоборот, если наряду со значительно выраженной гиперплазией эндометрия находят высокий титр эстрогенов, это говорит о том, что первичной является фолликулярная гиперфункция, а вторичными — изменения в слизистой оболочке матки под влиянием повышенной гормональной деятельности яичников. Вместе с тем нужно указать и на то, что нет определенного параллелизма между гиперплазией эндометрия и гиперэстрогенизмом.

Гиперфолликулинемия при функциональных кровотечениях на почве персистенции фолликула с типичной картиной железистой гиперплазии эндометрия, особенно у женщин с инфантильной маткой, может смениться дефицитом в фолликулярном гормоне. Такие периоды недостатка эстрогенов в организме являются причиной недостаточной регенерации и пролиферации эндометрия и длительных, правда неинтенсивных, кровотечений. Это значит, что метод лечения геморрагической метропатии только прогестероном, а также боязнь (особенно в фазе кровотечения) в нужных случаях применить фолликулин не обоснованы. Как будет видно из дальнейшего, во многих случаях применение эстрогенов для лечения функциональных маточных кровотечений теоретически вполне обосновано, а практически оправдывается полученными нами положительными результатами<sup>1</sup>.

Было бы ошибочно, в особенности с позиций учения И. П. Павлова, рассматривать функциональные кровотечения только с точки зрения местных изменений в половой системе, а также исключительно с точки зрения изменения баланса половых гормонов. Центральное происхождение этого серьезного патологического состояния не вызывает никаких сомнений. Н. С. Уточникова показала, что у большинства больных, страдающих расстройствами овариально-менструального цикла в форме аменореи, гипогонадизма и раннего климакса, на электроэнцефалограммах обнаруживались изменения в виде нарушения альфа-ритма в покое, появления частых и увеличенных бета-колебаний и изменения реакций на внешние раздражения. Изменения, полученные на электроэнцефалограммах больных, страдавших нарушениями менструального цикла, свидетельствуют о неуравновешенности возбудительного и тормозного процессов коры головного мозга. После лечения этих больных пересадкой яичниковой ткани на электроэнцефалограммах наблюдалось появление хорошо выраженных альфа-волн и нормальной реакции на внешние раздражения.

При нарушении менструального цикла независимо от клинической формы заболевания (аменорея, метропатия) М. Д. Моисеенко у большинства обследованных ею женщин (у 34 из 40) могла отметить нарушение корковой замыкательной деятельности. Почти у половины этих больных отмечена инертность тормозного процесса, выражающаяся в затруднении восстановления угашенных связей, что чаще встречалось у женщин, страдающих кровотечениями. Г. П. Коренева нашла, что рефлекторные сосудистые реакции у больных с функциональными маточными кровотечениями носят неодинаковый характер: у одних они выражаются в сужении периферических сосудов, у других — в расширении их и у ряда больных рефлексы с матки на сосуды и дыхание отсутствуют. На основании исходных или фоновых плетизмограмм она полагает, что более чем у половины больных, страдающих функциональными маточными кровотечениями, имеется неуравновешенность процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга с преимущественным преобладанием тормозного процесса.

<sup>1</sup> Е. И. К в а т е р. Советская медицина, 1951, № 8.

Основной и притом характерной стороной клиники так называемых функциональных маточных кровотечений является потеря ритма менструальной функции, что зависит не от нарушения функции слизистой оболочки матки и не от первичных изменений яичника. Потеря ритма в основном зависит от нарушения функции высших отделов нервной системы (коры, подкорковой области, гипоталамуса, гипофиза).

Однако причиной потери ритма являются не только первичные нарушения в центральной нервной системе, но и, наоборот, первичное поражение яичника или эндометрия с последующим нарушением функции высших отделов нервной системы. В конечном итоге независимо от первопричины нарушается корреляция между гипофизарно-гипоталамической системой и половыми органами — наступает дискоординация ее состояния. Нарушения ритма могут носить перемежающийся и рецидивирующий характер. В одних случаях или даже у одной и той же женщины нарушение ритма может происходить не каждый месяц: они нарушаются, затем выравниваются; в дальнейшем опять наступает потеря ритма. В других случаях такие нарушения ритма носят рецидивирующий характер, т. е. нарушение ритма может продолжаться 6—8 месяцев, затем наступает промежуток времени с нормальным ритмом, который может продолжаться много месяцев, а иногда даже 1—2 года, а затем опять наступает период нарушения ритма. Все это, конечно, зависит не от местных причин, а от состояния центральной нервной системы. Даже такая патология, как персистенция фолликула, не обязательно повторяется в каждом менструальном цикле. В одних случаях персистенция повторяется в каждом цикле, а в других может произойти ряд циклических овуляций с образованием желтых тел, однако в дальнейшем может наступить рецидив персистенции фолликула.

Нельзя отождествлять геморрагическую метропатию с постоянной гиперфолликулинемией. Гиперфолликулинемия в таких случаях может смениться дефицитом в фолликулярном гормоне. То обстоятельство, что геморрагическая метропатия наиболее часто встречается в юношеском и климактерическом возрасте, т. е. в те два периода, когда ритм менструации еще не установился или когда ритм, наоборот, нарушается и угасает, также говорит об отсутствии координации и регуляции между центральной нервной системой и половыми органами.

В том случае, если в периоде полового созревания интерорецепторы матки еще функционально не полноценны, их деятельность еще недостаточно развита, то в климактерическом периоде интерорецепторы ослабевают, их деятельность угасает. Если же в периоде полового созревания рефлекторная импульсация раздражений из матки в кору головного мозга еще слабо выражена, то в климактерическом периоде эта импульсация угасает и т. д.

Изменение функции высших отделов центральной нервной системы ведет к нарушению функции гипоталамуса и придатка мозга. Персистенция фолликула, отсутствие овуляции и образование желтого тела являются следствием пониженной выработки гонадотропного лютеинизирующего гормона передней долей придатка мозга. Тот факт, что отсутствие или недостаточное количество гонадотропного лютеинизирующего гормона не дает возможности образоваться желтому телу, хорошо известен, но следует иметь в виду и то, что овуляция (не только лютеинизация) происходит под влиянием не одного, а двух факторов — фолликулостимулирующего и лютеинизирующего — и, вероятно, и мужского полового гормона (Бушбек, 1954).

Нельзя говорить о последовательном схематичном чередовании фаз выделения фолликулярного гормона желтого тела (прогестерона). В на-

стоящее время известно, что прегнандиол обнаруживается в организме не только в стадии образования и функционирования желтого тела, но и в первой фазе менструального цикла, когда овуляция еще не состоялась и не образовалось желтое тело, точно так же наличие эстрогенов определяется и во второй фазе цикла, когда, казалось бы, схематически их и не должно было быть.

Согласно современным данным, нельзя рассматривать эстрогены и прогестерон как антагонистов. Они в известной мере являются синергистами. Хорошо известно, что без предварительной подготовки эстрогенами никакими большими дозами прогестерона нельзя вызвать секреторную фазу в слизистой оболочке матки. Поэтому нужно говорить не о схематическом чередовании двух гормонов, а о преобладании того или иного гормона в той или иной фазе менструального цикла. Вот почему недостаточность выработки лютеинизирующего гонадотропного гормона гипофизом ведет к персистенции фолликула и выпадению ряда физиологических процессов, которые обеспечивают нормальное течение менструального цикла.

Вопрос о выделении гонадотропинов у больных с так называемыми функциональными маточными кровотечениями еще недостаточно выяснен. В ряде случаев отмечается значительная вариабельность в экскреции гормона, но у большинства больных она в пределах нормы, однако вследствие недостаточной точности методики, которую применяли некоторые исследователи, полученные результаты не могут считаться вполне достоверными. В литературе до настоящего времени не было сообщений относительно исследований гонадотропинов при помощи надежных методов у больных дисменореей.

## **РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Обратимся к роли центральной нервной системы в происхождении так называемых функциональных маточных кровотечений. В литературе описаны случаи расстройства менструального цикла на почве травм головного мозга; описаны различные виды расстройств: в некоторых случаях имела место аменорея, в других — дисменорея, в третьих — метропатия.

Выше мы уже говорили об аменорее военного времени. Это, без сомнения, в преобладающем большинстве случаев психогенная форма аменореи. Она наблюдалась у многих женщин, которые не ощущали недостатка в питании; это не была так называемая „голодная аменорея“. Здесь имели место другие причины: переживания за судьбу близких людей, за судьбу нашей родины, изменение условий жизни, далеких от привычных домашних условий (эвакуация). Эти моменты играли основную роль в наступлении аменореи. Однако следует указать, что расстройства менструального цикла в военное время проявлялись не только в форме аменореи. У ряда женщин наблюдалась дисменорея и даже метропатия. Более того, мы наблюдали очень много случаев перехода одной формы расстройства менструального цикла в другую, т. е. переход аменореи в дисменорею или метропатию. Следовательно, эти расстройства центрального происхождения не должны проявляться в какой-то определенной, строго стабилизированной форме. Причина одна — нарушение функции центральной нервной системы, а формы проявления заболевания могут быть различными (рис. 53).

Заболевание других эндокринных органов — щитовидной железы, поджелудочной железы, надпочечников — отражается на функции половых органов не только с точки зрения прежних воззрений в смысле не-



посредственного антагонизма или синергизма отдельных гормонов, продуцируемых различными железами внутренней секреции. Расстройство функции одних желез внутренней секреции, являющееся следствием нарушения функции центральной нервной системы, в свою очередь воздействует на нервную систему, вызывая ряд расстройств в других железах, в том числе и половых. Острая и хроническая инфекция (тиф, туберкулез, малярия), помимо ослабления устойчивости организма в целом, могут вызвать ряд нарушений функции гипофиза и яичников вследствие раздражений, идущих из патологически измененных органов в центральную нервную систему, через кору головного мозга в гипоталамус и, следовательно, в гипофиз.

<i>Заболевание</i>	<i>2-я половина 1943г.</i>	<i>1-я половина 1944г.</i>	<i>2-я половина 1944г.</i>
<i>Аменорея</i>	38,1	32,7	24,0
<i>Дисменорея</i>	26,5	35,8	39,1
<i>Всего</i>	64,6	68,5	63,1

Рис. 53. Соотношение частоты аменореи и дисменореи (на 1000 обследованных женщин). Переход одной формы расстройства менструации в другую.

Таким образом, причины, вызывающие нарушения функции центральной нервной системы и тем самым гипоталамуса, многообразны и далеко не всегда удается выявить истинную и основную причину заболевания. Однако, как мы увидим в дальнейшем, необходимо настойчиво, всемерно, путем обстоятельных собеседований с больной выявить те причины, которые могли вызвать нарушения функции центральной нервной системы и тем самым атипические маточные

кровотечения. Нарушения в гипоталамической области, как это уже теперь с несомненностью доказано, ведут к изменению функции гипофиза. Нужно полагать, что изменения деятельности коры головного мозга, возникающие как реакция на раздражения, исходящие из внешней и внутренней среды, оказывают влияние на функцию половой системы главным образом через гипоталамус.

Из всего изложенного становится понятным, что искать причину функциональных маточных кровотечений в патологических изменениях местного характера (изменения функции яичников и слизистой оболочки матки) неправильно и ошибочно. Персистенция фолликула, пролиферация слизистой оболочки матки и кистозные изменения желез являются только следствием нарушения функций высших отделов центральной нервной системы, гипоталамуса, придатка мозга. Патогенез функциональных маточных кровотечений сложен, поэтому сложна и терапия этого патологического состояния.

## ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Вначале мы сделаем несколько замечаний принципиального характера, а также критически рассмотрим существующие в настоящее время методы лечения этого заболевания. Если в климактерическом возрасте женщины, помимо воздействия на центральную нервную систему, можно и допустимо предпринять ряд радикальных мероприятий, направленных на угасание функции яичников, то при ювенильных кровотечениях (а также при метропатии у женщины в молодом, детородном возрасте) этого делать нельзя. При кровотечениях в климактерическом возрасте, когда исключается наличие злокачественного новообразования как причины

кровотечения, когда различные методы медикаментозного, гормонального лечения не дают эффекта, можно в исключительных случаях прибегнуть к применению кастрационных доз рентгеновых лучей, к внутриматочному введению радия, наконец, к ампутации матки. Вполне понятно, что при ювенильных кровотечениях и при функциональных маточных кровотечениях у молодых женщин такие мероприятия недопустимы. Правда, в очень редких случаях, когда исчерпаны все средства лечения, когда кровотечение продолжается много месяцев и никакими методами его приостановить нельзя, врач иногда вынужден прибегнуть к крайнему средству — ампутации матки и у молодой больной, но такие случаи являются исключением.

Основной и притом принципиальной задачей лечения ювенильных маточных кровотечений, а также геморрагической метрорпатии у молодых женщин является регулирование менструального цикла. Основной установкой терапии маточных кровотечений является введение менструальной функции в регулярное циклическое „русло“, — иными словами, кардинальным вопросом лечения является нормализация менструальной функции. Это основное и принципиальное положение является базисом для построения обоснованной и рациональной терапии кровотечений как в юношеском, так и в молодом детородном возрасте.

Не только у молодых женщин, но и у женщин в климактерическом периоде мы не одобряем нередко применяемых при этом заболеваниях частых (4—5 и более) выскабливаний слизистой матки. Нет сомнений в том, что выскабливание слизистой оболочки матки дает временный эффект: кровотечение приостанавливается. Однако такой метод лечения является паллиативом, так как через некоторое время наступает рецидив заболевания. Пробное выскабливание является мероприятием обоснованным при условии гистологического исследования соскоба. Это, с одной стороны, гарантирует от возможной диагностической ошибки (злокачественное новообразование), а с другой — в известной мере уточняет патогенез заболевания, так как типичная гистологическая картина (гипертрофия слизистой, кистозное расширение желез) дает возможность установить наличие персистирующего фолликула. Выскабливание слизистой матки показано и при угрожающих жизни маточных кровотечениях. Но вместе с тем нужно признать, что неоднократные выскабливания матки с целью лечения функциональных маточных кровотечений являются следствием недостаточных знаний истинных причин функциональных кровотечений и неумения рационально и обоснованно проводить лечение этого заболевания. Мы наблюдали больных, которым в течение 1—2 лет было произведено по 5—6 и более операций выскабливания слизистой матки. Такие больные перестают верить в возможность окончательного излечения; они находятся под наблюдением различных врачей, получают только временную помощь, но не подвергаются рационально обоснованному лечению, так как при этом игнорируется основной принцип терапии этого состояния — нормализация менструального цикла.

Из сказанного вытекает и вторая принципиальная установка, что местное лечение не может дать успеха. Принимая во внимание центральный генез заболевания, необходимо применять лечение, направленное на урегулирование прежде всего центральной нервной системы, гипоталамуса и гипофиза. Ни выскабливание слизистой матки, ни введение гормона желтого тела, чем так охотно и широко пользуются для лечения функциональных маточных кровотечений, не могут дать эффекта. Рациональной терапией функциональных маточных кровотечений является не одно мероприятие, а целый комплекс мероприятий, направленных к нормализации менструального цикла. К этому комплексу относятся такие общие

мероприятия, как правильный режим, пребывание на свежем воздухе, назначение витаминов, препаратов железа, мышьяка и средств, направленных на регулирование функции центральной нервной системы (бромиды, „воротник” по Щербаку и др.), а также гормональное лечение. Ввиду того, что гормонотерапия является весьма важным элементом в комплексе лечения функциональных маточных кровотечений, мы на нем остановимся несколько подробнее.

**Прогестерон.** В настоящее время для лечения функциональных маточных кровотечений, в том числе и ювенильных, очень широко применяется гормон желтого тела. Мы редко отмечали положительный результат при лечении одним только прогестероном. Правда, нужно сказать, что иногда применение значительных доз прогестерона (по 10 мг в течение 8—10 дней) может привести к приостановке кровотечения. Если большие дозы прогестерона, применяемые в течение 8—10 дней, не дают положительного результата, это значит, что трансформация, т. е. образование секреторной фазы, не происходит и лечение этим методом нужно прекратить, так как он в таких случаях явно не эффективен.

Почему же применение одного только прогестерона является малоэффективным, а вернее, неэффективным? Как указывалось выше, кровотечение начинается, когда персистирующий фолликул атрезируется. При этом титр фолликулярного гормона резко падает.

Хорошо известно, что действие прогестерона осуществляется только на фоне фолликулярного гормона (эстроген имеется в организме женщины или его искусственно вводят). Если кровотечение уже началось, т. е. уже произошла атрезия фолликула, фолликулярного гормона в организме нет, один прогестерон не может вызвать трансформацию слизистой оболочки, т. е. переход пролиферационной фазы в секреторную. Это хорошо известно из ряда экспериментов с применением теста Клауберга. Таким образом, практический вывод ясен: если кровотечение уже началось, применение прогестерона не обосновано и, следовательно, неэффективно.

Наши наблюдения показали, что в случае наличия в эндометрии секреторной фазы введение прогестерона тоже остается неэффективным. Мы объясняем это следующим образом. В некоторых случаях кровотечение является следствием недостаточно интенсивного, вернее, неполного регресса желтого тела. Начавшееся, но незакончившееся обратное развитие желтого тела является причиной ограниченной, неполной десквамации эндометрия и приводит к кровотечению характера „мажущегося” до тех пор, пока наступит окончательное обратное развитие желтого тела; к этому времени обычно наступает усиление кровотечения (менструация), которое продолжается 3—4 дня, после чего кровотечение заканчивается. Таким образом, в тех случаях, когда в соскобе эндометрия обнаруживается секреторная фаза и, по-видимому, имеет место неполное обратное развитие желтого тела, введение прогестерона не приносит пользы, а, наоборот, содействует продолжению кровотечения.

Из приведенных соображений нельзя, однако, сделать вывод о том, что применение прогестерона вообще неэффективно. Применение гормона желтого тела эффективно, во-первых, в случае комбинирования этого гормона с эстрогенами в определенной последовательности и сочетаниях с целью регулирования менструального цикла, его нормализации; во-вторых, как профилактика кровотечения, т. е. в тех случаях, когда кровотечение незначительно и удается приблизительно наметить хотя и нарушенный, но все же в известной мере сохраненный цикл. В таких случаях за 12—14 дней до предполагаемой менструации ежедневно вводят в течение 10—12 дней по 5—10 мг прогестерона.

Вполне обоснованно применять прогестерон после выскабливания слизистой матки через 10—12 дней после операции в указанных выше дозах в течение 10—12 дней, чтобы вызвать секреторную фазу, а в дальнейшем нормальную менструацию. Внутримышечное введение прогестерона можно заменить назначением внутрь (а еще лучше под язык) прегнина в 8—10-кратной дозе по сравнению с прогестероном.

Таким образом, мы можем наметить следующие варианты действия прогестерона: 1) когда после 6—8 инъекций по 10 мг прогестерона кровотечение приостанавливается и через 10—12—14 дней начинается менструация; 2) когда после 6—8 инъекций кровянистые выделения не приостанавливаются, а, наоборот, переходят в обильное кровотечение, т. е. происходит непосредственный переход метропатии в менструацию; 3) когда применение прогестерона остается безрезультатным — продолжается нерегулярное кровотечение различной интенсивности.

Хороший результат получается от инъекций прогестерона непосредственно в шейку матки (точно так же, как мы применяем инъекции фолликулина в шейку при значительно выраженных формах полового инфантилизма). „Подсадка” таблеток прогестерона под кожу менее эффективна, так как при этом методе труднее учитывать количество всасываемого гормона, а также срок его действия. Кроме того, нужно отметить, что таблетки прогестерона хуже рассасываются, чем таблетки диэтилстильбэстрола.

**Тестостерон.** Для лечения функциональных маточных кровотечений некоторые авторы с успехом применяют мужской половой гормон. Обычно тестостерон вводят в количестве 25 мг ежедневно в течение 5—6 дней.

На что рассчитан этот метод? Основной эффект от применения мужского полового гормона рассчитан на его антагонистическое действие в отношении женского полового гормона. Таким образом, теоретически тестостерон целесообразно вводить в период персистенции фолликула, когда в организме женщины имеется избыточное количество фолликулярного гормона. Мы считаем, что положительное действие тестостерона в тех случаях, когда в организме образуется повышенное количество эстрогенов, должно базироваться еще на двух моментах.

Во-первых, большие дозы тестостерона, так же как и большие дозы фолликулина, угнетают функцию гипофиза и тем самым выработку гипофизарных гормонов. Большие дозы тестостерона, применяемые при раке яичников, оказывают положительное действие путем угнетения функции гипофиза; такой же эффект (как это ни парадоксально) можно получить, применяя очень большие дозы фолликулярного гормона. Следовательно, путем введения больших доз тестостерона достигается уменьшение продукции фолликулостимулирующего гормона и, возможно, превалирование лютеинизирующего (происходит регулирование соотношения между факторами А и В), что ведет к наступлению овуляции и образованию желтого тела.

Во-вторых, изыскивая различные методы искусственной трансформации слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в фазу секреции, мы могли (совместно с И. И. Кагановичем и И. Ф. Соколовой) экспериментально получить секреторную фазу путем введения тестостерон-пропионата на предварительно созданном фолликулиновом „фоне”. Таким образом, мы могли убедиться в том, что тестостерон обладает не только специфическими свойствами мужского гормона, но и прогестероновыми свойствами. Вполне понятно, что применение тестостерона может в некоторых случаях оказаться эффективным, особенно в фазе персистенции фолликула.

Если мужской половой гормон весьма часто применяют для лечения климактерических кровотечений, то в случаях ювенильных кровотечений

применение андрогена, с нашей точки зрения, нежелательно. Действие мужского полового гормона во время полового созревания, когда еще не установился ритм менструации, нет регулярных физиологических процессов в матке, яичниках, гипофизе, еще недостаточно изучено. Кроме того, длительное применение тестостерона может вызывать признаки маскулинизации и тем самым неблагоприятно повлиять на психику девочки или девушки. Вследствие означенных соображений этот метод лечения при ювенильных кровотечениях мы не применяем.

**Гонадотропные гормоны.** Если принять во внимание, что при функциональных маточных кровотечениях на почве персистирующего фолликула не наступает овуляции и образования желтого тела вследствие недостатка лютеинизирующего гонадотропного гормона, то вполне логично применять терапию, основанную на введении в организм препарата гонадотропного гормона с превалированием ЛГ. Весьма эффективным оказался препарат, полученный Б. М. Завадовским и Б. М. Соловьевым из сыворотки жеребых кобыл. Они изготовляли препараты с преобладанием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или ЛГ. Конечно, в случаях ювенильного кровотечения наиболее благоприятный эффект должен получиться при введении сыворотки жеребых кобыл с преобладанием ЛГ. Наш небольшой опыт по применению этой сыворотки дал положительный результат. Однако и здесь нужно отметить, что применение гонадотропина имеет смысл только в фолликулярной или гиперфолликулярной фазе, так как при отсутствии в организме фолликулярного гормона очень трудно вызвать секреторную фазу, так же как трудно это сделать, применяя в этой фазе прогестерон или тестостерон.

**Плацентарная кровь.** В течение ряда лет (1935—1941) мы совместно с В. Ф. Гливенко с успехом применяли для лечения функциональных маточных кровотечений у взрослых женщин (а также ювенильных кровотечений) переливание плацентарной крови. Эффект этого метода лечения базируется на наличии в плацентарной крови значительного количества как фолликулярного гормона, так и хорионического гонадотропина. При этом, конечно, учитывался и общий эффект — стимуляция реактивных свойств организма от переливания крови. Мы переливали дробные дозы в количестве 40—50—60 мл плацентарной крови через 3 дня на 4-й; на курс 5—6—8 инъекций. Такие переливания мы применяем не только во время кровотечения, но и после их прекращения с целью закрепления терапевтического эффекта.

**Эстрогены.** На первый взгляд может показаться парадоксальным лечение эстрогенами маточного кровотечения на почве персистирующего фолликула, т. е. когда организм наводнен фолликулярным гормоном. Между тем применение фолликулярного гормона для лечения этого заболевания может быть теоретически обосновано по следующим соображениям.

а) Применяя так называемые ударные, большие дозы эстрогенов, можно добиться угнетения функции гипофиза, уменьшения выделения гипофизарного фолликулостимулирующего фактора и, по-видимому, если не усиления выделения лютеинизирующего фактора, то, по крайней мере, урегулирования соотношения ФСГ и ЛГ. При этом может наступить овуляция и образование желтого тела. Ударные дозы фолликулина — 20 000 единиц ежедневно в течение 5—7 дней.

б) Можно применять и малые (дробные) дозы эстрогена. Ввиду того что некроз слизистой оболочки матки и кровотечение наступают после атрезии фолликула, т. е. после падения в организме фолликулинового титра, малые дозы эстрогена (по 2000—3000 единиц ежедневно) могут предотвратить некроз слизистой, а в некоторых случаях, когда кровоте-

ние уже началось, они могут способствовать регенерации слизистой оболочки и приостановить кровотечение. Однако даже при положительном результате лечение одним только фолликулярным гормоном не является методом, регулирующим и нормализующим менструальный цикл. Этим способом невозможно добиться восстановления нормальной менструальной функции и после некоторого времени благополучия наступает новый рецидив.

**Рентгеновское облучение селезенки.** Некоторые авторы для лечения функциональных маточных кровотечений, в том числе и ювенильных, с успехом применяют рентгенизацию селезенки. Этот метод не получил большого распространения при лечении маточных кровотечений у молодых женщин, так как имеются опасения, что рентгеновы лучи вредно влияют на функцию яичника. Однако сторонники этого метода [В. Юнгниккель (Jungnickel), 1953, и др.] указывают, что при правильной установке тубуса для рентгенизации селезенки исключена возможность непосредственного облучения яичника. Косвенное же воздействие (вторичных лучей) на яичник настолько незначительно, что нарушение функции яичника, по их мнению, исключается.

Все же необходимо учитывать не только непосредственные, но и отдаленные результаты воздействия на яичник хотя бы и малых доз рентгеновых лучей с точки зрения не только изменения его гормональной функции, но и его генеративных свойств. К сожалению, современные данные об отдаленных результатах воздействия малых доз рентгеновых лучей на яичник еще недостаточны, вследствие чего мы пока воздерживаемся от рентгенизации селезенки у молодых больных.

**Люминал и проминал.** Некоторые авторы добились хороших результатов, правда, в небольшом числе случаев, длительно применяя люминал и промидол. Они объясняют эффект этого метода свойством указанных препаратов снижать возбудимость центральной нервной системы и тем самым регулировать функцию гипоталамуса, нарушение которой является основной причиной заболевания. Однако лечебный эффект от применения только люминала и проминала наступает в очень незначительном числе случаев и притом он непостоянный.

### **Построение рациональной терапии функциональных маточных кровотечений**

Рассмотрев ряд методов лечения функциональных маточных кровотечений, можно убедиться в том, что ни один из них сам по себе не оказывает длительного действия и не приводит к излечению. Обоснованное и рациональное лечение может базироваться только на комплексе мероприятий, направленных на регулирование функции не одного органа или одной системы, а всего организма в целом, особенно функции центральной нервной системы и эндокринных желез. На этом принципе и основана наша терапия, которую мы применяем в течение ряда лет и которая дает хорошие результаты. Приводим основы нашей терапии так называемых функциональных маточных кровотечений.

Прежде чем приступить к лечению, очень важно собрать углубленный анамнез и провести ряд исследований. Очень важно выяснить, какие детские инфекции перенесла больная. Перенесенное в детстве инфекционное заболевание в тяжелой форме, а иногда и несколько заболеваний (корь, скарлатина, дифтерия) могут дать осложнение не только на сердце, почки, но и на яичники, слизистую оболочку матки. Эти изменения в половой сфере иногда бывают настолько значительными, что ко времени полового созревания могут проявиться в виде ряда весьма тяжелых функ-

циональных нарушений. Поэтому очень важно выяснить возраст, когда наступила первая менструация (раннее, позднее наступление первых менструаций); особое внимание следует обратить на больных с поздним наступлением менструаций (после 16—18 лет), что свидетельствует о лабильности, а иногда и о недостаточности функции яичников. Установление правильного ритма менструального цикла также играет немаловажную роль. Установление нормального ритма позже чем через год после наступления первой менструации свидетельствует о неполноценности гормональной функции гипофиза и яичника. Нужно учесть и тип менструации, продолжительность ее, промежутки между менструациями (частые, редкие менструации). Необходимо также учитывать перенесенные заболевания (и заболевания во время обследования) других желез внутренней секреции (диабет, заболевание щитовидной железы), туберкулез (пневмоторакс, туберкулез половых органов), заболевания кровотворных органов и сосудистой системы (болезнь Верльгофа). Особенно важно учитывать физические и психические травмы, образ жизни больной, перемену условий жизни, условия питания, моральный облик родителей (при ювенильных кровотечениях), взаимоотношения с мужем (при кровотечениях в детородном возрасте, в климаксе).

Помимо общего обследования всего организма, необходимо очень тщательно исследовать кровь (не только общий анализ крови и РОЭ, но и количество тромбоцитов, свертываемость, вязкость крови, содержание кальция в сыворотке крови). Большое практическое значение имеет исследование эстрогенных гормонов и прегнандиола в моче. В тех случаях, когда провести гормональный анализ затруднительно, прибегают к цитологическому исследованию вагинального секрета, так как на основании цитологических данных можно хотя бы приблизительно ориентироваться в гормональной фазе (фолликулярной и прогестероновой).

Как было указано выше, рациональная терапия должна быть комплексной, воздействующей на весь организм в целом. Исходя из этих соображений, в особенности при наличии кровотечения, рекомендуется покой; при этом нужно иметь в виду не только физический покой, но и обстановку психического покоя с исключением всех возможных раздражителей. Для урегулирования функции центральной нервной системы и снижения ее возбудимости мы назначаем следующую микстуру:

Rp. Inf. rad. valeriana ex	10,0	200,0
et fol. menthae ex	4,0	
Natrii bromati	3,0	
Magnesii sulfurici	0,8	
Pyramidoni	0,6	
Coffeini natrio-benz.	0,4	
MDS. 3 раза в день по 1 столовой ложке. На курс 6—8 флаконов		

Для регулирования функции гипоталамической области и придатка мозга мы применяем воротник по Щербаку с хлористым кальцием через день (на курс 12—15 сеансов), назначаем 10% раствор хлористого кальция внутрь, а еще лучше внутривенно в количестве 5—6 мл ежедневно в течение 12—15 дней. Для регулирования функции гипофиза мы рекомендуем витамин Е (токоферол) по 0,005 г 2—3 раза в день. Хотя в настоящее время не доказано влияние этого витамина на детородную функцию женщины и многие авторы вполне справедливо скептически относятся к этому, последние данные о витамине Е как регулирующем и нормализующем функцию гипофиза не встречают сомнений. Для остановки кровотечения мы применяем питуитрин (окситоцин) по 5 единиц или маммофизин по 1 мл внутримышечно 1—2 раза в день, стиптицин 3 раза в день

по 0,05 внутрь, жидкий экстракт маточных рожков 3 раза в день по 30 капель, метиленовую синь 3 раза в день по 0,1 г, наконец, при значительных кровотечениях — выскабливание слизистой матки. При низком проценте гемоглобина мы назначаем препараты железа или гематоген.

Применение гормонов должно базироваться на данных, полученных при обследовании больной. Желательно произвести анализы на содержание эстрогенов и прогестерона (выделение прегнандиола). Если это в данных условиях недоступно, необходимо цитологическое исследование влагалищного отделяемого; это поможет ориентироваться в гормональной фазе (фолликулярной, прогестероновой или агормональной) и в зависимости от этого назначить ту или иную терапию, по существу заместительную или антагонистическую.

Наше отношение к гормональной терапии принципиально другое и выражается в следующем: она не должна быть заместительной, не должна быть рассчитана на какие-то антагонистические свойства в отношении других гормонов, а должна быть регулирующей. Гормональная терапия должна преследовать цель создания нормального циклического ритма и закрепления этого ритма, а не являться способом получения временного эффекта.

Основываясь на данных гормонального анализа, мы применяем в одних случаях преимущественно прогестерон, в других — фолликулярный гормон, но в большинстве случаев пользуемся комбинацией обоих гормонов. Исходя из этих соображений, мы назначаем курс комбинированного введения гормонов, как эстрогенного гормона, так и гормона желтого тела, по схеме, специально вырабатываемой для каждой больной. Принимая во внимание, что в гиперфолликулярной фазе в организме больной было большое количество эстрогенного гормона, мы назначаем сравнительно небольшие дозы фолликулина (по 1000—2000 единиц) через день (6 инъекций в течение 6 дней), затем в течение 2—3 дней мы вводим по 5000 единиц фолликулина вместе с 5 мг прогестерона и, наконец, в течение 6—8 дней ежедневно по 5—10 мг прогестерона. Это — только примерная схема. В каждом отдельном случае мы строго учитываем особенности организма больной и тот ритм менструаций, который существовал у нее до заболевания. В связи с этим (в зависимости от 21—28—30-дневного цикла) мы и строим нашу терапию, высчитывая каждый раз приблизительный день овуляции, продолжительность фолликулярной и прогестероновой фаз, имевших место у данной больной до ее заболевания.

В тех случаях, когда на основании гормонального анализа, цитологии влагалищного мазка, феномена „зрачка“ выявляется значительно выраженный гиперэстрогенизм, мы, не вводя эстрогенов, приступаем к лечению прогестероном. Метод лечения предусматривает следующие три фазы: 1) фазу созревания фолликула, регенерации и пролиферации слизистой оболочки матки; 2) фазу подготовки к овуляции, овуляцию и начальную стадию образования желтого тела — конец стадии регенерации и начало секреторной фазы слизистой; 3) расцвет желтого тела и секреторную фазу слизистой оболочки матки. Уподобляя лечебные мероприятия физиологическим воздействиям (импульсам) половых гормонов на слизистую оболочку матки, мы должны в первую очередь вводить фолликулин, затем фолликулин в комбинации с прогестероном, а потом уже прогестерон.

При функциональных кровотечениях мы применяем сравнительно небольшие дозы фолликулина и, наоборот, значительные дозы прогестерона, чтобы усилить недостаточные естественные возможности больного организма для образования секреторной фазы. Нормализуя таким образом



циклические изменения в слизистой оболочке матки и регулярное наступление менструации, мы тем самым вызываем регулярные циклические импульсы из матки (принимая во внимание наличие значительного количества интерорецепторов) в центральную нервную систему, гипоталамус и гипофиз, вырабатывая и „воспитывая” в них циклические функциональные изменения, соответствующие реакциям в течение нормального менструального цикла. Это положение является принципиальной основой нашей терапии.

Если менструация наступает за несколько дней до окончания данного курса, мы прекращаем вводить гормоны и с 4—5-го дня, считая от первого дня менструации, начинаем второй курс по тому же индивидуальному плану. Таких курсов гормонотерапии мы проводим не менее 3—4, несмотря на то, что менструальный цикл уже установился, так как после проведения 1—2 курсов могут наступить рецидивы заболевания. В тяжелых случаях, когда больная поступает в клинику после длительного кровотечения с низким процентом гемоглобина, мы переливаем кровь, лучше всего плацентарную, так как в ней содержится большое количество гемоглобина, а также фолликулярный гормон и хорионический гонадотропин. Мы применяем дробные переливания крови по 50—60 мл через 3 дня на 4-й, всего 5—6 переливаний. При резкой анемизации больной, низком проценте гемоглобина, когда не удается приостановить кровотечение, приходится произвести выскабливание слизистой оболочки матки. В таких случаях гормональную терапию начинают на 10—12-й день после операции, причем сначала вводят прогестерон (а не фолликулин) в течение 8—10 дней, затем выжидают наступления менструации, а с 6-го дня (начиная с 1-го дня менструации) приступают к проведению полной схемы лечения.

Можно проводить гормонотерапию с 6-го дня после операции выскабливания; в таких случаях начинают с фолликулина. При сильном кровотечении, учитывая, что во многих случаях ювенильных кровотечений наблюдается инфантильное состояние половых органов и пониженная сократительная способность матки, следует применять инъекции маммофизина внутримышечно и хлористого кальция внутривенно в течение 6—8 дней, а после этого проводить регулярные курсы гормонотерапии по указанному выше плану. Настойчивое и систематическое лечение, проводимое по строгому плану не менее чем в течение 4—5 циклов, приводит к нормализации менструальной функции.

В качестве одной из разновидностей геморрагической метропатии выделяют особую форму маточных кровотечений, носящих название „нерегулярных”, или „замедленных”, кровотечений (*irregular shedding* или *delayed shedding*). При этой форме заболевания маточное кровотечение более обильно, чем обычно, и продолжается до 8—10 дней. Этот синдром наступает вследствие персистенции во время менструации желтого тела, что доказано путем обнаружения прегнандиола в моче. На 5-й день менструального цикла в эндометрии можно отметить участки типа секреторной фазы эндометрия. Извитые артериолы весьма развиты; клетки слизистой оболочки с пикнотическим ядром, цитоплазма значительно выражены; вместе с тем имеются зоны эндометрия, которые соответствуют нормальной фолликулярной фазе. Слизистая оболочка при этом недостаточно десквамируется в первые 72 часа менструации. Длительно сохраняющийся эндометрий, когда на 5-е сутки менструации не вся еще слизистая десквамирована, говорит о том, что не произошла дегенерация желтого тела и в какой-то своей части *corpus luteum* продолжает функционировать. Известно, что введение 27 мг прогестерона ежедневно непосредственно за несколько дней до ожидаемой менструации отдалает ее наступление.

Холмштрем и Ионес вводили 500 МЕ пролактина ежедневно, чем подавляли обратное развитие желтого тела, без отдаления наступления менструации. Из этого можно сделать вывод, что *irregular shedding* наступает вследствие длительного выделения лютеотропного гормона (пролактина), который активирует функцию желтого тела. Те же авторы вводили смесь лютеотропного и лютеинизирующего гормона; при этом менструация наступала позже срока (менструация отдалается).

Лечение нерегулярных или замедленных кровотечений:

1) для ликвидации остатков эндометрия, т. е. для достижения десквамации всего эндометрия, назначают эстрогены с 3-го по 13-й день менструального цикла;

2) для усиления лютеинизации эндометрия вводят прогестерон по 25 мг ежедневно с 24-го по 27-й день цикла („химический кюретаж“).

Необходимо учесть следующие данные клинических наблюдений, имеющие практическое значение: если женщина получает ежедневно 1—2 мг прогестерона, характер цикла не меняется, при введении 5 мг прогестерона кровотечение наступает на 20-й день, 10 мг — на 30-й день, более 10 мг — не наступает. Для получения эффекта нужно вводить более 10 мг прогестерона ежедневно.

## XVI. ВИКАРИРУЮЩИЕ МЕНСТРУАЦИИ

У некоторых женщин, чаще у девушек, наблюдаются циклические (через каждые 21—28 дней) экстрагенитальные кровотечения, соответствующие срокам менструаций. Обычно эти кровотечения появляются *вместо* маточных менструальных кровотечений, которые в таких случаях не появляются. Поэтому такие циклические экстрагенитальные кровотечения, которые имеют место взамен менструаций, называются замещающими, викарирующими. В некоторых случаях экстрагенитальные кровотечения сочетаются с маточными, менструальными; в этих случаях экстрагенитальные кровотечения носят название *д о б а в о ч н ы х* викарирующих менструаций. Вообще говоря, термин „викарирующие менструации” неправилен, так как под менструацией нужно понимать маточные кровотечения, наступающие после образования секреторной фазы слизистой оболочки матки. Следовательно, для того чтобы кровотечение считать менструальным, необходимо, чтобы предварительно произошла предменструальная подготовка слизистой оболочки и чтобы кровотечение исходило из половых органов, т. е. из матки. Поэтому носовое кровотечение не может быть названо викарирующей менструацией, но этот, без сомнения, условный термин общепринят, поэтому мы им пользуемся.

Наиболее часто встречаются носовые кровотечения (в 30% всех викарирующих кровотечений). Они наблюдаются чаще всего у девочек в периоде полового созревания, а также в юношеском возрасте и у взрослых женщин, страдающих аменореей. Периоды „чистых”, или „замещающих”, викарирующих кровотечений сменяются так называемыми „добавочными”, которые сочетаются с маточными кровотечениями (менструациями). Викарирующие кровотечения в большинстве случаев не обильны, хотя в отдельных случаях принимают профузный характер.

Связь между слизистой оболочкой носа и женскими половыми органами известна давно. Установлено, что путем кокаинизации или анестезии каким-либо другим способом слизистой оболочки носа (так называемые точки Флисса) в некоторых случаях можно значительно ослабить боли и даже избавить от них женщину, страдающую дисменореей. Коллип (Collip) и его сотрудники показали, что некоторые участки слизистой носа реагируют на введение эстрогенов; эта реакция выражается в местной гиперемии, расширении кровеносных сосудов.

Викарирующие кровотечения бывают не только из носа, они могут исходить из десен, кишечника, легких, сосков молочных желез, пупка, глаз, фистул брюшной стенки и др. Викарирующие кровотечения из кишечника могут симулировать язву, а из легких — туберкулез. При циклических кровотечениях из брюшной фистулы или пупка необходимо весьма тщательно обследовать больную, так как эти кровотечения могут

явиться следствием эндометриоза или фистулы брюшной стенки с полостью матки или трубы (послеоперационные осложнения и др.).

При носовых викарирующих кровотечениях весьма часто определяется повышенное образование эстрогенов. Механизм викарирующих кровотечений не совсем ясен. Нужно иметь в виду, что во время менструаций, являющихся сложным биологическим процессом, имеет место повышенная проницаемость и ломкость капилляров во всем организме, так что кровотечение начинается в наиболее слабых местах, т. е. там, где имеется хроническое воспаление, язва и пр. У некоторых женщин во время менструаций можно отметить кровоподтеки (как при болезни Верльгофа), а также участки пурпуры.

В большинстве случаев такие викарирующие кровотечения, если они не обильны, не требуют специального лечения; достаточно применить гемостатические средства, например, при носовых кровотечениях. В более редких случаях, при обильных викарирующих кровотечениях, за несколько дней вплоть до ожидаемых кровотечений следует произвести 3—4 инъекции через день по 25 мг тестостерона или же ежедневно 3 раза в день по 10 мг метилтестостерона в течение 6—7 дней. Для иллюстрации приведем краткую выписку из истории болезни.

Больная Б., 35 лет. Поступила в эндокринологическое отделение Института акушерства и гинекологии 23/IV 1958 г. с жалобами на кровохарканье, которое совпадает с днями менструации. Впервые отметила кровохарканье в феврале 1956 г. При каждой менструации в одних случаях во время кашля появлялось незначительное количество крови, а иногда больная во время кровохарканья теряла до стакана крови. Интересно отметить, что в 1957 г. во время беременности (беременность окончилась абортom на 6-й неделе) кровохарканья не было. Больная нормального телосложения, в детстве перенесла корь, ангину, грипп, а в зрелом возрасте — грипп, катар верхних дыхательных путей. В анамнезе 2 нормальных родов и 4 аборта без осложнений. Менструации с 17 лет, установились сразу, по 3—4 дня, через 28 дней, регулярно, без болей. Последняя менструация 30/III — 2/IV 1958 г.

Гинекологический статус: наружные половые органы и влагалище в норме, шейка матки цилиндрической формы, чистая; тело матки в *anteversio-flexio* нормальной величины, подвижна, безболезненна; трубы, яичники не определяются; область их безболезненна.

Диагноз: добавочные викарирующие кровотечения из легких.

По-видимому, частые ангины, гриппозные заболевания, катар верхних дыхательных путей создали *locus minoris resistentiae*, вследствие чего викарирующие кровотечения происходили именно из легких. Исходя из тех соображений, что причиной добавочных викарирующих кровотечений из легких одновременно с кровотечениями из матки было резкое падение титра гормонов перед менструацией, мы за 3 дня до предполагаемого наступления менструации ежедневно вводили по 10 000 ЕД фолликулина и 5 мг прогестерона с тем, чтобы предотвратить резкое падение гормонального титра. Наступившая менструация, продолжавшаяся от 28/IV до 3/V, прошла нормально, кровотечения из легких не было. Больная была выписана из клиники с соответствующим наставлением о необходимости введения гормонов в течение 3 дней перед менструацией.

Крайне редко приходится прибегать к временному воздействию на яичники рентгеновыми лучами с целью подавить их чрезмерно интенсивную функцию.

## **XVII. МЕЖМЕНСТРУАЛЬНЫЕ БОЛИ И КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Некоторые женщины в период между двумя менструациями испытывают боль внизу живота и в крестце, причем она иногда сопровождается кровянистыми выделениями. Встречаются, однако, женщины, которые испытывают только болевые ощущения, другие отмечают только кровянистые выделения. Боль может быть незначительной, но иногда и сильной, характера дисменореи; она может быть кратковременной и продолжаться 1—2 часа, но может быть и длительной, в течение 1—2 дней.

Как указывалось выше, в некоторых случаях боль может сопровождаться кровянистыми выделениями. Эти межменструальные кровотечения иногда бывают довольно обильными, напоминая менструации. Кровотечения наступают в определенные дни, по всей вероятности, ко времени овуляции. Вследствие этого они бывают весьма регулярными и настолько цикличными, что больные иногда считают, что менструация у них бывает 2 раза в месяц. Когда больные отмечают только боль, без видимого кровотечения, все же в выделениях можно отметить, правда крайне незначительную, примесь крови, которая обнаруживается при макро- или микроскопическом исследовании.

Происхождение межменструальных болей и кровотечений точно неизвестно, однако совпадение болей и кровотечений с овуляцией говорит о связи между этими явлениями.

Причина межменструального кровотечения может быть объяснена следующим образом. Как известно, ко времени овуляции в организме образуется большое количество эстрогенного гормона, так называемый овуляторный эстрогенный пик. После овуляции происходит падение титра эстрогенного гормона, что является причиной кровянистых выделений (по аналогии с падением титра половых гормонов за 1—2 дня до наступления менструаций). Интересно отметить, что Р. М. Израильсон наблюдала межменструальные кровотечения у женщин, у которых циклы были ановуляторными. Из этого можно сделать вывод, что причина кровотечения заключается не в акте лопания (разрыва) фолликула, а в падении эстрогенного титра. Значительно труднее понять происхождение боли в межменструальном периоде. Можно высказать следующее предположение: ввиду того что эстрогены вызывают сокращение матки и труб, следует полагать, что ко времени овуляции, когда в организме образуется значительное количество эстрогенного гормона, происходит резкое сокращение труб, вследствие чего наступает боль, после же падения титра эстрогенного гормона наступает кровотечение, конечно, не такое интенсивное, как во время истинной менструации.

Межменструальная боль и кровотечение бывают не у всех женщин и,

без сомнения, это явление нельзя называть физиологичным. Полагают, что межменструальная боль и кровотечение являются как бы симптомом, а возможно, первым сигналом, указывающим на наличие какой-то патологии не только в половом аппарате, но и в организме вообще. Так, нередко наблюдаются межменструальные боли и кровотечения при воспалительных заболеваниях женских половых органов (эндометрит, аднексит, параметрит), при общих инфекциях экстрагенитального характера (туберкулез, малярия и др.).

**Лечение.** В легких случаях, когда боли и кровянистые выделения незначительны, нет необходимости в специальном лечении. Правильный режим и общеукрепляющее лечение приносят большую пользу и дают хороший эффект в смысле исчезновения болей и кровотечения. В тех случаях, когда межменструальные кровотечения усиливаются или приобретают затяжной характер, лучше всего произвести пробное выскабливание, чтобы не было сомнения в этиологии этого кровотечения и чтобы не пропустить возможных изменений в самой матке, главным образом атипического роста злокачественного характера слизистой оболочки. В тех случаях, когда изменений в строении слизистой оболочки нет, выскабливание может дать положительный эффект в смысле прекращения межменструальных кровотечений.

При значительных кровотечениях хороший эффект дают инъекции тестостерона по 25 мг 2 раза в неделю в первой фазе менструального цикла, начиная с 1-го дня после окончания менструации. Так как межменструальное кровотечение наступает в результате падения эстрогенного титра после овуляции, можно ко времени овуляции в течение 2—3 дней вводить по 3000—5000 единиц эстрогенов, чтобы предупредить падение уровня эстрогенов. Такое профилактическое мероприятие в некоторых случаях предотвращает наступление межменструального кровотечения.

Борьба с болями заключается главным образом в назначении анальгетиков в виде порошков внутрь или ректальных свечей по следующей прописи:

Rp. Extr. Belladonnae  
Papaverini āā 0,02  
Antipyrini  
Pyramidoni āā 0,25  
Coffeini natrio-benzoici 0,1  
M. f. pulv. D. t. d. N. 10  
DS. По 1 порошку 2—3 раза в день

При наличии резких и длительных болей можно применить гормональную терапию, направленную главным образом на подавление сокращений мышечного аппарата матки и труб, для чего в первой половине цикла (когда выделяется преимущественно эстрогенный гормон) назначают прогестерон по 5 мг через день (10-й, 12-й и 14-й день цикла) или прегнин внутрь 3 раза в день по 2 таблетки ежедневно (10-й, 11-й, 12-й, 13-й, 14-й и 15-й день цикла), либо тестостерон по 25 мг 2 раза в неделю, всего 3—4 инъекции, или метилтестостерон (3 раза в день по 2 таблетки в течение указанных 6 дней).

## **XVIII. ГОРМОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ**

В настоящее время существует ряд методов гормональной ранней диагностики беременности. Эти методы неравноценны и отличаются рядом особенностей, большей или меньшей специфичностью и достоверностью. Они более или менее сложны или легки по технике выполнения, разнятся друг от друга также по времени наступления реакции, что, без сомнения, имеет большое практическое значение.

Мы не будем останавливаться на многочисленных методах гормональной диагностики беременности, которые являются, может быть, весьма интересными, но недостаточно достоверными, а разберем только те из них, которые специфичны, достоверны и широко доступны в смысле выполнения.

### **РЕАКЦИЯ АШГЕЙМА — ЦОНДЕКА**

Наиболее достоверной в настоящее время является реакция Ашгейма — Цондека. Эта реакция основана на том, что во время беременности в организме женщины образуется значительное количество гонадотропного гормона хориального происхождения (хорионического гонадотропина), который выделяется в больших количествах с мочой. Гонадотропные гормоны во время беременности можно найти почти во всех органах, секретах и выделениях материнского организма. Вполне понятно, что если впрыскивать мочу беременной женщины инфантильным, неполовозрелым мышам, то процесс созревания фолликулов и образования желтых тел значительно ускорится. Если же впрыснутая моча принадлежит небеременной женщине, т. е. не содержит гонадотропного гормона, то яичники инфантильных мышей остаются без изменения. Под влиянием введенных с мочой беременных женщин гонадотропных гормонов наступают следующие реакции.

**Первая реакция ( $R_1$ ).** В яичниках обнаруживаются зреющие фолликулы; рога матки увеличены, цианотичны, наполнены секретом; в слизистой оболочке влагалища отмечается разрастание полигональных клеток; в мазке вагинального отделяемого — стадия эструс или проэструс.

**Вторая реакция ( $R_2$ ).** Яичники: кровоизлияния в фолликулы (кровяные точки); матка: рога малы; слизистая влагалища: изменений нет; в мазке вагинального отделяемого стадия покоя, диэструс.

**Третья реакция ( $R_3$ ).** Яичники: атретические желтые тела, содержащие яйцеклетки; матка: изменений нет, рога малы, бледны; в мазке вагинального отделяемого стадия покоя, диэструс.

Первая реакция не специфична для беременности. Вторая реакция говорит о возможности беременности, однако возможно, что беременность была, но закончилась (неполный аборт, задержавшийся аборт, прерванная трубная беременность и др.). Третья реакция специфична для беременности и в 98—98,5% дает правильный ответ.

**Техника реакции.** В опыт берут 5 белых инфантильных мышей весом 7—8 г. Меньше 4 мышей брать не следует, так как не все мыши одинаково реагируют на введенный гонадотропный гормон и из 4 мышей иногда 2 или даже 3 не будут реагировать на введенный гормон и, таким образом, результат анализа может оказаться неправильным. Второе обстоятельство, заставляющее брать для опыта не меньше 4 животных, — это то, что вследствие интоксикации введенной мочой в среднем погибает от 15 до 20% подопытных мышей; так что если брать для опыта только 2 мышей, он может оказаться неудачным.

Мы ставим опыт на 5 мышах. Для впрыскивания берут утреннюю мочу; фильтровать мочу не обязательно. Ввиду того что мочу приходится вводить в течение 2 дней (а некоторые вводят ее в течение 3 дней), необходимо сохранять ее на холоде. Мочу мы впрыскиваем 2 раза в день: в 8 часов утра и в 6 часов вечера по 0,5 мл в течение 3 дней подряд. На 4-й день инъекции мочи не производят. Подопытных мышей мы вскрываем на 5-е сутки, т. е. через 100 часов от начала опыта. Для определения реакции мышей умерщвляют эфиром (животное помещают в стеклянную банку, на дно которой кладут кусочек ваты, смоченной эфиром) или же, что значительно проще и скорее, быстрым движением крепкими ножницами срезают голову. После этого вскрывают брюшную полость, кишечник отводят кверху и половые органы становятся доступными для тщательного рассмотрения. Изменения в яичнике и трубах устанавливают на основании макроскопического осмотра.

В неясных случаях можно воспользоваться простой методикой, предложенной Б. Цондеком: яичники вырезают, промывают водопроводной водой и кладут на предметное стекло, на которое предварительно налито несколько капель глицерина; через 10 минут на фоне побледневших (просветленных) яичников рельефно выступают кровяные точки, принявшие темно-коричневый, почти черный цвет.

Предложенные модификации обработки мочи эфиром или глюкозой не имеют преимущества перед обычной методикой и большинство авторов их не применяет.

Игнорировать первую реакцию не следует, так как она в одних случаях может сигнализировать об очень ранней стадии беременности, и при дальнейших исследованиях наступает вторая, а затем и третья реакция. В других случаях она указывает на нарушенную, угасающую беременность (нарушенная маточная или внематочная беременность, нарушение связи между плодным яйцом и маткой, задержавшийся аборт и др.), когда после третьей реакции наступает вторая, а затем и первая.

## **ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ НА КРОЛЬЧИХАХ ПО ФРИДМАНУ**

Как известно, у крольчихи овуляция не происходит спонтанно, а только под влиянием coitus, сопровождающегося значительной экскрецией гонадотропного гормона. Разрыв фолликула у крольчих можно вызвать также введением экстракта плаценты или передней доли гипофиза. На основании этого Фридман (Friedman) сделал следующий вывод: если ввести крольчихе мочу беременной женщины, то содержащийся в этой



моче хорионический гонадотропин вызовет разрыв фолликула (овуляцию), кровоизлияние в него и образование желтого тела. И действительно, уже через 16—18 часов после введения мочи удается установить характерные кровяные точки, однако в некоторых случаях они могут появиться позже, поэтому принято проверять реакцию через 48 часов.

**Техника реакции.** Мочу вводят в ушную вену крольчихи; Фридман вводит 24 мл (6 раз по 4 мл), Э. М. Каплун — 10 мл, Б. А. Вартапетов — 20 мл (10 мл в 10 часов утра, 5 мл в 16 часов и 5 мл на следующий день утром). Некоторые авторы считают, что двукратное введение мочи (10 и 5 мл) вполне достаточно для получения достоверных результатов. Нужно сказать, что в последнее время, когда уже накопился большой опыт с реакцией Фридмана, многие авторы пришли к убеждению, что можно ограничиться малыми количествами мочи. Так, Э. М. Каплун вводил однократно 10 мл мочи и получил те же результаты, что и при введении больших количеств, а Шнейдер (Schneider) вводил только 5—7 мл и на большем материале в 500 случаев получил только 0,4% ошибок.

Наиболее пригодными для опытов следует считать ювенильных и половозрелых крольчих, т. е. животных весом от 1000 до 1200 г и от 2000 г и более. Соотношение между весом крольчихи и развитием ее яичника Клауберг представил в следующей простой и наглядной схеме (табл. 14).

Таблица 14

Вес, г	Состояние яичников
600—800 (инфантильные)	Имеются только примордиальные фолликулы
1000—1200 (ювенильные)	Можно наблюдать созревающие фолликулы
1200—1500 (созревающие)	Можно наблюдать созревающие фолликулы, но спонтанных кровоизлияний в фолликулы желтые тела еще не образовались
1800—2000	Крольчиха подпускает самца и может быть оплодотворена
2000 и более	Вполне зрелые

Результаты опыта устанавливаются путем осмотра яичников после вскрытия брюшной полости. Крольчиху не следует забивать, так как это же животное можно использовать для вторичного опыта. Если ушные вены бывшей под опытом крольчихи затромбированы, мочу можно ввести под кожу, но в количестве 30—40 мл. П. И. Силин (1937) предложил вводить 5 мл крови внутрибрюшинно и 15—20 мл под кожу; реакцию он определял через 11—24 часа и получал 4% ошибок. Крольчихи могут быть использованы для реакции 4—5 и более раз. Для повторной реакции их можно брать через 4—5 недель после операции, произведенной по поводу предыдущей диагностической реакции на беременность (с положительным результатом).

Реакция Фридмана, по данным различных авторов, дает 0,4—1,4% ошибочных результатов и по достоверности не уступает реакции Ашгейма и Цондека. Преимуществом реакции Фридмана является то, что достоверная реакция получается через 24—36 часов, в то время как результат реакции по методу Ашгейма и Цондека устанавливается только через 96—100 часов.

## ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ НА ВЗРОСЛЫХ МЫШАХ ПО И. А. ЭСКИНУ И А. Л. ФРЕЙДОВИЧУ

И. А. Эскин и А. Л. Фрейдович (1950) предложили однократно инъецировать 1 мл свежей необработанной или слабо подкисленной мочи взрослым мышам весом 18—20 г. Через 48 часов после инъекции мышей забивают и обследуют яичники на содержание кровяных точек. Положительной реакцией следует считать образование вполне отчетливых кровяных точек у 3 из 5 мышей. Эта методика позволяет получить ответ через 48 часов вместо 96—100 часов и ограничиться одной инъекцией. По своей точности диагностика беременности на взрослых мышах не уступает реакции на инфантильных.

Ввиду того что диагностика беременности по моче, взятой в первую неделю после задержки менструации, дает значительный процент ошибок, рекомендуется для анализа брать мочу только после 10-го дня задержки. После родов и аборта гонадотропный гормон исчезает обычно на 8—12-й день, а иногда и раньше. В практической деятельности врачу нередко приходится решать вопрос о том, сохранилась ли беременность или она прервана. В таких случаях гормональная диагностика является незаменимым, нередко решающим методом. Вполне понятно, что при угрожающем аборте реакция будет положительной, при начавшемся аборте она также будет положительной, при неполном же аборте реакция в большинстве случаев отрицательная, однако если кусочки хориона еще сохранили связь с маткой, то и в таких случаях она может быть положительной. Если нет показаний к срочному вмешательству, желателен производят диагностическую пробу каждые 3—4 дня; при этом можно отметить, что бывшая ранее третья реакция переходит во вторую, а затем в первую, а в некоторых случаях она очень скоро, почти сразу становится отрицательной.

Значительно труднее решить вопрос о достоверности и тем самым ценности реакции Ашгейма и Цондека, Фридмана и других при диагностике внематочной беременности. Нужно помнить, что диагноз внематочной беременности может быть поставлен только на основании комплекса клинических и лабораторных исследований. Пользуясь гормональной диагностикой, можно только решить вопрос, имеется ли беременность или нет, но эта реакция не дает ответа на вопрос: где эта беременность — в матке или вне ее? Поэтому для постановки топического диагноза одной гормональной реакции на беременность недостаточно. Гормональная реакция может служить весьма ценным подспорьем в решении такого трудного вопроса, каким является диагностика внематочной беременности. При дифференциальной диагностике между воспалением трубы и трубной беременностью положительный результат гормональной диагностики может оказаться решающим только при условии учета данных бимануального исследования (матка меньше соответствующего срока беременности), анамнеза (срок последней менструации, кровянистые выделения, боли и пр.), анализа крови (лейкоцитоз, РОЭ и др.). Значительно труднее учесть значение гормональной диагностики в случаях нарушенной внематочной беременности.

В неотложных случаях дожидаться результата реакции Ашгейма—Цондека и даже Фридмана и др., конечно, нет никакого смысла; здесь вопрос решает клиника. В таких случаях очень хорошим диагностическим методом является пункция заднего свода. Никогда не следует забывать, что отрицательная биологическая реакция не является гарантией того, что беременности нет: в очень многих случаях нарушенной трубной беременности реакция оказывается отрицательной; отказ от диагноза труб-

ной беременности только на основании отрицательной гормональной реакции будет неправильным и может привести к весьма печальным последствиям. Дифференциальный диагноз между маточной и внематочной беременностью ставится исключительно на основании клинических данных. Диагноз задержавшегося аборта ставится на основании клинических данных и угасания реакции, т. е. на основании перехода третьей реакции во вторую и первую, а затем ее полного исчезновения.

При отсутствии беременности реакция может получиться положительной в случаях персистенции или кисты желтого тела.

## **ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ НА КРЫСАХ ПО ЦОНДЕКУ**

В последнее время Б. Цондек предложил новую модификацию реакции на крысах. Она основана на том, что через 6 часов после инъекции мочи беременных женщин инфантильным крысам у последних наблюдается гиперемия яичников. В нашей клинике была поставлена серия опытов с этой реакцией, однако точных результатов мы не получили, так как гиперемия яичников не во всех случаях была отчетливо выражена и очень часто результаты реакции вызывали сомнение.

Такие же результаты получили М. Д. Шейнерман и В. А. Шатов в лаборатории Украинского института экспериментальной эндокринологии. И. А. Эскин и А. Л. Фрейдович на основании экспериментальных данных отрицают специфичность реакции гиперемии яичника крыс на гонадотропный гормон.

## **МЕЛАНОФОРНАЯ РЕАКЦИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Предложенная Консуловым (Konsuloff) в 1934 г. так называемая меланофорная реакция основана на наличии в моче беременных меланофорного гормона, вызывающего экспансию пигментных клеток лягушек — меланофор. Для опыта применяют гипофизэктомированных лягушек, в лимфатический мешок которых вводят 2,5 мл мочи. В случае положительной реакции через 1—1½ часа светло-зеленая кожа спинки лягушки приобретает бурый цвет. Эту реакцию проверяли и модифицировали советские авторы (М. А. и А. М. Дыхно, И. Л. Друкарев, А. Я. Крупко и др.) но ввиду большого процента ошибок ни оригинальная методика автора, ни ее модификация не получили распространения. По этой же причине не получила применения и реакция на рыбах-колюшках по А. Э. Мандельштаму.

## **ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ НА ЛЯГУШКАХ-САМЦАХ**

Предложенная Галли-Майнини (Galli-Mainini, 1947) реакция для диагностики ранних сроков беременности на жабах-самцах ввиду ее простоты, доступности и дешевизны привлекла внимание многочисленных акушеров и гинекологов. Простота ее заключается в том, что через 1½—2 часа после инъекции мочи беременных женщины в лимфатический мешок самца жабы или лягушки в клоаке можно обнаружить наличие сперматозоидов.

В чем сущность этой реакции? Как известно, гонадотропный гормон передней доли гипофиза и хорионический гонадотропин не являются специфическими женскими или мужскими гормонами. Гонадотропный гор-

мон действует стимулирующим образом в равной мере как на созревание, овуляцию и лютеинизацию фолликула в яичнике, так и на мужские гонады. Известно, что после инъекции самцам гонадотропных гипофизарных гормонов у них увеличиваются тестикулы, происходит гипертрофия интерстициальной части яичника и активируется сперматогенез.

П. А. Вундер (1950) показал, что у самцов озерных лягушек легко вызвать выделение сперматозоидов, вводя суспензию из лягушечьего гипофиза. Суспензию при отовляли из одного гипофиза (5 мг), через час после инъекции неизменно наступала резкая реакция. Такую же реакцию он получил при введении содового экстракта из ацетонированного гипофиза человека и бычьего гипофиза.

Согласно мнению многочисленных авторов, между описанным выше действием хорионического гонадотропина и действием гонадотропного гипофизарного гормона на самцов лягушек нет никакой разницы. Сравнительные исследования показали, что для образования кровяных точек в яичнике крольчихи и для эякуляции необходима одинаковая доза гонадотропного гормона. Большие животные реагируют лучше, чем маленькие. Исходя из этих предпосылок, логично было ожидать, что после инъекции мочи беременных, в которой, как известно, имеется большое количество хорионического гормона, у самца жабы должна наступать эякуляция в клоаку. На этом и была основана реакция Галли-Майнини.

При этой реакции выделение сперматозоидов является следствием своеобразного рефлекса. Реакция может быть получена и на гипофизэктомированных лягушках, однако для получения в этом эксперименте положительной реакции требуется ввести гонадотропного гормона значительно больше (5—6 мл мочи). Кроме того, реакция получается значительно позже — через 4—6 часов после инъекции. Если для обнаружения у неполовозрелой белой мыши процесса созревания фолликула, овуляции и лютеинизации требуется около 3—4 суток, считая с момента инъекции мочи беременной, то для выделения сперматозоидов нужно только 2—3 часа. Таким образом, реакция на беременность на лягушках-самцах является в настоящее время наиболее быстрой.

Отечественные авторы разработали вопрос о чувствительности к этой реакции самцов разных видов амфибий фауны Советского Союза. Наиболее часто для проведения реакции применяются следующие виды лягушек: озерная (*Rana ridibunda*), которую использовали В. В. Алпатов (Москва), П. А. Вундер, Н. С. Эйбер (Саратов), Е. И. Кватер и И. Ф. Соколова, А. А. Атабек, Л. А. Плодовская (Москва), Е. Е. Самойлова (Ташкент), Л. Б. Вагнер (Куйбышев); *Rana esculenta*, которую использовали М. Д. Шейнерман, Б. А. Вартапетов и Д. А. Новицкий (Харьков); *Rana temporaria* и *esculenta* использованы Г. К. Школьным (Киев) и многими другими. Таким образом, в самых различных местах Советского Союза лягушки используются для постановки данной реакции, при этом все упомянутые авторы получили положительные результаты.

Для того чтобы определить количество хориального гонадотропина, которое может вызвать эякуляцию, были поставлены эксперименты с введением различных количеств этого гормона. В результате установлено, что после инъекции 10 МЕ гонадотропина можно обнаружить только единичные сперматозоиды, в то время как через 2—4 часа после введения 20—25 МЕ легко установить наличие значительного количества сперматозоидов.

Для положительной реакции лягушек весом в 50 г необходимо инъектировать 15 МЕ гонадотропина. Отклонение в 1—2 МЕ в ту или другую сторону не играет большой роли и вполне допустимо. Количество единиц гонадотропина, необходимое для получения положительной реакции, за-

висит от веса лягушки. Так для получения положительной реакции лягушке весом 70—80 г необходимо ввести 20 МЕ, а лягушке весом 35—40 г — 8—10 МЕ. Количество выбрасываемых сперматозоидов различно у разных лягушек и не всегда зависит только от дозы введенного гонадотропина. Так, в одном случае лягушка при введении 80—100 МЕ выбрасывает только незначительное количество сперматозоидов, в то время как другие лягушки реагируют на введение 30 МЕ обильным количеством сперматозоидов. Тех лягушек, которые на 20—25 МЕ гонадотропина не дают положительной реакции, нужно считать незрелыми и из опыта исключать. Галли-Майнини после инъекции 40 МЕ хорионического гонадотропина в 90% случаев получил положительные результаты, в то время как гепатэктомизированные животные реагировали уже на введение 10 МЕ гонадотропина. Нужно полагать, что печень инактивирует гонадотропные гормоны точно так же, как инактивирует и эстрогены.

Достаточно ли вводится с мочой беременных гонадотропина? Если принять в расчет, что беременная ежедневно выделяет 1,5 л мочи, т. е. около 30 000 МЕ гонадотропина, то, инъецируя 2,5—3,5 мл этой мочи, мы вводим от 50 до 70 МЕ гонадотропина, что достаточно для получения положительной реакции. Через 24—48 часов после этого клоака совершенно освобождается от сперматозоидов.

Для испробования специфичности реакции были поставлены различные пробы с инъекцией фолликулина, прогестерона, тестостерона, тироксина, дезоксикортикостерона. Все они дали отрицательные результаты. Однако введение 0,1 мл адреналина в разведении 1 : 10 000 вызывает выделение сперматозоидов.

Для опыта берут взрослых лягушек (длиной 5—7,5 см); их можно держать в деревянных ящиках с песком или торфом; по середине дна ящика ставят небольшую стеклянную посуду с водой. Лягушек можно также держать в стеклянных цилиндрах высотой 11—14 см, дно которых покрыто водой, или, как мы это делаем, в небольших аквариумах. Весной, летом и зимой их можно кормить дождевыми червями. Некоторые исследователи кормили лягушек измельченной плацентарной тканью даже в вареном виде. Не следует забывать, что после длительного ( $1\frac{1}{2}$ —2 месяца) голодания реакция на введение мочи беременных у лягушек может отсутствовать. Инъекции производят в количестве 3—4 мл нативной (неочищенной) мочи, которую впрыскивают в лимфатический мешочек, расположенный на спине. Грубое сдавливание лягушки может вызвать болевое раздражение и задержку в выбрасывании спермы, вследствие чего можно получить неправильный результат опыта. Иглу вводят параллельно спинке лягушки, чтобы не повредить легкие.

В зимнее время (во время спячки) эксперимент дает наилучшие результаты, так как лягушки в это время становятся мягче и подвижнее. Будить их нужно примерно за 24 часа до опыта. Очень хорошо перед инъекцией держать их в теплой комнате в течение 24 часов. Пробужденные от зимней спячки лягушки при реакции выделяют не меньше сперматозоидов, чем лягушки, содержащиеся в теплом помещении. Сперматозоиды обычно обнаруживаются не ранее чем через час после инъекции. Так как к этому времени реакция получается только у незначительного количества лягушек, то на практике в летнее время пробу следует брать через 2 часа, а в зимнее время — через 3 часа.

Необходимо указать, что если впрыскивать мочу в количестве менее 2 мл (1—1,5 мл), то количество сперматозоидов, находящихся в клоаке, оказывается меньше, чем при инъекции больших доз. Мочу вводят нативной, нефилтрованной. Однако при наличии в ней большого количества фосфатов, уратов, гноя лучше ее профильтровать, чтобы избежать гибели

животных. Прибавлять дезинфицирующие вещества к моче нет необходимости. Интересно, что, прибавляя к моче 2 капли толуола, можно длительное время сохранять эту мочу при комнатной температуре. Через 8 недель после такого хранения моча дает хорошо выраженные положительные результаты. Однако другие консерванты, как, например, трикрезол, вызывают у лягушек судороги и гибель. То же относится к моче больных, которые получали различные медикаменты, в особенности опий, дигиталис, кальций. Лучше всего брать 3—4 мл утренней мочи у женщин с 8—10-недельной беременностью. Некоторые авторы разводят мочу водой или 10% раствором виноградного сахара.

Сперматозоидов легко обнаружить под микроскопом при малом увеличении по их подвижной хвостовой части. Кстати, при взятии материала из клоак пипеткой не следует вводить пипетку очень глубоко, так как можно попасть в кишечник. Правда, результат анализа от этого не меняется, однако примесь кала во взятой пробе затемняет микроскопическую картину и в известной мере мешает ориентировке при определении наличия сперматозоидов.

В 89% случаев положительная реакция появляется уже через 2 часа, а через 3 часа — во всех 100% случаев. В течение первого часа после инъекции ни в одном случае сперматозоиды не выбрасываются. По прошествии часа можно найти единичных сперматозоидов. В большинстве случаев уже через 1½ часа после инъекции можно наблюдать положительную реакцию, однако правильнее всего оценивать эту реакцию не раньше чем через 2½—3 часа. По мнению большинства авторов, положительная реакция обнаруживается через 2—2½ часа после инъекции. Если через 20 минут после первого обнаружения сперматозоидов взять вторую пробу, то количество сперматозоидов по сравнению с первой пробой обычно увеличивается. Через 20—60 минут после этого количество сперматозоидов удерживается на высоте второй пробы или начинает уменьшаться. Через 8—24 часа после инъекции клоака становится свободной от сперматозоидов.

Важно, чтобы больная, у которой берут мочу для пробы, в течение предыдущего дня не принимала много жидкости.

Как было указано выше общепринято считать, что результат реакции получается через 2 часа после инъекции мочи. Однако наблюдения последних лет показывают, что, если продлить реакцию до 8 часов, результаты получаются значительно лучше. Заса сообщает наблюдения Сцегвари, который произвел 1893 исследования и реакции на самцах-лягушках. По прошествии 2 часов он получил положительный результат в 1095 случаях, что составляет 84,7%. Последующие наблюдения показали:

после 3 часов	положит. результат	получен в	164	случаях
” 4	”	”	60	”
” 5	”	”	30	”
” 6	”	”	10	”
” 7	”	”	5	”
” 8	”	”	4	”
	Всего ...	”	273	случ. = 15,3%

Эти запоздалые положительные результаты были отмечены главным образом при нарушенной беременности, в то время как при нормальной, ненарушенной, беременности положительная реакция наступала через 2—3 часа.

Ошибки в реакции, по мнению Заса, происходят в следующих случаях.

Положительная реакция при отсутствии беременности может быть обнаружена: 1) при наличии персистирующей кисты желтого тела; 2) во время естественной или искусственной (оператив-

ной) менопаузы вследствие резкого повышения выделения гонадотропного гормона; 3) при наличии туберкулезного сальпингита; 4) при других неспецифических воспалительных процессах в малом тазу, этиологию которых трудно установить; 5) при генитальном и экстрагенитальном раке.

Отрицательные результаты при наличии беременности могут быть получены в следующих случаях: 1) при очень ранней беременности; 2) в случае гибели яйцеклетки; 3) если моча сильно разведена; 4) когда моча долго стояла и гонадотропный гормон в ней разрушился.

По данным большинства авторов, положительный правильный результат эта реакция дает в 95—96%, а некоторые указывают даже 98—99%. Дальберг (B. Dahlberg, 1954) на 671 пробу, произведенную у 356 женщин (на 3 лягушках *Xenopus laevis*), получил 2,4% ошибок. Беккер и Небель (Baker, Noebel, 1954) исчисляют ошибки при постановке реакции по Галли-Майнини по сравнению с результатами по Ашгейм и Цондеку в 1,5%. Гедберг (E. Hedberg, 1954) произвел 400 реакций на *Xenopus laevis* и не получил ни одной ложной положительной реакции, а ложные отрицательные реакции при повторной пробе оказались положительными. Автор указывает, что достоверной реакцию нужно считать только после 14 дней аменореи.

Бонилла и Феррер Солер (F. Bonilla, V. Ferrer Soler, 1955) указывают, что полученные ими 1,8% ошибок при постановке реакции Галли-Майнини можно было избежать при концентрации мочи перед ее впрыскиванием. В 29 случаях при ранней беременности отрицательные реакции оказались положительными после инъекции концентрированной мочи. В 1954 г. Борроне (Vogrone) опубликовал модификацию реакции Галли-Майнини, которая заключается в том, что к моче прибавляют 3,5—4,5 ЕД гиалуронидазы. При этом реакция наступает через 45 минут. Понтироли (Pontigoli, 1955—1956) подтвердил правильность этой модификации; положительная реакция получена им в первые 5 месяцев беременности через 45 минут; 14 проб оказались положительными даже через 15 минут. В. Ф. Гробель (1956) предлагает применять одновременно на одних и тех же лягушках сперматозоидную и меланофорную реакцию, так как это дает возможность определять беременность в самые ранние сроки, даже при ее нарушении.

Положительный результат реакции получается при наличии лютеиновых кист яичника. Более точные результаты реакция дает, если вместо мочи впрыскивать сыворотку крови; при этом получается 98,03% правильных результатов по сравнению с 94,11% таковых после впрыскивания мочи [Г. Романиэлло (Romaniello, 1954)].

А. Л. Хаскинс и А. И. Шерман (Haskins, Scherman, 1954), пользуясь методом инъекции сыворотки крови, на 800 проведенных ими определений получили 97% правильных результатов. По данным итальянских авторов (М. Гоисис и М. Ферруцци (Goisis, Ferruzzi, 1954), процент ошибок при введении мочи равен 5,92, в то время как введение сыворотки крови беременных дает 100% правильных результатов. По данным Т. Раго (T. Rago), в случае положительной реакции через 30 минут после инъекции можно простым глазом определить мутное содержимое клоаки лягушки; интенсивность помутнения держится около 2 часов (к этому времени имеется максимальное количество сперматозоидов в содержимом клоаки). Все же для достоверности результата лучше пользоваться микроскопом.

Положительная реакция получается при наличии беременности в 8—9 недель в тех случаях, когда менструация задержалась не менее, чем на 10 дней.

Необходимо отметить, что после 6 месяцев беременности количество положительных результатов несколько уменьшается (92%). Моча беременных никогда не дает положительного результата. При введении мочи

беременных иногда отмечаются ошибки в результатах анализа при прерванной внематочной беременности, неполном аборте и missed abortion (несостоявшемся выкидыше).

Для опытов необходимо брать несколько лягушек (не менее 2). В последнее время, когда накоплен большой опыт, допустимо пользоваться для реакции и одной лягушкой. При положительной реакции этого совершенно достаточно, при отрицательной реакции необходимо проверить результат и на второй лягушке. Однако, принимая во внимание дешевизну и доступность получения лягушек, все же лучше ставить опыт сразу на 2 лягушках, тем более что одну и ту же лягушку можно использовать для нескольких опытов. В случае положительной реакции ту же лягушку можно применять для опыта не раньше чем через неделю, при отрицательном результате — через 2—3 дня.

Ввиду того что в настоящее время наиболее достоверной реакцией на беременность является реакция Ашгейма и Цондека, мы для выяснения специфичности и достоверности реакции на лягушках-самцах поставили ряд параллельных опытов на белых инфантильных мышах по методу Ашгейма и Цондека и лягушках-самцах.

**Методика.** Мы вводили утреннюю мочу беременной женщины самцам озерных лягушек (*Rana ridibunda*). В опыт брали 2—3 лягушки (не менее 2). В спинной лимфатический мешок вводили 3 мл нативной (нефильтрованной) мочи без консерванта. Через 2 часа после инъекции в клоаку вводили глазную пипетку, посредством которой отсасывали жидкость. Каплю переносили на предметное стекло и рассматривали под микроскопом при малом увеличении. Для реакции по методу Ашгейма и Цондека брали 4 мышей. Реакцию на белых мышах производили по общепринятой методике. Опыты поставлены в 7 сериях.

**Первая серия.** Проверяли мочу женщины с положительной реакцией Ашгейма и Цондека. Во всех случаях беременность в дальнейшем была подтверждена клинически. Были поставлены параллельные опыты на лягушках и мышах. В этой серии опытов при положительной реакции на мышах  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$ , т. е. при наличии разрыва фолликула, кровяных точек и лютеинизации положительная реакция наблюдалась и в опытах на лягушках, что выражалось в большом количестве сперматозоидов в поле зрения.

**Вторая серия.** Проверяли мочу женщины с отрицательной реакцией Ашгейма и Цондека при подозрении на беременность. При отрицательной реакции на мышах была отмечена и отрицательная реакция на лягушках (во всех случаях). Отсутствие беременности в дальнейшем было установлено клинически.

**Третья серия.** Проверяли мочу женщин со слабо положительной реакцией Ашгейма и Цондека ( $R_1$  и  $R_2$ ), когда у 1—2 мышей наблюдались единичные кровяные точки. В этих случаях было подозрение на внематочную беременность или на нарушенную маточную беременность. Клинически во всех случаях была установлена нарушенная внематочная или же нарушенная маточная беременность. Реакция на лягушках в данной серии опытов была отрицательной во всех случаях.

**Четвертая серия.** Проверяли мочу женщин с фибромиомой матки. Реакция на лягушках во всех случаях отрицательная.

**Пятая серия.** Проверяли мочу женщин с кистой яичника. Реакция на лягушках отрицательная во всех случаях.

**Шестая серия.** Проверяли мочу женщин, находящихся в климаксе. Реакция на лягушках во всех случаях отрицательная.

**Седьмая серия.** Проверяли мочу девочек с ювенильными кровотечениями. Реакция на лягушках отрицательная.



На основании проведенных исследований мы могли прийти к заключению о том, что реакция на беременность, проведенная на лягушках-самцах, является весьма ценной как в смысле скорости ее наступления, так и ее достоверности и доступности. Однако третья серия наших опытов заставляет задуматься над ценностью этой реакции при нарушенной беременности, как внематочной, так и маточной. Несомненно одно, что при прогрессирующей ненарушенной беременности, как маточной, так и внематочной, при правильно проведенной методике с учетом всех указанных выше замечаний получается положительная реакция. При нарушенной же беременности эта реакция становится отрицательной без каких-либо переходов, промежуточных стадий, присущих реакции на белых мышах. При нарушенной беременности реакция на белых мышах все же дает возможность врачу ориентироваться в решении вопроса о наличии нарушенной маточной или внематочной беременности, а также о динамике течения беременности (угасание реакции).

Положительные первая и вторая реакции на белых мышах (разрыв фолликула, кровяные точки), которые, правда, не всегда имеют место при нарушенной беременности, все же иногда в известной степени помогут установить правильный диагноз. На лягушках же в таких случаях реакция всегда бывает отрицательной и может ввести в заблуждение при постановке диагноза.

Чем можно объяснить тот факт, что при наличии первой и второй реакции на мышах реакция на лягушках отрицательна. Известно, что при нарушенной беременности, будь то маточная или внематочная, значительно уменьшается количество хорионического гонадотропина. Однако дело не только в количественном уменьшении гонадотропина, но и в качественном его изменении. Большое значение в этом вопросе имеет соотношение факторов А и В в хорионическом гонадотропине во время беременности. Как известно, в начале беременности эти соотношения следующие: 18 800 к. е.<sup>1</sup> фактора А и 11 000 м. е. фактора В, в последние месяцы беременности — 19 000 к. е. фактора А и 8000 м. е. фактора В в 1 л крови; в среднем 15 000 к. е. фактора А и 10 000 м. е. фактора В (Б. Цондек). Следовательно, лютеинизирующий фактор (В) все время находится в меньшем количестве, чем фактор А.

В случае нарушения беременности количество хорионического гормона уменьшается, особенно количество лютеинизирующего гормона. Этим можно объяснить то обстоятельство, что при нарушенной беременности мы получаем на мышах первую и вторую реакцию, но третьей реакции (лютеинизации) не получаем. По-видимому, фактор В играет большую роль в наступлении эякуляции у лягушек. В этом отношении интересны опыты П. А. Вундера с введением лягушкам препарата сывортки крови жеребых кобыл. Несмотря на явно выраженную прогрессирующую беременность, реакция получилась отрицательной. Автор полагает, что описанная гонадотропная реакция у самцов требует достаточного количества лютеинизирующего гормона, которым бедна сывортка крови жеребых кобыл. Этот факт также подтверждает наши соображения о причинах отрицательной реакции на лягушках в случае нарушения беременности, как маточной, так и внематочной.

Таким образом, пользуясь этой доступной и весьма ценной методикой, необходимо помнить, что в случаях нарушенной беременности реакция, произведенная при обычной методике, является сомнительной и может ввести в заблуждение при постановке диагноза. В таких случаях лучше пользоваться диагностикой на белых мышах, которая может представить

<sup>1</sup> к. е. — крысиная единица.

некоторые опорные данные для правильной постановки диагноза. Вот почему нельзя согласиться с мнением П. А. Вундера (1950), что данный тест может оказаться полезным и при уточнении диагноза внематочной беременности. Х. Хартлеб (Hartleb, 1954) также указывает на значительный процент ошибок в случаях нарушенной трубной беременности (10% ошибок при разрыве трубы и 13,5% ошибок при трубном аборте).

Исходя из приведенных выше соображений о том, что при нарушенной беременности (маточной или внематочной) количество хориального гонадотропина уменьшается, мы решили применить другую методику, заключающуюся в следующем. Если при обычной методике реакция получается отрицательной, а клинические данные говорят о возможности нарушения беременности, мы через 3—4 часа после первой инъекции вводим 3 мл мочи и через 3 часа вторично исследуем содержимое клоаки. В случае отсутствия положительной реакции после второй инъекции можно полагать, что беременности нет или она настолько нарушена, что имеются только следы хорионического гонадотропина (особенно, фактора В), которого совершенно недостаточно, чтобы вызывать сперматозоидную реакцию. Дальнейшее усовершенствование реакции должно идти по пути исследования действия дифференцированных (дробных, пороговых) доз или повторных инъекций мочи одной и той же лягушке, или же инъекций концентрированной мочи, с целью увеличить количество вводимого гонадотропина при малом содержании его в моче.

Очень близко к вопросу о значении реакции на лягушках при нарушенной внематочной беременности стоит вопрос о возможности использования этой реакции при нарушенной маточной беременности и гибели плодного яйца. Известно, что при отмирании плодного яйца уменьшается выделение хорионического гонадотропина. Количественное определение гормона может указать на нарушение связи между матерью и плодом, отмирание хориона, гибель плодного яйца.

Р. С. Мирсагатова, М. Д. Шейнерман и Б. А. Вартапетов (1953) при подозрении на гибель плода производили систематические исследования количества выделяемого хорионического гонадотропина путем инъекции мочи беременной лягушкам-самцам. Вначале они установили у беременной женщины пороговую дозу ее мочи, вызвавшую положительную реакцию. Наименьшее количество мочи, которое в течение 2 часов давало у 2 из 3 лягушек выход сперматозоидов в клоаку, они считали лягушечьей единицей. Так, например, если 1 мл мочи давал положительную реакцию, а 0,5 мл — отрицательную, то, следовательно, 1 мл содержит 1 лягушечью единицу, а в 1 л мочи содержится 1000 лягушечьих единиц. Для установления пороговой дозы они вводили лягушкам, в зависимости от предположительного диагноза, то большие (5—4—3—2 мл), то меньшие (1—0,5—0,3—0,1—0,05—0,01 мл) количества мочи. На основании своих исследований авторы приходят к заключению, что падение количества хорионического гонадотропина в моче дает возможность заподозрить гибель плодного яйца значительно раньше, чем появляются соответствующие клинические признаки (прекращение роста матки, грязноватые кровянистые выделения и т. д.). Уменьшение содержания гонадотропина по сравнению с исходным состоянием в ранние сроки беременности служит грозным симптомом приближающегося прерывания ее.

Н. С. Эйбер и Е. Е. Самойлова (1953) рекомендуют эту реакцию с разведенной мочой для диагностики хорионэпителиомы.

---

## ХІХ. ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС. ХОРИОНЭПИТЕЛИОМА

При пузырьном заносе и хорионэпителиоме с мочой выделяется очень большое количество гонадотропного гормона.

Как известно, во время беременности в 1 л мочи содержится 5000—30 000 единиц гонадотропного гормона. При пузырьном заносе концентрация гонадотропного гормона больше в 5—10 раз, а при хорионэпителиоме — в 100 раз. Исследование мочи на содержание гонадотропного гормона после удаления пузырьно перерожденной плаценты обязательно, так как оно является контролем дальнейшего течения процесса, принимая во внимание возможность развития хорионэпителиомы. Злокачественное перерождение пузырьного заноса в хорионэпителиому наблюдается в 5,6% всех случаев пузырьного заноса. Поэтому контрольное исследование мочи на наличие гонадотропного гормона нужно производить вначале 2—3 раза в месяц, а при отрицательной реакции следует контролировать мочу каждые 2—3 месяца в течение года.

Б. Цондек предложил вычислять количество гонадотропного гормона следующим образом. Из утренней мочи готовят два раствора — А и Б. Раствор А представляет собой 1% водный раствор исследуемой мочи, т. е. к 1 мл мочи прибавляют 99 мл дистиллированной воды. Раствор Б представляет 2% раствор мочи, т. е. к 1 мл мочи прибавляют 49 мл воды. Оба эти раствора впрыскивают инфантильным мышам согласно следующей схеме:

### Раствор А

Мыши № 1	впрыскивают	4 раза по 0,05 мл и	2 раза по 0,1 мл =	250 000 м. е.
” № 2	”	4 ” 0,1 ”	и 2 раза по 0,05 мл =	200 000 м. е.
” № 3	”	6 раз по 0,1 ”	”	= 166 666 м. е.

### Раствор Б

Мыши № 4	впрыскивают	4 раза по 0,05 мл и	два раза по 0,01 мл =	125 000 м. е.
” № 5	”	4 ” 0,1 и	2 раза по 0,05 мл =	100 000 м. е.
” № 6	”	6 ” 0,1	=	83 000 м. е.
” № 7	”	3 ” 0,15 и	3 раза по 0,1 мл =	66 666 м. е.
” № 8	”	6 ” 0,15	=	55 550 м. е.
” № 9	”	6 ” 0,2	=	41 660 м. е.
” № 10	”	6 ” 0,3	=	27 770 м. е.

Если в моче определяется менее 40 000 м. е., то диагноз пузырьного заноса маловероятен, если же в моче содержится больше 50 000—60 000 м. е., то диагноз пузырьного заноса или хорионэпителиомы уже вероятен. Если же в моче определяется 200 000 мыш. единиц (мышь № 2), то диагноз пузырьного заноса или хорионэпителиомы может быть поставлен почти безошибочно.

А. Э. Мандельштам предлагает проводить реакцию по следующей схеме.

**Пробы на крольчихах с разбавлением мочи при подозрении на хорионэпителиому**

Положительная проба соответствует:

10 мл разбавленной в 10 раз (1 : 10) мочи = 1 мл цельной мочи	10-кратной концентрации гонадотропных гормонов в моче
10 мл разбавленной в 25 раз (1 : 25) мочи = 0,4 мл цельной мочи	25-кратной концентрации гонадотропных гормонов
10 мл разбавленной в 50 раз (1 : 50) мочи = 0,2 мл цельной мочи	50-кратной концентрации гонадотропных гормонов
10 мл разбавленной в 100 раз (1 : 100) мочи = 0,1 мл цельной мочи	100-кратной концентрации гонадотропных гормонов

Так как реакция Ашгейма и Цондека не всегда бывает положительной у всех мышей, взятых в опыт, а из 4 или 5 мышей может реагировать только одна, схема, предложенная Б. Цондеком, не может отличаться особой точностью, ибо каждая концентрация мочи проверяется только на одной мыши. На основании этих соображений более достоверный результат может быть получен, если ставить биологическую пробу сразу на 4 крольчихах по А. Э. Мандельштаму. Как при постановке диагноза внематочной беременности, так и в случаях подозрения на пузырный занос и хорионэпителиому необходимо тщательно учесть все клинические особенности течения заболевания, так как в некоторых случаях результат биологической пробы может оказаться отрицательным и при наличии пузырного заноса. Случаи отрицательной реакции при наличии пузырного заноса отмечают Ашгейм, Колер, Шульце-Ренгоф (1930) и др. С другой стороны, Зибке и Гейм (Siebke, Heim), а также Бикенбаз (Bickenbach) при нормальной беременности нашли 150 000—200 000 единиц гонадотропного гормона в 1 л мочи. А. Э. Мандельштам и Э. М. Каплун (1933) в одном случае заподозрили пузырный занос, так как величина матки не соответствовала сроку беременности. При исследовании мочи в ней было более 100 000 единиц гонадотропного гормона в 1 л. В дальнейшем оказалось, что у данной женщины была двойня; послед нормальный. Таким образом, следует еще раз напомнить, что диагноз пузырного заноса и хорионэпителиомы нужно ставить только на основании комплекса клинических и лабораторных данных.

С. Е. Файермарк впервые доказала, что при хорионэпителиоме гонадотропный гормон весьма часто приобретает новое свойство: он из термолabileго становится термостабильным. Если мочу кипятить в течение 15 минут и затем инъецировать ее инфантильным мышам, то при нормальной беременности реакция получается отрицательная, а в случае хорионэпителиомы она оказывается положительной. Эта простая реакция не только освобождает от трудоемких методик по постановке биологической пробы на многочисленных мышах, но нередко дает положительный результат, когда проба на разведение является еще отрицательной.

Нужно полагать, что для достоверности реакции проба на разведение (рассчитанная на определение концентрации гормона) требует известного времени для достаточного развития пузырного заноса и хорионэпителиомы, чтобы образовалась надлежащая интенсивная концентрация гонадотропного гормона.

При применении пробы, предложенной С. Е. Файермарк, достаточно небольших количеств гонадотропного гормона, но обладающего уже новым качеством — термостабильностью. Это новое качество определя-

ется в очень ранних стадиях развития патологического процесса. И, действительно, в 2 случаях мы могли наблюдать, что, в то время как проба на разведение была отрицательной, реакция С. Е. Файермарк была уже положительной. Диагноз хорионэпителиомы был вскоре подтвержден пробой на разведение, которая стала положительной через 6—7 дней после проведения реакции С. Е. Файермарк. Наличие хорионэпителиомы подтверждено гистологически. Однако необходимо отметить, что отрицательная реакция с кипячением не дает еще права исключить хорионэпителиому.

Хотя некоторые авторы полагают, что по количественному содержанию гонадотропного гормона можно дифференцировать пузырный занос от хорионэпителиомы (при первом количество гонадотропного гормона меньше, чем при хорионэпителиоме в 30—100 раз), следует помнить, что такое различие непостоянно и незакономерно. Трудности дифференциальной диагностики между пузырным заносом и хорионэпителиомой матки объясняются тем, что как при ранних токсокозах беременности, так и при пузырном заносе и хорионэпителиоме наблюдается увеличенный выход гонадотропного гормона. Ввиду этого предложены некоторые добавочные методы исследования, при которых положительные результаты специфичны для хорионэпителиомы матки. Один из таких тестов основан на том, что во время нормальной беременности в спинномозговой жидкости не удается найти гонадотропных гормонов, а при пузырном заносе и хорионэпителиоме матки последние могут быть обнаружены в большом количестве. Описываемый тест не нуждается в количественных определениях; положительная реакция Ашгейма и Цондека с неразведенной спинномозговой жидкостью уже сама по себе дает основание подозревать пузырный занос или хорионэпителиому матки.

Второй тест основан на снижении количества эстрогенных гормонов при пузырном заносе и хорионэпителиомах матки. Как известно, в моче женщины, начиная с 3 месяцев беременности, определяется повышенное количество эстрогенов, которое достигает максимума к 7—8 месяцам беременности (около 50 000 м. е. в 1 л мочи). А. Э. Мандельштам рекомендует для уточнения диагноза хорионэпителиомы матки определять не только гонадотропный, но и эстрогенный гормон.

Как мы указывали выше, после удаления пузырного заноса, как правило, необходимо производить контрольные исследования мочи на содержание гонадотропного гормона. В тех случаях, когда после удаления пузырного заноса течение благоприятное, титр гонадотропного гормона постепенно падает и через 2—3 недели реакция становится отрицательной. В 15—20% случаев после удаления пузырного заноса реакция Ашгейма и Цондека остается положительной в течение продолжительного времени, иногда до 3—4 месяцев, а затем постепенно снижается.

Нужно иметь в виду, что такое явление может наблюдаться при наличии лютеиновых кист яичников, которые весьма часто образуются при пузырном заносе; при удалении последнего они продолжают еще некоторое время функционировать. В этих кистах содержится значительное количество лютеинизирующего гонадотропного гормона, медленное выделение которого является причиной повышенной его концентрации в моче после удаления пузырного заноса без образования хорионэпителиомы. В таких случаях нередко приходится проводить дифференциальную диагностику между рецидивом хорионэпителиомы и лютеиновой кистой. В 3 случаях лютеиновых кист после пузырного заноса Р. М. Израильсон (1938) выявил 1000 м. е. гонадотропного гормона и до 50 000 м. е. эстрогенов; при этом хорионэпителиома не была обнаружена. Р. М. Изра-

ильсон полагает, что после пузырного заноса необходимо производить количественное определение не только гонадотропных, но и эстрогенных гормонов, так как увеличение экскреции эстрогенных гормонов указывает на отсутствие злокачественного перерождения хориальной ткани (хорионэпителиомы).

Необходимо производить контрольные исследования, чтобы учесть возможность падения титра гормона, а в особо подозрительных случаях — диагностическое выскабливание слизистой матки. Только на основании комплексных данных, как клинических, так и гистологических, а также результатов биологических проб может быть поставлен окончательный диагноз.

В тех случаях, когда титр гормона постепенно уменьшался и реакция Ашгейма и Цондека стала отрицательной, а затем содержание гонадотропного гормона начало повышаться, следует считать, что развивается хорионэпителиома в половой сфере или вне ее (в легких и других органах). После операции по поводу хорионэпителиомы также необходимо производить контрольные биологические пробы с целью раннего распознавания рецидива. При этом следует всегда помнить, что диагноз хорионэпителиомы после удаления пузырного заноса ставят на основании не столько высокой концентрации гонадотропного гормона в моче (этого гормона может быть даже и незначительное количество), сколько того чрезвычайно важного факта, что вначале отрицательная реакция Ашгейма и Цондека становится затем положительной. При этом нужно руководствоваться следующим: 1) если реакция положительна через 3—4 месяца после удаления пузырного заноса, диагноз хорионэпителиомы может быть поставлен только после исключения новой нормальной беременности; 2) если реакция Ашгейма и Цондека положительна после операции по поводу хорионэпителиомы, ставят диагноз рецидива заболевания; кроме того, рекомендуется произвести реакцию с кипяченой мочой по С. Е. Файермарк (см. выше).

## **ГОРМОНОТЕРАПИЯ ХОРИОНЭПИТЕЛИОМЫ**

Лечение хорионэпителиомы хирургическое. После операции с целью профилактики рецидивов применяют рентгенотерапию, а также гормональное лечение. В последние годы накопился большой опыт в применении препаратов мужских половых гормонов после операции по поводу хорионэпителиомы. Для лечения применяют тестостерон-пропионат в виде внутримышечных инъекций в значительных дозах. Этот препарат вводят внутримышечно 2 раза в день по 50 мг, т. е. по 0,1 г тестостерона в день. На курс лечения от 3 до 4 г.

---

## **XX. УГРОЖАЮЩИЙ АБОРТ. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ**

Причины угрожающего выкидыша и преждевременных родов чрезвычайно разнообразны. Пожалуй, этих причин значительно больше, чем в этиологии любой другой акушерской патологии и гинекологических заболеваний. Ниже мы даем перечень причин, которые вызывают самопроизвольный выкидыш или преждевременные роды.

**I. Причины местного характера, лежащие вне матки:** 1) ретрофлексия беременной матки; 2) спаечные процессы вокруг матки и придатков; 3) опухоли, локализованные в малом тазу — фибромы, кисты яичников.

**II. Причины, заключающиеся в патологии самой матки:** 1) эндометрит; 2) инфантилизм; 3) интерстициальные и субмукозные фибриомы.

**III. Причины, связанные с эндокринными нарушениями:** 1) недостаточность яичников в целом; 2) недостаточность желтого тела; 3) нарушение секреторной функции плаценты; 4) диабет; 5) тиреотоксикозы.

**IV. Заболевания яйца. V. Патология плаценты. VI. Острые инфекции:** 1) грипп; 2) тифы; 3) пневмония и др. **VII. Хронические инфекции:** 1) малярия; 2) сифилис; 3) туберкулез; 4) нефрит.

**VIII. Декомпенсированные пороки сердца.**

**IX. Медикаментозные интоксикации** (фосфор, свинец, ртуть, большие дозы слабительных средств и др.).

**X. Травмы:** 1) физическая; 2) нервно-психическая.

**XI. Нарушение питания:** 1) общее понижение калорийности пищи; 2) однообразная пища с явлениями гиповитаминозов и др.

Как видно из приведенного перечня, причин, вызывающих самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды, чрезвычайно много. Более того, в очень большом проценте случаев установить истинную причину угрожающего выкидыша или преждевременных родов бывает чрезвычайно трудно. Так, Меркель (Merkel, 1940) из 17 815 абортот только в 2574 случаях, т. е. 14,4%, мог установить причину, вызвавшую выкидыш. М. Ф. Леви считает, что в 70% преждевременных родов причину этой патологии выяснить не удается, а Р. Т. Сироткина (1939) указывает, что в 82% случаев не удается выяснить причину недонашивания.

В данной книге невозможно обсудить все методы лечения при угрожающих выкидышах и преждевременных родах различной этиологии, а также предупреждений с этими состояниями. В нашу задачу входит обсуждение лишь тех вопросов, которые связаны с профилактикой и лечением угрожающего выкидыша и преждевременных родов только эндокринной этиологии, т. е. в тех случаях, когда причиной патологии яв-

ляется нарушение внутрисекреторной деятельности, а указанные выше многочисленные этиологические факторы, как местные, так и экстрагени- тальные, исключаются.

## ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Роль желтого тела в нормальном течении беременности, без сомнения, значительна, недаром эту железу называют „протектором беременности”. Однако нужно признать, что роль эта слишком преувеличена. Функция желтого тела ограничена первыми 3—4 месяцами беременности, в дальнейшем она переходит к плаценте. Желтое тело необходимо для осуществления секреторной фазы в слизистые оболочки матки и, следовательно, для создания условий, необходимых для nidации и имплантации оплодотворенного яйца. В противном случае произойдет очень ранний аборт, так как оплодотворенная яйцеклетка не сможет имплантироваться.

Необходимо ли желтое тело после имплантации яйца для нормального течения беременности? Для того чтобы ответить на этот вопрос, нужно остановиться на тех свойствах гормона желтого тела, которые могут играть роль в обеспечении нормального течения беременности, и решить, насколько и в каких случаях это обеспечение действительно необходимо.

Гормон желтого тела — прогестерон — по отношению к беременной матке обладает двумя свойствами: 1) свойством релаксации (расслабления) матки; 2) свойством подавлять действие факторов, вызывающих сокращения маточной мускулатуры. Прогестерон размягчает, разрыхляет соединительную ткань. На основании ряда экспериментальных и клинических данных, полученных путем рентгенограмм, доказано, что во время второй фазы нормального менструального цикла, т. е. во время функционирования желтого тела, можно объективно установить расхождение лонных костей в области симфиза.

Во время беременности, когда в организме образуется большое количество прогестерона, размягчение соединительной ткани лонного сочленения происходит значительно интенсивнее. Разрыхление соединительной ткани происходит и в матке. Благодаря этому создается возможность гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон, т. е. условия для роста беременной матки. Наряду с релаксацией прогестерон снимает сокращающее действие на мускулатуру матки питуитрина и ацетилхолина. Таким образом, видно, что прогестерон, образуемый желтым телом, обладает двумя весьма ценными свойствами, помогающими процессам нормального течения беременности.

Итак, для имплантации оплодотворенного яйца подготовка слизистой матки, осуществляемая при помощи прогестерона, абсолютно необходима, но спрашивается, нужен ли прогестерон в дальнейшем, после имплантации яйца? Оказывается, что после имплантации яйца необходимость в прогестероне для нормального течения беременности является уже только относительной. Действительно, в последнее время доказано, что после оперативного удаления желтого тела и даже удаления обоих яичников в ранних стадиях беременности прерывания беременности не наступает. В случае Вальдштейна (1929) у женщины на 34-й день беременности были удалены двусторонние дермоидные кисты яичников; беременность закончилась нормальными родами. Пробстнер (Probstner, 1931) приводит случай удаления обоих яичников у женщины на 2-м месяце беременности, а Чарка (1930) — даже на 8-м дне беременности; у этих женщин беременность продолжалась нормально и закончилась нормальными родами.



Поэтому следует задать себе и другой вопрос: если прогестерон не абсолютно необходим, то все же при каких обстоятельствах он бывает нужен для нормального течения беременности? Организм беременной женщины нуждается в прогестероне: 1) когда в самой матке имеются препятствия к ее росту, 2) когда матка „сенсibilизирована” к различным раздражениям, 3) при функциональной недостаточности яичников, 4) при инфантилизме.

Ad. 1. В самой матке могут существовать причины, препятствующие ее релаксации. К этим причинам относятся фибромиомы со значительно развитой соединительнотканной прослойкой или с инкапсулированными узлами, мешающими во время беременности свободному росту мышечных волокон матки; хронические метриты с образованием реактивной соединительной ткани.

Ad. 2. При хронических воспалительных процессах женских половых органов создается повышенная чувствительность к различным факторам, возбуждающим сократительную способность матки. Эта повышенная чувствительность имеет место и при альгодисменорее. Вполне понятно, что прогестерон, содействующий, с одной стороны, релаксации матки (разрыхлению соединительнотканной прослойки) и тем самым обеспечивающий возможность роста мышечной системы ее, а с другой, — обладающий свойством подавлять действие факторов, вызывающих сокращения матки, необходим для обеспечения нормального течения беременности и его применение в этих случаях вполне показано.

Ad. 3 и 4. Некоторые исследователи полагают, что при инфантилизме часто наблюдается самопроизвольный выкидыш, так как желтое тело у таких женщин недостаточно развито и слабо функционирует. Такое представление не совсем правильно: нельзя забывать, что слабое желтое тело развивается на базе слаборазвитого фолликула и тем самым в основе патологии лежит не только недостаточное количество или отсутствие прогестерона, но и то, что в организме беременной ощущается недостаток эстрогенов, которые нужны для роста матки. Следовательно, в таких случаях необходим не только прогестерон, но и эстрогены.

Суждение об угрозе прерывания беременности на основании только количественного определения выделяемого прегнандиола далеко не всегда достаточно обосновано. Дело в том, что в одних случаях в начальных стадиях отмирания плода содержание прегнандиола в моче может не уменьшаться, а в других — при нормально продолжающейся беременности выделение прегнандиола может быть уменьшено. Тогда даже малых количества прогестерона бывает достаточно для обеспечения нормального роста матки.

В основе неправильного суждения о необходимости во всех случаях угрожающего выкидыша назначать прогестерон для поддержания нормального течения беременности лежит неверное представление о том, что причиной самопроизвольного аборта всегда является недостаточная функция желтого тела. Некоторые авторы полагают, что вначале уменьшается и исчезает из организма прогестерон (уменьшается и перестает выделяться прегнандиол), а вторично уже отмирает плод и затем происходит аборт. Такое положение, конечно, встречается довольно часто, но далеко не всегда. Бывает и так, что вначале по той или иной из многих перечисленных выше причин наступает отмирание плода, вследствие чего в ранних стадиях беременности начинается дегградация желтого тела, а после 4 месяцев беременности — отмирание плаценты. И в том, и в другом случае образование прогестерона и выделение прегнандиола вначале уменьшаются, а затем прекращаются. Вполне понятно, что назначение прогестерона только на основании уменьшения прегнандиола в моче не обосновано,

так как во многих случаях оно не приносит никакой пользы, а только дискредитирует применение этого гормона в тех случаях, когда он, действительно, может принести пользу.

При лечении угрожающего аборта необходимо время от времени производить анализ мочи на реакцию Ашгейма и Цондека с тем, чтобы после смерти плода не вводить напрасно прогестерон и, более того, не содействовать этой „терапией” образованию задержавшегося аборта (missed abortion) и тем самым затянуть на неопределенное время эвакуацию из матки мертвого плода, для извлечения которого в дальнейшем приходится прибегать к различным медикаментозным и даже хирургическим мероприятиям.

Применение прогестерона для лечения угрожающего аборта в тех случаях, о которых мы говорили выше, без сомнения, является эффективным и вполне оправданным. Е. Ф. Попова (1950) с успехом проводила лечение угрожающего и привычного аборта прогестероном, назначая его по 5 мг через день или ежедневно, всего от 25 до 260 мг на курс лечения. При усилении кровянистых выделений прогестерон назначают в количестве 10 мг в день. Применение прогестерона имеет еще и следующую положительную сторону: уменьшая возбудимость матки и „снимая” схватки, прогестерон дает возможность более углубленного изучения болевой и выяснения основной причины угрожающего аборта и тем самым назначения рациональной терапии.

Лечение угрожающего аборта не может претендовать на какой-то один универсальный метод: слишком много самых разнообразных причин вызывает эту патологию, поэтому лечение должно быть различным в зависимости от генеза заболевания. Конечно, надо лечить грипп, малярию, воспаление легких и другие острые инфекции. Проведение активных методов лечения воспалительных заболеваний женского полового аппарата во время беременности, да еще в условиях угрожающего аборта весьма затруднительно и малоэффективно в смысле сохранения беременности. Эти заболевания нужно лечить до того, как наступила беременность, с целью профилактики угрожающего аборта или угрожающих преждевременных родов в дальнейшем. Изложение методов лечения этих заболеваний не входит в наши задачи.

## ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Что касается гормонотерапии угрожающего аборта или преждевременных родов, то нужно определенно сказать, что принципиально для лечения данной патологии нужны оба гормона яичника: прогестерон для релаксации и предоставления возможности роста матки и эстрогены для стимуляции гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон матки, т. е. для ее роста.

В последние годы значительное распространение получил метод профилактики и лечения привычного и угрожающего аборта, а также преждевременных родов большими дозами диэтилстильбэстрола. Мы считаем нужным привести некоторые данные по этому весьма актуальному вопросу. Известно, что некоторые вещества после их окисления приобретают свойства эстрогенов, подобно эстрон-лактону по Вестерфельду, откуда и произошло название „оксидированные эстрогены”.

Г. Смес и О. Смес высказали предположение, согласно которому эти окисленные вещества являются у беременной женщины как бы катализаторами, активирующими хорионический гормон (секретируемые клетками Лангерганса) и его воздействие на синцитиальные элементы, про-

дуцирующие половые гормоны (фолликулярный гормон и прогестерон). В дальнейшем эти авторы изучали выделение гормонов у больных диабетом, чаще подверженных токсикозам, и констатировали, что наступлению токсемии предшествует ряд важных изменений. Сначала отмечается уменьшение количества половых стероидных гормонов — прогестерона и эстрогенов, главным образом исчезновение эстриола вследствие уменьшения прогестерона, под влиянием которого, по-видимому, происходит переход эстрона в эстриол. После этого резкого падения количества половых гормонов начинается усиленный выход гонадотропных гормонов.

Исходя из этих данных, Г. Смес и О. Смес предложили следующую гипотезу. Первоначальной причиной токсикозов беременности является недостаток в окислированных веществах. В связи с этим хорионический гормон не может быть использован синцитием; синцитиальные элементы перестают секретировать стероиды, вследствие чего не образуются прогестерон и эстрогены. Неиспользованный хорионический гормон выделяется в больших количествах. Указанные гормональные изменения в претоксемической фазе вследствие нарушения функции сосудистой системы приводят к снижению содержания гормонов в плаценте и освобождению токсических продуктов. Это видно из того, что инъекции экстрактов из такой плаценты вызывают патологические явления у животных. Токсические продукты, циркулируя в крови, вызывают клинические симптомы токсикозов беременности. Так как диэтилстильбэстрол действует на гипофиз крысы таким же образом, как эстрон-лактон, Г. Смес и О. Смес сделали заключение, что наступление эклампсии можно предупредить, вводя окислированные вещества, и с успехом применили соответствующее лечение у многочисленных больных. Дозы, назначаемые ими больным в конце беременности, равнялись 100—150 мг в день. В дальнейшем Г. Смес и О. Смес провели также лечение угрожающего аборта эндокринной этиологии.

## **МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ ПРИ САМОПРОИЗВОЛЬНОМ ВЫКИДЫШЕ И САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

Г. Смес и О. Смес показали, что если инъектировать кастрированной крольчихе альфа-эстрадиол, то в моче выделяется эстрадиол; если вводить эстрадиол некастрированной крольчихе, то он выделяется в виде эстрона, если же вводить кастрированной крольчихе эстрадиол вместе с прогестероном, то в моче обнаруживаются эстрон и эстриол. Таким образом Г. Смес и О. Смес сделали заключение, что альфа-эстрадиол не может перейти в эстрон и в эстриол, если в организме отсутствует прогестерон.

Метаболизм эстрогенов осуществляется благодаря окислению их в печени, окисление же не может произойти при отсутствии прогестерона. Окисленные эстрогены являются неактивными в смысле их эстрогенного действия, которое может проявиться только после гидролиза в присутствии цинка. Прогестерон предохраняет эстрогены от инактивации печенью; отсутствие прогестерона приводит к обратным результатам: минимум эстриола совпадает с наивысшей прогестероновой фазой менструального цикла. За 2 дня до наступления менструации эстриол исчезает и в то же время резко снижается количество прогестерона. В течение почти всей беременности альфа-эстрадиол держится на постоянном уровне, количество его повышается только к концу беременности. Количество эстриола возрастает в течение первых 3 месяцев беременности, затем держится на одном уровне до конца беременности и резко падает к началу родов. Важно отметить, что уровень эстриола и прегнандиола меняется во время

беременности параллельно; повышение количества эстриола всегда предшествует повышению количества прегнандиола. Быстрое повышение количества эстриола и прегнандиола после 3 месяцев беременности говорит о том, что в гормональный обмен вступила плацента.

Следовательно, недостаточное количество окисленных веществ вызывает уменьшение образования стероидных гормонов и, наоборот, увеличение количества хорионического гонадотропина. Такое увеличенное количество гонадотропинов отмечается нередко во время беременности, осложненной рвотой или другим токсикозом. Вследствие понижения количества стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона) получается отслойка децидуальной оболочки, т. е. происходит приблизительно то же, что наблюдается в эндометрии в пременструальной стадии; образуются токсины. С другой стороны, недостаточное образование стероидных гормонов снижает васкуляризацию плаценты, что приводит к новому снижению количества стероидных гормонов. Вследствие этого образуется как бы заколдованный круг, беременность не может продолжаться, наступает выкидыш.

Окисленные вещества восстанавливают нормальную продукцию плацентой стероидов. Действие диэтилстильбэстрола как регулятора нормальной продукции стероидов плацентой можно объяснить двояко: или диэтилстильбэстрол сам по себе действует как окисленные вещества или же он содействует образованию этих веществ. Так, введение диэтилстильбэстрола кастрированным женщинам значительно повышает экскрецию с мочой окисленных веществ. Введение диэтилстильбэстрола беременным женщинам повышает выделение с мочой прегнандиола. Наоборот, прогестерон, введенный беременной женщине, не повышает выделения с мочой прегнандиола. Хорионический гормон, введенный той же женщине, от которой он получен, не обладает активностью, так как он не утилизируется синцитием плаценты. Введение натурального (естественного) эстрогена в комбинации с прогестероном также не дает возможности добиться нормального уровня экскреции эстрогенов и прегнандиола во время беременности.

Интересно отметить, что ни хорионический гормон, ни стильбэстрол не оказывают соответствующего действия на гипофизэктомированную мышь. Таким образом, диэтилстильбэстрол при лечении угрожающего аборта и угрожающих преждевременных родов используется *не в силу его эстрогенных свойств, а из тех соображений, что этот препарат обладает свойством улучшать утилизацию хорионического гормона плацентой, вследствие чего в дальнейшем повышается продукция плацентой стероидных гормонов.*

Цитологическая картина вагинального мазка во время беременности. Для суждения о течении беременности и возможности ее прерывания можно использовать метод цитологической диагностики вагинальных мазков. Этот метод очень прост и доступен, а в повседневной практической деятельности он достаточен для проведения необходимой гормональной терапии. Известно, что во время беременности из эпителия влагалища слущиваются так называемые промежуточные (навикулярные) клетки вследствие того, что продуцирующийся прогестерон снижает активность эстрогенов. В течение нормальной беременности никогда не обнаруживаются клетки, свидетельствующие о преобладающем влиянии эстрогенов на слизистую оболочку влагалища. Ядра этих клеток всегда ацидофильны, имеют продолговатую форму и расположены на периферии клеток. При появлении симптомов угрожающего выкидыша вследствие изменения баланса гормонов изменяется и цитологическая картина влагалищного мазка. Появляются поверхностные клетки, ороговевающие

(ацидофильные с большим ядром) или уже ороговевшие (эозинофильные с пикнотическим ядром). Наоборот, возврат цитологической картины вагинального мазка к норме говорит о благоприятном воздействии проводимой терапии.

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Принимая во внимание, что при даче диэтилстильбэстрола больным с токсемиями беременности наблюдается увеличение экскреции прегнандиола, вполне логично применять диэтилстильбэстрол в тех случаях, когда снижается выделение прегнандиола, т. е. когда имеется дефицит в образовании прогестерона, и особенно при угрожающих абортах эндокринной этиологии. Это повышение выделения прегнандиола было установлено также Дэвисом и Фуго (Davis, Fugo, 1947 и 1948), Зоммервиллем, Клайтоном и Меррианом (Sommerville, Clayton, Marrian, 1948 и 1949), Абарбанелем (Abarbanel, 1948 и 1949) и др.

Лечение диэтилстильбэстролом направлено на корригирование гормонального обмена, в частности на улучшение секреции прогестерона. Лечение должно быть начато очень рано, а еще лучше проведено в профилактическом порядке в тех случаях, когда больная страдает привычным выкидышем. Оно должно быть начато рано еще и потому, что поздно начатое лечение совпадает с тем состоянием плаценты, когда она уже потеряла свою функциональную способность. Замещающая терапия здесь не приносит пользы. Так, ежедневное введение по 100 мг прогестерона не может предотвратить наступление выкидыша. Следовательно, принципиальное лечение должно быть направлено на улучшение функции плаценты в отношении ее гормональной деятельности. Необходимо отметить, что введение натуральных эстрогенов также нецелесообразно, так как для того, чтобы повысить образование прогестерона, необходимо вводить эстрогены в огромных дозах, т. е. количествах, значительно превышающих те, которые могут нейтрализовать имеющийся в это время в организме прогестерон.

Эта проблема разрешается путем введения веществ, обладающих теми же свойствами, что и окисленные вещества, которые в состоянии стимулировать активность плаценты. Благоприятный результат может быть достигнут только в тех случаях, когда элементы плаценты, продуцирующие эстрогены и прогестерон, станут настолько активными, что их функционирование приведет к нормальному соотношению этих гормонов. Таким веществом является диэтилстильбэстрол, который обладает свойством повышать образование окисленных веществ. Диэтилстильбэстрол, введенный кастрированным женщинам, повышает выделение с мочой окисленных веществ. Как было указано выше, диэтилстильбэстрол, введенный беременным женщинам, повышает выделение прегнандиола. Очень важно отметить, что прогестерон, введенный беременным женщинам, не повышает выделения прегнандиола с мочой. Даже хорионический гонадотропин, полученный от беременной женщины и ей же введенный, не оказывает надлежащего действия, так как он не используется синцитием плаценты. Наконец, введение натурального фолликулина вместе с прогестероном также не дает возможности получить нормальное количество эстрогенов и прегнандиола в моче.

Необходимо учесть, что ни хорионический гормон, ни стильбэстрол не оказывают никакого действия на гипофизэктомированных животных. Нужно также помнить, что диэтилстильбэстрол применяется не из-за его эстрогенных свойств. Вводимые дозы его не в состоянии поднять уровень

**Гормональная терапия угрожающего выкидыша и преждевременных родов ежедневным введением диэтилстильбэстрола по Г. Смес и О. Смес**

Неделя беременности	Количество диэтилстильбэстрола, мг	Неделя беременности	Количество диэтилстильбэстрола, мг
6-я и 7-я	5	17-я	35
8-я и 9-я	10	18-я	40
10-я и 11-я	15	19-я	45
12-я и 13-я	20	20-я	50
14-я и 15-я	25	30-я	100
16-я	30	35-я	150

эстрогенов до нижней границы физиологических норм во время беременности. *Стильбэстрол* вводится потому, что он обладает свойством улучшать утилизацию хорионического гонадотропина плацентой, а это необходимо для повышения образования ею стероидных гормонов.

В дальнейшем Г. Смес и О. Смес показали, что можно также достигнуть удовлетворительных результатов и при меньших дозах диэтилстильбэстрола (в 50% случаев беременность не прерывалась). При этом они обращают внимание на то обстоятельство, что более высокие дозы менее благоприятно отражаются на течении беременности, так как вызывают угнетение образования стероидов плаценты.

Г. Смес и О. Смес проводили лечение диэтилстильбэстролом 272 женщин, из которых у 213 были явления угрожающего аборта, а у 45 — привычный аборт, а добились продолжения нормальной беременности в 72—83% случаев. Карнак (Карнаку, 1950) полагает, что чем больше вводить диэтилстильбэстрола, тем больше шансов на донашивание беременности. По его мнению, доза стилбена, необходимая для лечения угрожающего выкидыша, равняется тому количеству препарата, которое приостанавливает схватки, снимает боли и прекращает кровянистые выделения. Большинству больных с привычным выкидышем нужно вводить по 25—50 мг эстрогена ежедневно.

Хотя лечение угрожающего выкидыша и преждевременных родов как диэтилстильбэстролом, так и прогестероном, по мнению различных авторов, в ряде случаев дает удовлетворительные результаты, все же за последние 2—3 года в литературе встречается критическое отношение, с одной стороны, к тем колоссальным дозам диэтилстильбэстрола, которые применяли Г. Смес и О. Смес (1948), Карнаки и др., а с другой — к обязагельному во всех случаях применению прогестерона. Такая однотипная терапия, проводимая без учета данных анализа экскреции гормонов у каждой больной, является неправильной. Бендер (Bender, 1947) первый указал на то, что в тех случаях, когда выделение прегнандиола нормально или несколько превышает норму, процент прерывания беременности в случаях применения прогестерона, значительно выше, чем в тех случаях, когда лечение ведется выжидательно, без применения гормона желтого тела. Сегу (Seguy, 1951, 1952) среди эндокринных нарушений в большинстве случаев находил недостаточность выделения прегнандиола, сопровождающуюся иногда уменьшенным выделением эстрогенов, а иногда — повышенной экскрецией эстрогенов. Он применяет стильбены только если имело место параллельное снижение выделения эстрогенов и прегнандиола. Когда количество выделяемых эстрогенов нормально или превышает норму, особенно если у женщины до беременности имелись явления гиперэстрогенизма, применение стильбенов противопоказано, а использование прогестерона эффективно.

Г. Пио, М. Робей и Х. Симоннэ (Piaux, Robey, Simonnet, 1953) никогда не вводили диэтилстильбэстрола, если количество выделяемых эстрогенов было нормальным или увеличенным. Дозы диэтилстильбэстрола, вводимые Сегю, не очень велики — 10—30 мг в день. Больным с пониженным выделением прегнандиола показано систематическое лечение диэтилстильбэстролом по 10—30 мг в день вместе с прогестероном. В случаях пониженного выделения прегнандиола введение прогестерона обычно понимается как лечение заместительного характера, которое должно восполнить недостающий гормон желтого тела, вырабатываемый собственными яичниками и плацентой. Но, по-видимому, действие этого гормона более сложно; можно думать о влиянии прогестерона на гормональную функцию самой плаценты в смысле активизации выработки ею самой прогестерона. Кроме того, работами Г. Смиа и О. Смиа доказано, что прогестерон содействует превращению более активных эстрогенов в менее активные их формы, т. е. переходу эстрадиола в эстрон, а эстрогена в эстриол.

Прогестерон можно применять как в масляном, так и в водном растворе. Подсадка таблеток прогестерона нежелательна, так как, с одной стороны, они трудно всасываются, с другой — не всегда удается учесть количество всасываемого гормона. Введение масляного раствора прогестерона рассчитано на быстрый эффект, так как в этом виде гормон быстро резорбируется. Этот метод показан в случаях угрозы преждевременных родов, когда эффект должен быть весьма быстрым. Введение же раствора кристаллов оказывается более выгодным, когда проводится профилактический курс беременным, у которых в анамнезе имелись привычные выкидыши. В таких случаях беременным женщинам, страдающим привычным выкидышем, вводят 50 мг кристаллов прогестерона и ежедневно определяют содержание прегнандиола. Обычно устанавливают, что выделение прегнандиола повышается в течение первых 5 дней, а с 5-го до 10-го дня оно понижается. Поэтому тем женщинам, у которых после введения диэтилстильбэстрола отмечается пониженное выделение прегнандиола, водный раствор кристаллов прогестерона вводят каждые 5 дней, чтобы поддержать в их организме прогестерон на достаточном уровне.

По данным многих авторов, массивные дозы диэтилстильбэстрола переносятся беременными хорошо, без каких-либо осложнений. Вообще можно отметить, что диэтилстильбэстрол, действительно, хорошо переносится беременными и не нарушает нормального течения беременности и у вполне здоровых женщин. Нужно сказать, что во время беременности организм женщины вообще более толерантен в отношении эстрогенов, чем вне беременности. Мы вводили (1946—1947) беременным белым мышам весом 30—40 г различные дозы эстрогенов и убедились в том, что инъекция 1000 МЕ фолликулина или 0,1 мг стильбэстрола не вызывает у них прерывания беременности, которая после инъекций продолжает нормально развиваться и заканчивается нормальными родами доношенным плодом.

Однако, по-видимому, дозы стильбенов, предлагаемые Карнаки, являются чрезвычайно высокими. В СССР, насколько нам известно, такие большие дозы никем не применяются, а в последнее время большинство авторов, в особенности во Франции, высказывается против больших дозировок, считая нормальной дозой 10—20 мг в сутки. У женщин, страдающих привычным выкидышем, нарушение гормонального баланса наиболее часто заключается в недостаточном выделении прегнандиола, что наблюдается в  $\frac{2}{3}$  всех случаев. Такое нарушение наблюдается и у женщин с угрожающим выкидышем эндокринной этиологии. Эти больные должны получать диэтилстильбэстрол в течение всей беременности, причем у них

все время нужно определять прегнандиол в моче. Более чем в половине случаев введение диэтилстильбэстрола приводит к нормализации выделения прегнандиола, предупреждению выкидыша и дальнейшему нормальному развитию беременности. В таких случаях применение диэтилстильбэстрола вполне показано.

Динамика выделения прегнандиола в ответ на введение диэтилстильбэстрола является более важным прогностическим показателем, чем абсолютные цифры выделения прегнандиола. Бывают случаи, что женщины, у которых при первом определении установлены нормальные цифры прегнандиола, в дальнейшем при отсутствии лечения абортiroвали. Если после введения диэтилстильбэстрола кривая выделения прегнандиола повышается, прогноз благоприятен; беременность развивается нормально, если плацента положительно реагирует на терапевтический агент. Однако нужно отметить, что это справедливо в отношении не всех больных. Если после введения диэтилстильбэстрола количество выделяемого прегнандиола остается на том же уровне или даже уменьшается, то прогноз становится неблагоприятным и приходится прибегать к введению прогестерона.

Каковы принципы построения терапии привычного и угрожающего аборта и угрожающих преждевременных родов? Мы подразделяем все мероприятия на экстренные, неспецифические, и систематические и, направленные на лечение основной болезни, являющейся причиной данной патологии. К срочным мероприятиям мы относим покой, бромиды, опиаты и прогестерон, который может быть полезным как „экстренное” средство, дающее во многих случаях возможность снять возбудимость матки и провести курс причинной терапии, к систематическим — все методы причинной терапии патологии, в том числе и гормональные методы лечения.

Не останавливаясь на методах лечения различных заболеваний, являющихся причиной самопроизвольного аборта, изложим лишь основные принципы гормональной терапии этой патологии. Женщинам, у которых имеют место привычные выкидыши на почве инфантилизма, недостаточности функции яичка, воспалительных заболеваний половых органов, мы рекомендуем предохраняться от беременности до проведения специального курса лечения, в зависимости от характера заболевания. Частые выкидыши ослабляют функцию яичников и матки и тем самым еще больше предрасполагают к преждевременному прерыванию беременности. Это нужно объяснить больной и указать на необходимость в первую очередь нормализовать функции половой сферы путем соответствующего лечения.

В случаях недостаточности функции яичника, полового инфантилизма, мы назначаем курс лечения эстрогенами и прогестероном в соответствии с индивидуальным менструальным циклом данной больной (не менее 3 циклов) в сочетании с влагалищно-крестцовой диатермией (через день) и воротником по Щербяку (через день) для регулирования функции гипофиза (по 15 процедур).

С самого начала беременности женщина, страдающая привычным выкидышем, должна состоять под наблюдением консультации, которую ей следует посещать не реже одного раза в 2 недели даже при отсутствии каких-либо угрожающих симптомов. Беременной рекомендуется вести систематическую запись дней, соответствующих дням ее менструации. Дело в том, что в эти дни слизистая оболочка беременной матки, несмотря на наличие желтого тела, нередко реагирует частичной десквамацией, а сосуды — кровотечением. В эти дни чаще всего и происходит отслойка плодного яйца. Поэтому в дни, соответствующие менструации, необходимо предписать постельный режим и, по возможности, оградить



беременную от воздействия как физических, так и нервно-психических раздражений.

Даже при отсутствии каких-либо угрожающих симптомов мы назначаем с профилактической целью прогестерон в следующие сроки беременности: в начале II акушерского месяца беременности, в начале IV и VII акушерских месяцев беременности. В эти сроки мы назначаем внутримышечные инъекции 2 раза в день по 5 мг прогестерона в течение 10 дней подряд. Если начинаются ноющие боли внизу живота и в крестце, появляются мажущие кровянистые выделения, мы предписываем постельный режим, бромиды, препараты валерьяны, а при наличии схваткообразных болей — пантопон под кожу (0,5 мл 2% раствора). Одновременно определяем экскрецию прегнандиола и эстрогенов. При пониженной экскреции прегнандиола мы назначаем инъекции прогестерона по 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней и по одному разу в день в течение последующих 5 дней. В случае экскреции нормального количества прегнандиола введение прогестерона противопоказано, так как прогестероновая терапия приводит к большему проценту выкидышей, чем выжидательная терапия.

Применяя прогестероновую терапию, необходимо не реже чем каждые 12—15 дней производить реакцию Ашгейма и Цондека или титрацию хорионического гонадотропина на лягушках-самцах (см. раздел „Гормональная диагностика беременности“), чтобы удостовериться в том, что беременность еще не прервана и терапия проводится не „впустую“, при погибшем уже плоде. Для большей достоверности реакции Ашгейма и Цондека мочу берут после двухдневного перерыва в инъекциях прогестерона.

При нормальной или повышенной экскреции эстрогенов, особенно когда в анамнезе больной до беременности имелись явления гиперэстрогенизма, применение эстрогенов противопоказано.

В случае экскреции низкого количества прегнандиола и эстрогенов, по данным ряда авторов, хороший результат может быть достигнут введением диэтилстильбэстрола. При этом не следует прибегать к столь большим дозам, которые предлагают Г. Смес и О. Смес и Карнаки, а благоразумнее придерживаться доз, предлагаемых Сегю, Пио, Робей, Симоннэ и др., т. е. давать по 10—15 мг диэтилстильбэстрола в сутки до прекращения угрожающих симптомов. Если при применении диэтилстильбэстрола отмечается уменьшение количества прегнандиола, необходимо ежедневно или через день вводить по 10—20 мг прогестерона внутримышечно.

Х. де Ваттевиль, О. Штамм, М. Гзелль (H. de Watteville, O. Stamm и M. Gsell, 1957) при лечении гормонами угрожающего выкидыша и угрожающих преждевременных родов получили лучшие результаты от применения больших доз эстрогенов (87% положительного результата), чем при лечении одним только прогестероном (положительный результат был получен только в 55% случаев). Вместе с тем авторы отмечают, что в случаях угрожающего выкидыша с явлениями инфекции (знобы, высокий лейкоцитоз, ускоренная РОЭ) они остерегаются введения только эстрогенов, так как при этом может наступить значительное кровотечение вследствие активации воспалительного процесса в эндометрии. В таких случаях авторы применяют смешанную гормонотерапию (эстрогены в комбинации с прогестероном). Только после того как проходят явления воспаления, они переходят на введение чистых эстрогенов. Что касается вопроса о применении кортизона, означенные авторы не высказали окончательного мнения, так как этот метод лечения должен быть еще проверен и обсужден.

В случаях пониженного выделения эстрогенов, особенно когда до беременности определялась инфантильная матка, применяют комбинацию диэтилстильбэстрола (10 000—20 000 МЕ) с прогестероном (10 МЕ) ежедневно в течение 12—14 дней. В таких случаях введение эстрогенов рассчитано на их свойстве стимулировать рост инфантильной беременной матки.

Гормональную терапию мы комбинируем с введением витаминов.

Необходимо отметить весьма интересные свойства никотиновой кислоты в смысле ее воздействия на небеременную и беременную матку. Никотиновая кислота обладает свойством сокращать небеременную и расслаблять беременную матку; этот витамин снимает как спонтанные, так и искусственно вызванные сокращения беременной матки. Кроме того, никотиновая кислота, рассматриваемая нами как своеобразный водородный акцептор, отнимая от эстрадиола 2Н, содействует переводу этого активного эстрогена в менее активный — эстрон, который под влиянием прогестерона переходит в эстриол. Поэтому мы назначаем прогестерон в комбинации с витаминами, которые мы прописываем следующим образом:

Rp. Ac. nicotinic	0,02
Riboflavini	0,01
Sacchari albi	0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 30	
DS. По 1 порошку 3—4 раза в день	

При всех условиях в любом варианте гормонального лечения угрожающего выкидыша или преждевременных родов мы всегда применяем бромиды для усиления тормозного процесса в коре головного мозга.

## XXI. СТИМУЛЯЦИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В последние годы в качестве средства борьбы с родовой слабостью все чаще применяют различные эстрогенные препараты: фолликулин, эстралиол, синэстрол, дизитилстильбэстрол и др. Применяют эти препараты как при первичной, так и при вторичной родовой слабости в разной дозировке от 5000—10 000 до 200 000—300 000 единиц.

Эффективность этих препаратов различна: одни авторы сообщают о прекрасных результатах, другие, наоборот, о весьма скромном стимулирующем родовые силы действии эстрогенов. Причины такого расхождения во мнениях кроются в том, что показания к применению эстрогенов для стимуляции родовой деятельности еще недостаточно разработаны, не уточнено время их применения, их дозировка.

Введение эстрогенов с целью стимуляции родов никогда не применяется изолированно, а всегда комбинируется с другими средствами (витаминами, хинином, медикаментами, воздействующими на вегетативную нервную систему и пр.), поэтому при гормональной стимуляции родовой деятельности бывает очень трудно дать объективную оценку данного метода. Для того чтобы разобраться в этом сложном вопросе, необходимо учесть весь комплекс той или иной методики, значение всех ингредиентов, входящих в данный комплекс, время применения его, ситуацию в родах и пр. В связи с этим мы не можем избежать обсуждения роли некоторых медикаментозных средств, усиливающих и удлиняющих действие эстрогенов или же создающих условия для их оптимального действия.

Хотя известно немало средств для борьбы с родовой слабостью, однако существующие методы стимуляции родовой деятельности схематичны, они применяются без достаточного учета индивидуальных особенностей роженицы и особенностей течения родового акта. Вполне резонно полагать, что разработка методов стимуляции родовой деятельности с учетом тех факторов и механизмов, которые являются причиной первичной и вторичной родовой слабости, приведет к лучшим результатам.

Прежде чем перейти к характеристике методов стимуляции родовой деятельности, мы позволим себе несколько остановиться на специфических особенностях первичной и вторичной слабости родов. Первичная родовая слабость свидетельствует о том, что мускулатура матки, ее нервные приборы еще недостаточно сенсibilизированы к восприятию нервных импульсов и гормональных воздействий главным образом окситоцических веществ: нет еще надлежащего тонуса матки, не установился ритм маточных сокращений. Фаза сенсibilизации и выработка ритма сокращений маточной мускулатуры происходит под влиянием центральной нервной системы с преобладанием симпатического фактора при угнетении парасимпатической нервной системы. Вторичная родовая слабость

свидетельствует о том, что, несмотря на достаточно выраженную сенсibiliзацию мускулатуры матки, ее нервного аппарата и начавшиеся ритмические сокращения матки, по прошествии некоторого времени активная деятельность мускулатуры матки снижается или прекращается. Эта фаза протекает также под влиянием центральной нервной системы, однако с преобладанием функции парасимпатической системы.

Таким образом, при первичной и вторичной родовой слабости страдают различные механизмы, которые осуществляют сенсibiliзацию миогенного аппарата матки, повышают ее тонус или же вызывают ее активную деятельность. Поэтому и методы борьбы с родовой слабостью — первичной или вторичной — в периоде раскрытия или изгнания должны быть различны. Необходимо каждый раз учитывать функциональное состояние матки, соотношение между раздражителем и воспринимающим органом, в противном случае мероприятия, направленные к регулированию и усилению родовой деятельности, могут повести к дезорганизации родового акта. Один и тот же раздражитель при различных обстоятельствах может дать различные результаты. Применяя одно и то же медикаментозное средство, можно получить прекрасный эффект при первичной родовой слабости в первом периоде родов и явно отрицательный при родовой слабости во втором периоде родов.

Необходимо отличать дезорганизацию функции нервной системы и вследствие этого угнетение родовой деятельности (явления парабиоза) от чисто мышечного утомления. Если в первом случае довольно сложно регулировать функцию нервной системы, то при мышечном утомлении наилучшим средством стимуляции родовой деятельности является отдых. Таким образом, для правильной борьбы с родовой слабостью применение стандартных универсальных схем мало целесообразно.

Арсенал средств для борьбы с родовой слабостью весьма обширен и совершенно достаточен для эффективного его применения. Для того чтобы рационально использовать современные средства, принципиально важно четко обосновать их применение с учетом как причин, вызывающих родовую слабость, так и механизмов действия лекарственных веществ. При этом необходимо учитывать особенности иннервации шейки и тела матки (преобладание парасимпатической иннервации шейки матки и симпатической иннервации тела матки). Вполне понятно, что в первом периоде родов нужно применять средства, блокирующие парасимпатическую и стимулирующие симпатическую нервную систему, а во втором периоде, наоборот, средства, активизирующие функцию парасимпатической системы.

Перейдем к рассмотрению и обоснованию тех методов стимуляции родов, которые мы применяем как в первом, так и во втором периоде родов.

Первичная родовая слабость; период раскрытия. В периоде раскрытия для борьбы с родовой слабостью и ускорения родов, согласно нашей концепции, необходимо блокировать парасимпатическую нервную систему и одновременно усилить функцию симпатического отдела нервной системы. Первое создает условия для ускорения процесса раскрытия шейки матки, второе усиливает тонус мышцы тела матки, а также сенсibiliзирует ее к восприятию импульсов со стороны окситоических веществ.

Более чем 20-летний опыт широкого применения обезболивающих средств базируется на применении не только анальгезирующих препаратов, но и средств, укорачивающих, т. е. ускоряющих, роды. Это ускорение наступает вследствие укорочения периода раскрытия шейки матки. Применение атропина в первом периоде родов дает прекрасный эффект в смысле ускорения процесса раскрытия шейки. Применение препаратов

атропина можно комбинировать с обезболивающими средствами, что является весьма целесообразным, так как у многих женщин боли и боязнь их часто вызывают угнетение родовой деятельности.

В настоящее время в СССР имеются такие препараты, как тифен, лидол и др., которые обладают не только обезболивающим, но и атропиноподобным действием. Применение этих препаратов с целью обезболивания и ускорения процесса раскрытия шейки матки вполне рационально.

**Симпатомиметические средства.** Для усиления симпатического тонуса и тем самым тонуса матки в нашем распоряжении имеется целый ряд средств. Из них необходимо остановиться на наиболее распространенных, достаточно испытанных и апробированных в акушерской практике.

1. **Фенамин:** 15—20 мг внутрь; прием можно повторить через 2 часа в той же дозе.

2. **40% раствор глюкозы:** 40—60 мл внутривенно, введение можно повторить через 2 часа в той же дозе. Глюкоза повышает функцию симпатической системы, что является положительной стороной терапии слабости родовой деятельности в первом периоде. Количественные определения сахара в крови при первичной и вторичной родовой слабости показали, что в первом случае отмечается пониженное количество сахара в крови и введение глюкозы при этом вполне обосновано. Наоборот, во втором периоде родов количество сахара в крови не только не уменьшается, но даже увеличивается. Поэтому введение сахара при вторичной родовой слабости во втором периоде родов мало обосновано.

3. **Аскорбиновая кислота.** Витамин С можно вводить в растворе (4—6 мл 5% раствора) вместе с глюкозой внутривенно, но можно назначить его и перорально по 0,3 г через каждый час (3—4 раза). Аскорбиновая кислота потенцирует действие эстрогенов, питуитрина, маммофизина. Мы рассматриваем ее как симпатикотропное средство, поэтому рекомендуем ее применение главным образом в первом периоде родов. Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) является своеобразным водородным акцептором, снижающим действие эстрогенов, поэтому целесообразно назначать его только во втором периоде родов.

4. **Маммофизин или питуитрин.** Дробные дозы по 0,3 г (1 единица) через каждые полчаса 4 раза.

5. **Эстрогены.** В последние годы в качестве средства борьбы с родовой слабостью все чаще применяются различные эстрогенные препараты.

Необходимо разрешить принципиальный вопрос: нужно ли вообще применять эстрогены с целью ускорения родового акта? Некоторые авторы (П. Г. Шушания и др.) полагают, что применение эстрогенов для стимуляции родовой деятельности нецелесообразно, так как перед родами происходит резкое падение титра эстрогенов. Следовательно, введение эстрогенов не только не полезно, но и может задержать развитие родовой деятельности. Это суждение неправильно по следующим соображениям. Достаточно хорошо известно, что не только перед родами, но и перед менструацией происходит падение титра эстрогенов. Однако для того, чтобы это падение произошло, в организме до падения титра должно быть достаточное количество эстрогенов, которые уже создали определенный тонус маточной мускулатуры и сенсибилизировали ее к восприятию импульсов со стороны окситоцических веществ.

Д. Каранастазис приводит следующие данные о титре эстрогенов в суточном количестве мочи при нормальных родах, перенесенной бере-

менности и родовой слабости. При нормальных родах количество эстрогенов варьирует между 10 000 и 16 700  $\gamma$  (в среднем 13 385  $\gamma$ ), при переносимой беременности — между 3225 и 5000  $\gamma$  (в среднем 4500  $\gamma$ ), при первичной родовой слабости — между 3000 и 9500  $\gamma$  (в среднем 7303  $\gamma$ ), при родовой слабости после отхождения вод — между 3500 и 9000  $\gamma$  (в среднем 6500  $\gamma$ ). По данным С. Г. Гурылевой и З. В. Романовой, содержание эстрогенов в моче при неразвивающейся беременности разных сроков значительно понижается (5100—10 400 МЕ), а в отдельных случаях эстрогены даже не определяются в моче.

Таким образом, при слабости родовой деятельности титр эстрогенов снижен почти в 2 раза по сравнению с титром при нормальных родах. Уже одно это обстоятельство подтверждает необходимость повышения титра эстрогенов путем искусственного их введения для создания соответствующего тонуса матки и улучшения родовой деятельности. Если стать на точку зрения авторов, отвергающих необходимость введения эстрогенов для улучшения родовой деятельности только на том основании, что титр их перед родами падает, то при лечении аменореи (если быть последовательным) также следует отказаться от введения эстрогенов потому, что перед наступлением менструации падает титр фолликулярного гормона. Такой взгляд в корне неправильный. Хорошо известно, что эстрогены повышают чувствительность матки к окситоическим веществам. Это достаточно четко подтверждено в эксперименте и очень хорошо известно каждому практическому врачу — акушеру-гинекологу.

Таким образом, не подлежит сомнению, что эстрогены нужны для подготовки к родовому акту. Они нужны для создания тонуса матки, ее сенсбилизации. Но для того, чтобы правильно и целесообразно применять эстрогены для возбуждения и стимуляции родовой деятельности, необходимо учесть следующее.

1. Оптимальное действие эстрогенов наступает не сразу, а через много часов (по данным различных авторов, от 15 до 40 часов) после их введения. Особенно это относится к масляным растворам эстрогенов, так как масло всасывается весьма медленно. Поэтому при инъекции эстрогенов нельзя рассчитывать на быстрый эффект от их применения.

2. Значительно эффективнее действие фолликулярного гормона при введении его, хотя и в небольших дозах, в течение 2—3 суток. Фолликулин действует значительно активнее при введении его дробными дозами в течение 2 суток, чем при введении однократной дозы, соответствующей суммарной его дозе, введенной в течение 2 суток. Мы могли убедиться в том, что однократное введение 60 000 единиц фолликулина значительно менее эффективно, чем введение его ежедневно по 30 000 единиц в течение 2 суток. Не однократное введение фолликулина, а создание ф о л л и к у л я р н о г о ф о н а в течение 2 суток создает благоприятные условия для воздействия на организм женщины другими лекарственными веществами, особенно окситоцином, питуитрином или маммофизином.

Мы позволим себе привести некоторые данные из наших совместно с И. И. Кагановичем экспериментальных работ. Если беременной белой мыши весом

Т а б л и ц а 16

Влияние однократного введения фолликулина

Доза, МЕ	Количество мышей в опыте	Из них преждевременно родивших
200	2	0
400	2	0
600	3	0
800	2	0
1 000	3	0
1 500	5	2

30—40 г ввести однократно фолликулин, он окажется менее эффективным (в смысле сенсбилизации матки), чем при двукратном введении той же дозы в течение 2 дней. Фолликулярный фон создает благоприятные условия для воздействия на матку питуитрином, маммофизином, аскорбиновой кислотой (табл. 16, 17, 18, 19, 20).

Таблица 17

Однократное введение ампульного питуитрина Р (1 мл = 3 МЕ)

Доза, мл	Количество мышей в опыте	Из них преждевременно родивших
0,2	4	0
0,3	4	0
0,5	6	1

Таблица 18

Действие однократного введения аскорбиновой кислоты

Доза, мг	Количество мышей в опыте	Из них преждевременно родивших
50	5	0
75	5	0

Таблица 19

Действие предварительного двухдневного введения фолликулина с последующей однократной инъекцией питуитрина Р (в разведении 1 : 10)

Доза фолликулина, МВ		Доза питуитрина Р в разведении 1 : 10, мл	Количество мышей в опыте	Из них преждевременно родивших
разовая	общая			
200	400	0,1	2	3
200	400	0,2	3	3
200	400	0,3	3	3

Таблица 20

Действие предварительного двухдневного введения фолликулина с последующей однократной инъекцией аскорбиновой кислоты

Доза фолликулина, МЕ		Доза аскорбиновой кислоты, мг	Количество мышей в опыте	Из них преждевременно родивших
разовая	общая			
200	400	50	5	5
200	400	75	4	4

Из высказанных соображений становится понятно, что рационально применять эстрогены в тех случаях, когда время терпит и имеется возможность создания так называемого фолликулярного фона.

Необходимо помнить, что создание эстрогенного фона не является стимуляцией родов в точном смысле этого слова. Создание фона — только предварительная подготовка к стимуляции родовой деятельности. Следовательно, создание фона целесообразно при переношенной беременности и первичной родовой слабости при целом плодном пузыре.

т. е. в тех случаях, когда имеется достаточный бюджет времени для создания соответствующих условий к наступлению и развитию родового акта. В этих случаях основная цель заключается в создании тонуса матки, обеспечении реактивности ее мускулатуры к окситоическим веществам, т. е. созданию и выработке сенсбилизации миогенного аппарата матки.

По данным С. Г. Гурылевой и З. В. Романовой, применение эстрогенных препаратов у 231 беременной и роженицы с целью возбуждения и ускорения родовой деятельности дало благоприятные результаты. Такие же хорошие результаты были получены этими авторами при переносной беременности, несостоявшихся родах и абортах, преждевременном отхождении вод (при отсутствии родовой деятельности) и первичной слабости родовой деятельности (при целом плодном пузыре).

При переносной беременности фолликулярный фон создается в течение 3 дней (ежедневно по 60 000 — 80 000 МЕ эстрогенов). На 4-й день начинают стимуляцию родов теми же методами, которые применяются при первичной родовой слабости. Важно отметить, что в некоторых случаях переносной беременности достаточно создать только фолликулярный фон без стимуляции для того, чтобы развилась родовая деятельность. При первичной родовой слабости и целом плодном пузыре фолликулярный фон создают путем инъекции 60 000 — 80 000 МЕ эстрогенов; через 12 часов после инъекции начинают стимуляцию небольшими дозами маммофизина.

Ускорить создание фолликулярного фона можно, пользуясь методом Беккермана. Этот автор предложил применять смесь фолликулина с эфиром (*pro narcosi*). Его предложение нам кажется целесообразным по следующим соображениям: во-первых, смешивание эфира с масляным раствором эстрогенов способствует эмульгированию масла и тем самым более быстрому всасыванию препарата; во-вторых, при смешивании фолликулярного гормона с эфиром, по-видимому, может произойти так называемое ацилирование, т. е. превращение эстрогенов в сложные эфиры, усиливающие их действие. Ускорить действие эстрогенов можно также путем введения эстрогенов непосредственно в шейку матки (Л. В. Тимошенко).

Ввиду того что в настоящее время имеется большое количество различных эстрогенных препаратов, напрашивается вопрос: какие препараты лучше всего применять для стимуляции родов? Мы всегда предпочитаем применение фолликулина, эстрадиола, фолликулин-бензоата аналогам этих гормонов, т. е. синэстрола и диэтилстильбэстрола. Правда, эти аналоги имеют то преимущество, что они не теряют своей активности при приеме внутрь. Однако недостатком их являются вызываемые ими (особенно при применении больших доз) побочные явления: тошнота, рвота, боли в области печени. В тех случаях, когда необходимо вводить эстрогены несколько раз в день, мы чередуем инъекции фолликулярных гормонов с приемом синэстрола внутрь. Диэтилстильбэстрол для активации родовой деятельности или возбуждения родов мы не применяем, так как этот препарат токсичен и, что еще очень важно, по своим биологическим свойствам близок к эстрон-лактону по Вестерфельду („окисидированным эстрогенам”). Некоторые авторы, например Карнаки и др., рекомендуют применять оксидированные эстрогены для сохранения беременности при угрожающем выкидыше и преждевременных родах.

При переносной беременности можно назначать 2 раза в день инъекции по 10 000 МЕ фолликулина (лучше эстрадиола) и 3 раза в день по одной таблетке (1 мг = 10 000 МЕ) синэстрола внутрь. При этом методе в сутки вводится 50 000 МЕ эстрогена, а в течение 3 дней — 150 000 МЕ. Для получения желаемого эффекта это количество эстрогена является минимальным; многие авторы вводят 250—300 тысяч МЕ эстрогена. Для



потенцирования действия эстрогенов назначаются 4 раза в день по 0,25 г аскорбиновой кислоты и по 0,05 г хинина.

При первичной родовой слабости в периоде раскрытия при целом плодном пузыре следует создать условия для повышения тонуса мускулатуры матки, обеспечить сенсбилизацию ее миогенного аппарата к воздействию сокращающих веществ. Фон сенсбилизации создается из следующего: 1) введения эстрогенов в количестве не менее 60 000—80 000 МЕ; 2) введения аскорбиновой кислоты внутримышечно по 4 мл 5% раствора 2 раза с промежутками между инъекциями в 2 часа или приема этого витамина внутрь по 0,25 г 4 раза с промежутками в час; 3) назначения малых доз хинина перорально по 0,05 г 4 раза с промежутками в час. Хинин следует рассматривать как средство, создающее тонус матки, поэтому хинин должен войти в качестве ингредиента в мероприятия, направленные на создание фона.

В некоторых случаях можно создавать фолликулярный фон в сравнительно короткий срок. Для этого внутримышечно инъецируют 10 000 МЕ фолликулина и одновременно дают большой внутрь 2 таблетки синэстрола; через 3 часа повторяют инъекцию 10 000 МЕ фолликулина плюс 2 таблетки синэстрола внутрь, а через 3 часа после этого, т. е. через 6 часов после первой инъекции, назначают маммофизин или питуитрин по 0,3 г в комбинации с аскорбиновой кислотой (по 1 мл 5% раствора) через каждые 30 минут; всего 4—5 инъекций.

В 1949 г. мы совместно с Е. Г. Каржавиной проводили стимуляцию родовой деятельности путем введения сравнительно небольших доз фолликулина (5000—10 000 МЕ) в комбинации с аскорбиновой кислотой (4 мл 5% раствора) и дробными дозами по 0,25 мл (при неполном открытии) или по 1 мл (при полном открытии шейки матки) маммофизина или питуитрина. При отсутствии эффекта через 2—3 часа повторяли введение этого же комплекса медикаментов. В то время мы применяли одну и ту же методику стимуляции как при первичной, так и при вторичной родовой слабости. При этом мы могли отметить следующее: хороший эффект (самопроизвольное родоразрешение через 2—5 часов после начала применения этого метода) был получен при первичной родовой слабости в 78% случаев, а при вторичной — только в 64,7%. Теперь понятно, что применявшаяся нами комбинация фолликулина и аскорбиновой кислоты давала хорошие результаты именно в случаях первичной родовой слабости. Значительно более слабый, но все же положительный эффект при вторичной родовой слабости может быть приписан примененному нами маммофизину или питуитрину. Э. В. Кербабаева (1956), пользуясь нашими предложениями последних лет (1954—1955), получила положительный результат в 85% случаев слабости родовой деятельности.

Кроме сказанного, показанием к применению эстрогенов является подготовка к родам в тех случаях, когда можно заранее предвидеть слабость родовой деятельности: а) у старых первородящих, б) при незначительных степенях сужения таза, когда можно ожидать спонтанного родоразрешения; в) при поздних вторых родах, когда между первыми и ожидаемыми вторыми родами прошло более 10 лет; г) у полных (ожиревших) женщин с ослабленной мышечной системой; д) при наличии мертвого плода; е) при несостоявшемся выкидыше. Во всех этих случаях можно рекомендовать провести за 8 дней до предполагаемого срока родов профилактический курс инъекций эстрогенов: ежедневно вводят 60 000 МЕ (2 раза в день по 10 000 единиц фолликулина внутримышечно и 2 раза по 2 таблетки синэстрола внутрь) в течение 5 дней подряд; одновременно назначают внутрь 4 раза в день по 0,25 г аскорбиновой кислоты и по 0,05 г хинина.

Борьба с вторичной родовой слабостью. В этих случаях применяют следующие ваготропные вещества:

1) Пахикарпин: 3 мл 3% раствора внутримышечно; можно повторить через 3 часа.

2) Карбохолин: 1 мг; повторить через  $\frac{1}{2}$ —1 час, 2—3 раза.

3) Эзерин: 1 мл внутримышечно (в разведении 1 : 1000).

4. Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) мы рассматриваем как ваготропное вещество, поэтому применяем его только во втором периоде родов. Этот витамин вводят в количестве 50—100 мг (1—2 мл 5% раствора). Витамин В<sub>1</sub> содействует образованию пировиноградной кислоты и ацетилхолина.

5. Метиленовая синь. Вводится внутримышечно в количестве 5 мл (2% раствора). Как известно, метиленовая синь является мощным водородным акцептором. Его положительные свойства в смысле усиления родовой деятельности мы объясняем двумя обстоятельствами: во-первых, метиленовая синь инактивирует адреналин, переводя его в дегидроадреналин, снимая тем самым симпатомиметический эффект от адреналина и усиливая парасимпатическое действие окситолических веществ; во-вторых, метиленовая синь разрушает холинэстеразу и тем самым повышает действие ацетилхолина. Применение метиленовой сини с целью усиления родовой деятельности было предложено Бадеско во Франции в 1947 г.

Следует указать, что на конференции Института акушерства и гинекологии Академии медицинских наук СССР 26 сентября 1945 г. мы имели возможность сообщить об усилении действия сокращающих матку веществ, в частности эрготина, прибавлением к этому препарату метиленовой сини. В нашей работе „Клинико-экспериментальные данные о роли витаминов, гормонов и химизма нервной деятельности в метаболизме эстринов”<sup>1</sup> комбинацию метиленовой сини с препаратами маточных рожков мы назвали ваготропином. Работая долгое время с метиленовой синью, мы могли отметить двоякое его свойство. Если атропин целесообразно применять в первом периоде родов и совершенно нецелесообразно вводить во втором периоде, то введение метиленовой сини показано только во втором периоде родов по следующим соображениям. Во втором периоде родов метиленовая синь, снижая действие симпатической нервной системы, повышает функцию вагуса и усиливает действие ваготропных веществ, крайне необходимых для нормального течения этого периода родов. В периоде раскрытия шейки матки усиление функции парасимпатической нервной системы нецелесообразно. В это время метиленовая синь может быть использована с противоположной целью, т. е. в качестве метода борьбы с угрожающим выкидышем. Снижая симпатический тонус, метиленовая синь в то же время снимает повышенный тонус маточной мускулатуры при угрожающем выкидыше. Таким образом, применение метиленовой сини целесообразно только во втором периоде родов.

6. Апоморфин. С целью стимуляции парасимпатических факторов применяется, как было указано выше, ряд препаратов — пахикарпин, карбохолин, прозерин и др. Однако для ускорения родовой деятельности можно стимулировать не периферическую парасимпатическую систему, а центральный отрезок вагуса, для чего мы применяем апоморфин во втором периоде родовой деятельности. Апоморфин дают в количестве 0,005—0,01 г в виде порошка или лучше в растворе (0,05—0,1 г на 200 мл воды) по столовой ложке через час 2—3 раза.

Ввиду того что питуитрин широко применяется для активизации родовой деятельности, мы несколько подробнее остановимся на вопросах,

<sup>1</sup> Акушерство и гинекология, 1946, № 6.

связанных с применением этого препарата. В настоящее время трудно сказать, является ли питуитрин симпатико- или ваготропным веществом. Некоторые исследователи рассматривают питуитрин как „слабый адреналин”, по-видимому, на том основании, что он обладает свойством повышать артериальное давление, иными словами, они приписывают питуитрину симпатикомиметические свойства. Однако на основании наших данных адреналин не только не вызывает сокращения матки, но даже угнетает ее сократительную способность. Как хорошо известно, сокращения матки, кишечника и мочевого пузыря можно вызвать ваготропными веществами, особенно ацетилхолином.

В том, что гормон задней доли обладает свойством вызывать сокращения матки, сомнений ни у кого нет. Для разъяснения механизма его действия, к сожалению, в настоящее время у нас еще нет достаточно точных данных. Возможно, что питуитрин, как полагают некоторые авторы, является вагусным веществом, близким по своему действию к ацетилхолину; возможно также, что питуитрин, угнетая или разрушая холинэстеразу, мобилизует ацетилхолин, усиливает его окситоцические свойства. И. Я. Беккерман (1948) полагает, что питуитрин и ацетилхолин взаимно потенцируют друг друга, причем питуитрин, присутствующий в самых малых концентрациях, создает благоприятный фон для окситоцического действия ацетилхолина.

Таким образом, можно было бы полагать, что питуитрин обладает как симпатикотропным, так и ваготропным свойствами. Это, конечно, маловероятно; правильнее считать, что питуитрин обладает свойством сенсibilизировать и сокращать гладкую мускулатуру, действуя не только через нервную систему, но и непосредственно на маточную мышцу.

Из приведенных данных становится понятно, почему питуитрин можно применять как при первичной, так и при вторичной родовой слабости, рассматривая этот препарат как один из компонентов различных комбинированных методов, применяемых для борьбы с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности. Действие питуитрина зависит от его дозировки. Нужно помнить, что питуитрин, как и другие гормональные препараты, измеряется не ампулами и миллилитрами, а единицами. В выпускаемых советской промышленностью ампулах в 1 мл питуитрина содержится 3 единицы. Это обстоятельство весьма важно учитывать при применении этого препарата.

Способом применения дробных доз питуитрина мы называем внутримышечные инъекции через каждые 30 минут по 1 МЕ гормона, что приблизительно соответствует 0,3 г нашего стандартного препарата. Полной однократной дозой питуитрина мы называем инъекцию 1 мл, что соответствует 3 единицам нашего препарата.

При инъекциях питуитрина с промежутками в  $\frac{1}{2}$ —1 час кумулятивного действия гормона не отмечается. Дробные дозы питуитрина применяются в случаях первичной родовой слабости, чаще всего в первом периоде родов, когда шейка еще не полностью раскрыта. Полную дозу, т. е. 1 мл, равную 3 единицам, мы применяем в тех случаях, когда шейечный канал полностью раскрыт, а головка плода уже опустилась на тазовое дно.

Некоторые авторы отмечают, что применение питуитрина во втором периоде родов эффективнее, чем в первом, однако в настоящее время большинство акушеров использует питуитрин как в первом, так и во втором периоде родов. Кроме того, питуитрин с успехом применяется:

- 1) при родах двойней, если после рождения первого ребенка появляется слабость родовой деятельности;
- 2) в последовом периоде для ускорения выделения плаценты (однако не как правило, не во всех без исключения случаях);

3) при гипотоническом кровотечении после выделения плаценты (внутривенно 1 мл, т. е. 3 единицы, и внутримышечно 1 мл эрготина). Нужно помнить, что после остановки кровотечения путем инъекции питуитрина в дальнейшем, в послеродовом периоде иногда наблюдаются довольно интенсивные маточные кровотечения вследствие того, что тонус мускулатуры матки вновь ослабевает. Поэтому мы в таких случаях с профилактической целью назначаем в первые 3 дня после родов внутримышечные инъекции питуитрина по 0,5 мл 2 раза в день.

В последние годы некоторые авторы, особенно во Франции, применяют питуитрин в виде капельных внутривенных вливаний вместе с физиологическим раствором или раствором глюкозы. Вводят 250—500 мл 5% раствора глюкозы с 10—20 единицами питуитрина; раствор вливают со скоростью 14—16 капель в минуту. Этот метод применяют с различными целями: для стимуляции родов, для борьбы с последовыми кровотечениями и для эвакуации плода при септическом аборте. Многие авторы высказываются против этого метода стимуляции родовой деятельности, так как при его применении нередко наблюдается резкое повышение артериального давления, рвота и шок, эффект же далеко не всегда бывает положительным. Наступают резко выраженные схватки, сокращения тела матки при отсутствии достаточного раскрытия шейки. В литературе описаны случаи разрыва матки при внутривенном введении питуитрина с целью стимуляции родовой деятельности.

Что касается применения этого метода для борьбы с гипотоническими и атоническими последовыми кровотечениями, то капельное вливание может служить только вспомогательным мероприятием в комбинации с массажем, тампонадой матки, так как в таких случаях возлагать большие надежды на капельный метод не приходится. Возможно, что этот метод оправдывает себя при лечении септического аборта, но в настоящее время у нас еще нет достаточного материала для суждения об этом.

Нужно сказать, что в отечественном стандартном препарате питуитрина содержится не более 3 единиц в 1 мл. Хотя введение 1 мл, т. е. 3 единиц в физиологическом растворе или растворе глюкозы, не представляет такой опасности, как введение 10—20 единиц питуитрина, этот метод все же пока еще не может быть рекомендован для широкого применения.

Хорошие результаты получены от комбинации питуитрина с другими препаратами. С успехом применяется тимофизин [комбинация питуитрина с экстрактом из тимуса; Б. Оттов (Ottow)] на том основании, что экстракт из тимуса снимает утомление маточной мускулатуры (при вторичной родовой слабости). Шульце (Schultze, 1935) при неэффективности питуитрина получил в 60% таких случаев положительный результат от применения тимофизина.

В большинстве случаев мы вместо питуитрина применяем предложенный нами в 1935 г. препарат м а м м о ф и з и н. В каждой ампуле маммофизина, равной 1 мл, содержится 3 МЕ питуитрина и 0,5 г маммина. Маммофизин действует значительно мягче, физиологичнее питуитрина. Сокращения матки, вызываемые маммофизином, ритмичные; резкие сокращения матки тетанического характера, которые наблюдаются иногда при введении питуитрина, при применении маммофизина отсутствуют. Наконец, применяя маммофизин, можно рассчитывать на образование так называемого маммарно-маточного рефлекса.

По данным ряда авторов (М. С. Малиновский, 1936; В. И. Здравомыслов, В. В. Николаев, 1937; Е. И. Беляев, 1936; М. Д. Магидей, 1949; С. М. Клейн, 1952, и др.), маммофизин с успехом применяется как при первичной, так и при вторичной родовой слабости. При первичной родовой слабости его действие на сокращение маточной мускулатуры усиливается аскорбино-

вой кислотой. В эксперименте на изолированной матке комбинация маммофизина с аскорбиновой кислотой сильнее действует на моторику матки, чем маммофизин и аскорбиновая кислота в отдельности. Питуитрин и маммофизин применяются для стимуляции родов небольшими дозами (по 0,3 мл через каждые 30 минут, всего 4—6 раз) при неполном раскрытии шейки и 1 мл при полном раскрытии, когда головка плода уже находится на тазовом дне. Помимо этих показаний, питуитрин или маммофизин применяются еще и в других случаях (см. стр. 55, 56).

Противопоказаниями к усилению родовой деятельности питуитрином, маммофизинем и препаратами, содержащими питуитрин, являются значительное сужение таза, неправильные положения плода, атипические вставления предлежащей части плода, гидроцефалия, асфиксия плода, гипертония, заболевания почек, эклампсизм, эклампсия.

При введении питуитрина, маммофизина и других веществ, сокращающих матку, одновременно происходит сокращение кровеносных сосудов, питающих мышцу матки, вследствие чего нередко наступает снижение питания и утомление мышцы. Применяя сокращающие матку вещества, необходимо комбинировать их со спазмолитическими медикаментозными средствами, обладающими сосудорасширяющими свойствами. Такое комбинированное воздействие на матку дает значительно лучшие результаты. Питуитрин и маммофизин желательно комбинировать с такими спазмолитическими и сосудорасширяющими средствами, как эуфиллин, дибазол и др.

В последнее время из задней доли гипофиза получен препарат под названием питуитрин М (окситоцин<sup>1</sup>), который обладает свойством вызывать сокращения матки, но не повышает артериальное давление и не обладает антидиуретическими свойствами. Такой препарат может быть применен при гипертонии, заболеваниях почек и эклампсизме.

Применяя препараты, усиливающие родовую деятельность, особенно питуитрин, необходимо не только опасаться передозировки, но и учитывать возможность наступления чрезмерно сильной родовой деятельности после применения сравнительно небольших доз. Поэтому в арсенале медикаментов всегда необходимо иметь средства, как усиливающие родовую деятельность, так и снижающие интенсивность схваток и потуг. К последним относится морфин, пантопон, наконец, эфир (легкий эфирный наркоз).

В случае угрожающей асфиксии плода вводят внутримышечно коразол (1 мл 10% раствора). Нужно сказать, что применение питуитрина вместе с коразолом весьма целесообразно, особенно в периоде изгнания, когда дается полная доза (3 единицы) питуитрина. Эта комбинация полезна для сердечной деятельности внутриутробного плода и, кроме того, коразол сам по себе, по-видимому, усиливает родовую деятельность. Если введение питуитрина нередко избавляет роженицу и врача от наложения щипцов, то не следует забывать и того, что применение его может иногда (в интересах плода) потребовать срочного наложения выходных щипцов (этого забывать нельзя и надо быть к этому готовым).

При вторичной родовой слабости, когда отмечается утомление роженицы, снижение реактивности организма, наилучшим средством для усиления и нормализации родовой деятельности является сон. В таких случаях рекомендуется ввести 1 мл лидола или промедола внутримышечно, создать условия для физического и психического покоя. После того как роженица проснется, вводят 1 мл стрихнина (1 : 1000) и начинают стимуляцию родовой деятельности путем введения маммофизина небольшими дозами, как было указано выше.

---

<sup>1</sup> Окситоцин изготавливается также синтетически.

## XXII. БЕСПЛОДИЕ ЖЕНЩИНЫ

В литературе часто встречаются как бы два однозначных термина: стерильность и бесплодие женщины. В повседневной практической работе врача эти два термина употребляются как равнозначные. Хотя в конечном итоге и при стерильности, и при бесплодии брак бывает бездетным, однако по существу этими двумя терминами обозначаются разные явления. Женщина может быть бесплодной не только из-за отсутствия у нее способности к зачатию, но и вследствие того, что она страдает привычным выкидышем.

Следовательно, бесплодие скорее обозначает *бездетность* в тех случаях, когда не применяют никаких предохранительных мер против беременности и когда последняя наступает, но заканчивается выкидышем или преждевременными родами. Если же она неспособна к зачатию, это состояние правильнее называть стерильностью, а не бесплодием. В отечественной литературе термин „бесплодие“ принято применять как при бесплодии, так и при стерильности, однако мы будем употреблять здесь этот термин только в смысле *стерильности*, так как вопросу о выкидыше и преждевременных родах посвящен отдельный раздел.

Различают первичное и вторичное бесплодие. *Первичным* бесплодием называется такое состояние женщины, когда она, несмотря на регулярную половую жизнь без применения контрацептивов, никогда не беременела. *Вторичным* бесплодием называется такое состояние женщины, когда она в прошлом была беременна и даже рожала, но в дальнейшем, несмотря на регулярную половую жизнь без применения контрацептивов, не в состоянии забеременеть.

Различают также абсолютное и относительное бесплодие. Абсолютным бесплодием называется такое состояние женщины, в силу которого беременность абсолютно невозможна (отсутствие матки или крайняя степень ее гипоплазии, отсутствие яичников или врожденная, резко выраженная первичная недостаточность яичников и др.). Относительным бесплодием обозначают такое состояние, когда по некоторым причинам наступление беременности в данное время невозможно, но после устранения или корригирования этих обстоятельств беременность наступает. В настоящем разделе мы рассмотрим эндокринные факторы относительного бесплодия и попытаемся наметить методы лечения этого патологического состояния.

Полагают, что в среднем 10% всех браков бесплодны. Но считать виновником бесплодия брака только женщину неправильно, так как приблизительно в 30% всех бесплодных браков виновником является не жена, а муж. Следовательно, нельзя говорить с абсолютной уверенностью о бесплодии женщины, не проведя обследования ее мужа. По нашим данным, в 10% всех бесплодных браков причины бесплодия обнаруживаются од-

новременно как у жены, так и у мужа. Правильнее до получения окончательных результатов обследования говорить не о бесплодии жены, а о бесплодном браке. Бесплодным браком называется такой бездетный брак, когда муж и жена живут, не применяя контрацептивов, в течение 5 лет подряд; некоторые считают брак бесплодным при отсутствии беременности в течение 2—3 лет. Нужно иметь в виду, что в 10% всех браков беременность наступает после 2 лет брачной жизни. Поэтому, когда к врачу обращается молодая пара с жалобой, что у жены по прошествии года брачной жизни не наступила беременность, а при исследовании у жены не обнаруживается явной патологии в половой сфере и у мужа эякулят не представляет явных отклонений от нормы, то супругов нужно успокоить и разъяснить им, что никаких специальных методов лечения в таких случаях пока не требуется и что беременность может наступить через 1—2 года и позже.

## ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДИЯ

Причины женского бесплодия весьма разнообразны и многочисленны. В данном разделе мы только перечислим возможные причины женского бесплодия, а подробнее остановимся на тех из них, которые связаны с нарушением функции эндокринных желез и должны подвергнуться лечению гормональными препаратами.

К общим факторам, являющимся причиной бесплодия, необходимо отнести в первую очередь общий и в том числе генитальный инфантилизм женщины, затем тяжелые формы туберкулеза, анемии, а также периоды резкого переутомления, как умственного, так и физического. Однако эти причины не являются абсолютными, так как при них могут наступить беременность и роды.

Без сомнения, питание играет немаловажную роль в зачатии. Это относится как к общей калорийности пищи, так и в особенности к содержанию в ней витаминов. Нужно сказать, что яичник более чувствителен к недостатку витаминов, чем мужские половые железы. Хорошо известно, что наиболее богатыми в смысле содержания аскорбиновой кислоты являются надпочечники и яичники, особенно желтые тела яичников. Поэтому пониженное общее питание и недостаточное содержание витаминов в пищевом рационе могут послужить причиной недостаточной функции яичника, а в некоторых случаях и отсутствия овуляции (ановуляторные циклы).

В бесплодии женщины значительную роль играют перенесенные воспалительные заболевания и, без сомнения, наиболее частой причиной, особенно вторичного бесплодия, является непроходимость фаллопиевых труб. Другой весьма распространенной причиной женского бесплодия являются функциональные нарушения. Филипп (Philipp) считает, что функциональные нарушения в половой системе женщины являются причиной бесплодия у 16,4% всех бесплодных женщин, по Шульце (Schultze) — 19%, Бернгардт (Bernhardt) — 24,4%. Другие авторы отмечают значительно больший процент бесплодия женщины в результате функциональных нарушений. Так, Зигерт (Siegert), исследовав 459 бесплодных женщин, нашел функциональные нарушения как причину бесплодия в 28,6% случаев, Микулич (Miculicz) — в 31%, а Газельгорст (Haselhorst) — даже в 39,6% случаев. По нашим данным, процент функциональных нарушений в половом аппарате женщины как причины бесплодия равен 28.

Бесплодие часто наблюдается у женщины с нарушенным менструальным циклом, выражающимся в малых менструациях, нарушении ритма, отсутствии овуляции. При этом нужно учесть, что не каждая яйцеклетка

может быть оплодотворена. Таким образом, несмотря на произошедшую овуляцию, яйцеклетка в одних случаях не оплодотворяется, а в других после оплодотворения плод в ранних или даже поздних стадиях своего развития погибает (выкидыш, преждевременные роды или роды мертвым плодом). Для нормального процесса зачатия яйцеклетка должна перейти в трубу, где она обычно и встречается со сперматозоидом. При этом важно, чтобы были осуществлены соответствующие темпы продвижения яйцеклетки до попадания ее в трубу; если темпы продвижения яйцеклетки замедлены, она может погибнуть до оплодотворения, что приведет к бесплодию. Далее для развития маточной беременности необходимы соответствующие темпы продвижения оплодотворенного яйца из трубы в матку (в противном случае может образоваться трубная беременность). Темпы передвижения оплодотворенной яйцеклетки из трубы в матку зависят главным образом от нормальной перистальтики трубы, а, как известно, перистальтические движения фаллопиевой трубы зависят от гормональных импульсов (А. И. Осякина, 1945, 1947).

Имплантация оплодотворенного яйца возможна только при условии так называемой преградивной подготовки слизистой оболочки матки (секреторной фазы), которая осуществляется под влиянием гормона желтого тела после предварительной подготовки эстрогеном. Таким образом, в осуществлении зачатия и нормальной беременности существенную роль играют многие эндокринные факторы. Недооценка эндокринного фактора при установлении причин женского бесплодия может повести к неправильному выявлению основной причины бесплодия и тем самым к назначению неэффективной терапии.

Из эндокринных желез, функция которых играет существенную роль в наступлении беременности, нужно, без сомнения, указать на яичник. О значении недостаточной функции яичников как причины бесплодия вкратце уже было указано выше. Обычно недостаточная функция яичника выражается в аменорее или слабых менструациях. Причиной  $\frac{1}{3}$  случаев аменореи в комбинации с бесплодием является расстройство функции яичников.

У женщин, страдающих недостаточностью функции яичника, эстрогенный гормон выделяется в ничтожном количестве и, наоборот, экскретируется значительное количество гонадотропного гормона передней доли гипофиза, т. е. такие больные являются в известной мере прототипом женщин, находящихся в менопаузе, но они не страдают так называемым климактерическим синдромом: у них отсутствуют приливы, они не ощущают жара, потливости и пр.

Из приведенного достаточно ясно видно, насколько разнообразны и многочисленны нарушения функционального характера, главным образом нарушения деятельности эндокринных желез, как причины бесплодия. Ввиду важности этого раздела в изучении этиологии и разработке рациональной эндокринной терапии бесплодия необходимо более подробно остановиться на рассмотрении вопросов, связанных с функциональными изменениями в женском половом аппарате вследствие нарушения в эндокринной системе. Для этого вначале обсудим вопрос о наиболее благоприятных (оптимальных) и неблагоприятных для зачатия сроках в течение менструального цикла. При этом нужно учесть два момента: с одной стороны, яйцеклетка может быть оплодотворена только в течение нескольких часов после выхода ее из фолликула (после овуляции), с другой — способность сперматозоида к оплодотворению сохраняется только в течение 1—2 дней после полового акта.

Эти обстоятельства должны быть учтены при обсуждении вопроса об оптимальном времени для зачатия.



Для определения хотя бы приблизительного дня овуляции следует рекомендовать систематические утренние измерения ректальной температуры в течение нескольких менструальных циклов, так как однократное измерение не всегда дает правильное представление о ритмичности и регулярности сроков овуляции у данной женщины. У здоровых женщин при нормальном 28-дневном менструальном цикле овуляция обычно происходит к 14-му дню цикла. Так как у многих женщин могут встречаться различные отклонения в продолжительности цикла и тем самым в наступлении дня овуляции, то нужно считать, что овуляция наступает приблизительно в интервале между 12-м и 16-м днем цикла. Однако в некоторых случаях овуляция может произойти за 1—2 дня до этого интервала и через 1—2 дня после него. По данным Кернера и его сотрудников, овуляция наступает в 56,1% всех случаев между 13-м и 15-м днем и в 74% — между 12-м и 16-м днем. Нужно полагать, что в действительности диапазон времени наступления овуляции значительно шире.

Тот факт, что время наступления овуляции далеко не ограничено только одним или двумя днями цикла, подтверждается работами ряда авторов [Гольдциер (Goldzieher), Хенкин (Henkin), Хамблен (Hamblen), 1947]. Они исследовали время наступления овуляции у 109 здоровых женщин. Исследования производились в течение 495 циклов, причем эти авторы нашли, что овуляция в 46% случаев наступала между 13-м и 15-м днем и в 68% — между 12-м и 16-м днем. Исследования последних лет показали, что зачатие чаще наступает в постменструальный период, чем в дни перед менструацией.

По-видимому, ряд моментов, особенно психоневрогенного характера (положительные и отрицательные эмоции, выражающиеся в длительных тяжелых переживаниях, внезапном испуге, психическом напряжении), а также физическое напряжение могут явиться причиной наступления овуляции раньше и позже указанных выше нормальных терминов. Следовательно, можно полагать, что зачатие может наступить в любое время менструального цикла. На это указывали старые врачи, которые утверждали, что беременность может наступить не только в дни, соответствующие овуляции, но и в течение всего менструального цикла, даже во время менструации.

Если овуляция может произойти не в точно указанные сроки, иногда раньше или позже, то крайне желательно выяснить те причины, вследствие которых наступает овуляция вне установленного времени. Мы уже указывали, что различные эмоции могут вызвать изменения в функции гипоталамической области и тем самым в гипофизе, что, возможно, сопровождается массивной экскрецией гонадотропных гормонов, как фолликулостимулирующего, так и лютеинизирующего, под совместным влиянием которых происходит овуляция. Вряд ли большое значение имеет гиперемия гениталий, наблюдающаяся при половом акте. Можно, конечно, полагать, что раздражение рецепторов вследствие гиперемии половых органов вызывает соответствующую реакцию со стороны гипофиза, однако правильнее считать, что гиперемия во время полового акта является не первопричиной, а следствием тех физиологических реакций со стороны центральной нервной системы, которые имеют место при половом акте (эмотивные моменты). Вместе с тем имеется достаточно много фактов, указывающих на то, что механическое раздражение матки может вызвать соответствующую реакцию со стороны центральной нервной системы, о чем было подробно сказано в разделе „Взаимоотношения между гормонами яичника и гипофиза и нервной системой“. Известно, что механическое раздражение шейки или тела матки нередко дает благоприятные результаты в смысле наступления зачатия. Известно также, что после пробного выскабливания

иногда наступает зачатие у женщины, которая в течение многих лет страдала бесплодием. В таких случаях обычно говорят об „обновлении” слизистой оболочки матки. По-видимому, причиной наступления беременности в таких случаях является стимуляция функции гипофиза. На это указывает исследование Бирнберга, который зондировал матку у 30 стерильных замужних женщин и у 26 из них мог отметить повышенный выход фолликулостимулирующего гормона с мочой. Можно полагать, что в целом ряде случаев, когда производится расширение шейки матки, продувание труб и другие мероприятия с целью диагностики и лечения бесплодия, последние ведут к зачатию еще и потому, что они путем раздражения интерорецепторов вызывают соответствующую реакцию со стороны гипоталамической области и гипофиза, следствием чего является повышенное выделение гонадотропного гормона.

Обсуждая вопрос об оптимальном сроке зачатия, необходимо рассмотреть теорию Кнауца (Knauss) о фазах менструального цикла, в течение которых женщина способна или неспособна к зачатию. Как известно, Кнауц считает, что фаза желтого тела продолжается 14 дней как при 4-недельном, так и при укороченном менструальном цикле. Таким образом, по мнению Кнауца, длительность лютеиновой фазы желтого тела в 14 дней является константой. Если учитывать циклы, продолжающиеся от 26 до 30 дней, то, по Кнауцу, овуляция соответственно должна наступить на 12—16-й день цикла. Если принять во внимание, что способность сперматозоида оплодотворить женскую яйцеклетку сохраняется в течение 2 дней с момента эякуляции и прибавить еще один день возможных отклонений в наступлении овуляции, то можно вычислить, что вероятность наступления овуляции начинается с 9-го дня менструального цикла и заканчивается, по тем же расчетам, к 17-му дню цикла. По мнению Кнауца, вне этого диапазона дней зачатие не может наступить. Без сомнения, учение Кнауца в известной мере обосновано современными данными о менструальном цикле, однако, несмотря на то, что эта теория имеет много последователей, незыблемость ее опровергается рядом практических наблюдений и теоретических положений.

Ввиду того что у многих женщин, страдающих бесплодием, отмечается укороченный цикл, возникает вопрос: за счет какой фазы этот цикл укорочен? Если придерживаться теории Кнауца, то в таких случаях имеет место укорочение фолликулярной фазы, так как этот автор считает, что фаза желтого тела продолжается 14 дней независимо от длительности менструального цикла. Вместе с тем Шредер (Schroeder), Кесслер (Kessler), Титце (Tietze, 1949), а также Геке (Goetze, 1933) могли показать, что при таких укороченных циклах чаще всего уменьшается количество дней не фолликулярной, а лютеиновой фазы, что противоречит теории Кнауца. В таких случаях вследствие ранней деградации желтого тела кровотечение наступает из слизистой, не подвергшейся в полной мере трансформации, т. е. когда слизистая оболочка еще не успела полностью перейти в стадию секреции. Геке произвел гистологические исследования эндометрия у 102 женщин, страдавших полименореей. При этом он мог отметить, что ни в одном случае стадия секреции не была обнаружена раньше 14-го дня цикла, т. е. этим он показал, что укорочение цикла происходит за счет преждевременной деградации желтого тела.

Титце, Плодт и Обер путем тщательного изучения утренней ректальной температуры и определения времени овуляции подтвердили данные Шредера и его школы о том, что при укороченном цикле в подавляющем большинстве случаев имеет место укорочение фазы желтого тела. Однако в некоторых случаях школа Шредера отмечает и укорочение фолликулярной фазы в аспекте теории Кнауца.

Очень важно учесть и то обстоятельство, что у женщин, страдающих полименореей, очень часто наблюдается однофазный цикл, сопровождающийся ранней атрезией фолликула с последующим маточным кровотечением из эндометрия в стадии пролиферации; конечно, в таких случаях беременность не наступает. При полименорее даже при наличии двухфазного цикла с образованием желтого тела беременность обычно не наступает ввиду следующих причин. При укороченном менструальном цикле,

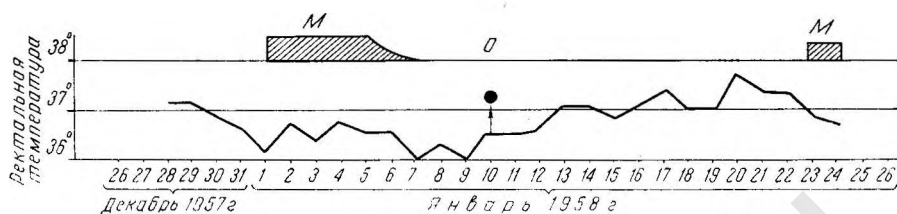


Рис. 54. Больная К. Овуляция почти непосредственно после менструации.

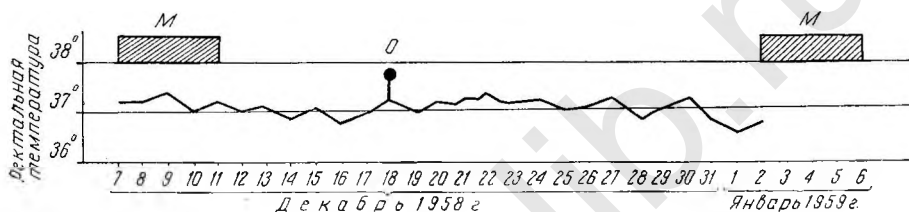


Рис. 55. Больная С. Укороченная первая фаза менструального цикла.

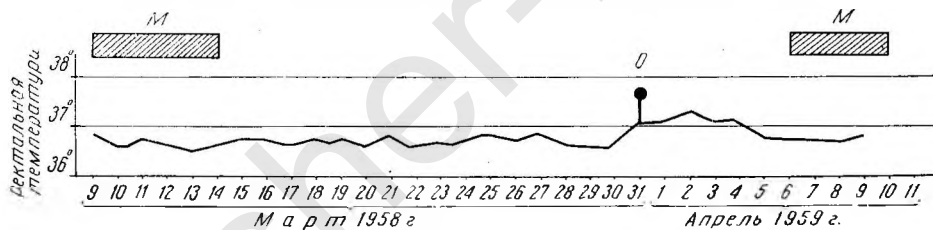


Рис. 56. Больная А. Укороченная вторая фаза менструального цикла.

учитывая раннюю деградацию желтого тела, женщина бесплодна, несмотря на то, что происходит овуляция и даже возможно зачатие. Вследствие ранней деградации желтого тела и слабо развитой секреторной фазы слизистой оболочки матки оплодотворенное яйцо не получает достаточных условий для имплантации и очень рано гибнет (рис. 54, 55, 56).

При укороченном менструальном цикле в случае укорочения фолликулярной фазы (при быстрых темпах созревания фолликула) овуляция может наступить очень рано: иногда даже на 6—7-й день 20-дневного цикла (принимая во внимание правильность в некоторых случаях положения Кнауса о константе длительности фазы желтого тела). Она может произойти в то время, когда менструальные кровянистые выделения еще только прекратились, и зачатие может наступить в конце менструации или в первые дни по окончании ее (Журцок, Герстер, Черне). Этим обстоятельством можно объяснить утверждение старых авторов о том, что зачатие может наступить и во время менструации, что теоретически совсем недавно казалось невозможным. Вполне понятно, что для лечения бесплодия у этих женщин могут быть применены воздействия, направленные, с одной сто-

роны, на укрепление и удлинение функции желтого тела, с другой (при укороченной фолликулярной фазе) — на нормализацию срока овуляции.

Для определения продолжительности той или иной фазы цикла необходимо в течение нескольких циклов систематически исследовать утреннюю ректальную температуру и наметить хотя бы приблизительные сроки овуляции. Этим тестом можно выяснить, какая фаза укорочена — фолликулярная или лютеиновая. Если укорочена фаза желтого тела, необходимо вводить хорионический гонадотропин в комбинации с прогестероном для укрепления желтого тела и удлинения лютеиновой фазы. В тех случаях, когда выяснилось, что укорочена фолликулярная фаза, она может быть удлинена путем введения эстрогенов начиная с 4—5-го дня цикла. Эстрогены тормозят выделение фолликулостимулирующего гонадотропного гормона, снижают темпы созревания фолликулов и отдаляют время наступления овуляции, удлиняя тем самым менструальный цикл.

Известную роль в этиологии бесплодия играют ановуляторные циклы. Некоторые авторы преувеличивают их значение. Нужно полагать, что ановуляторные циклы являются причиной бесплодия в среднем не более чем в 10%. Значительно более распространенными причинами бесплодия следует считать воспалительные заболевания матки, труб, нарушения функции гипофиза, щитовидной железы, заболевания мужа и пр.

Данные о значении ановуляторных циклов весьма разноречивы. Так, Трейте и Кеземан (Treite, Käseman) при гистологическом исследовании соскобов у 200 стерильных женщин нашли у 74% женщин нормальную картину эндометрия, у 0,5% женщин — картину персистенции пролиферативной фазы (ановуляторные циклы?); у 20% — гипертрофические или атрофические процессы в эндометрии (так называемое „яичниковое бесплодие“) и у 6% — воспалительные процессы, полипы и пр. (так называемое „маточное бесплодие“). Таким образом, по данным этих авторов, ановуляторные циклы как причина женского бесплодия играют очень малую роль. Е. Новак изучал в течение 3 лет менструальные циклы у 39 стерильных женщин и только у 19 нашел отсутствие секреторной фазы, у остальных же причины бесплодия были другие. Менструации у этих женщин были регулярные или почти регулярные и в клиническом отношении нормальные. В швейцарской медицинской литературе мы встречали указания на значительно меньший процент ановуляторных циклов у женщин, страдавших бесплодием; с возрастом он увеличивается. Это видно из следующих данных, приведенных Е. Новаком в отношении тех 39 женщин, страдавших бесплодием, о которых мы говорили выше (табл. 21).

Из табл. 22 видно, что число женщин с ановуляторным циклом с возрастом явно увеличивается.

Так, если в возрасте 20—25 лет на 10 бесплодных женщин приходится 4 с ановуляторным циклом, то в возрасте 40—45 лет уже на 5 бесплодных женщин приходится 4 с ановуляторным циклом.

Частой причиной бесплодия является гипоплазия матки и инфантилизм на почве пониженной функции яичников. В случаях первичной недостаточности яичника и слабого развития половых органов наблюдается короткая шейка конической формы с наружным отверстием величиной с булавочную головку; матка в положении острой антефлексии, очень мала;

Таблица 21

Возраст, годы	Число исследованных женщин	Число женщин с ановуляторным циклом
20—25	10	4
25—30	11	4
30—35	7	3
35—40	6	4
40—45	5	4

фаллопиевы трубы длинны и извилисты, их перистальтика слабо выражена. При такой первичной недостаточности функции яичника и слабо развитом половом аппарате обычно рекомендуют длительное воздействие эстрогенами с целью вызвать гиперемию половых органов, улучшение кровообращения и питания матки, что должно способствовать усилению роста половых органов. Только в дальнейшем после этой подготовки предлагают проводить систематические курсы циклической комбинированной гормонотерапии. С другой стороны, Бушбек, Кауфман, Газельхорст (Buschbeck, Kaufmann, Haselhorst) и др. предлагают применять малые дозы эстрогенов в первой фазе цикла.

Как указывалось, выше, при инфантилизме ослаблена моторика фаллопиевых труб. Слабая перистальтика труб зависит также от гормонального баланса данной женщины. В фаллопиевых трубах происходят циклические изменения соответственно изменениям в слизистой оболочке матки в течение менструального цикла. Эти изменения были описаны Снейдером (F. Snyder), а в дальнейшем Шмейль. По данным Шмейль, в слизистой оболочке фаллопиевых труб происходят циклические изменения под влиянием воздействия гормонов яичника. Эти изменения протекают параллельно изменениям в эндометрии. Во время климакса и менопаузы в трубах отмечаются регрессивные процессы, протекающие аналогично изменениям, имеющим место в матке и яичниках.

Циклические колебания в тоне и сокращение фаллопиевых труб отмечаются в зависимости от экскреции половых гормонов и происходят в соответствии с теми изменениями, которые имеют место в эндометрии в течение менструального цикла.

По данным А. И. Осякиной, сокращения ампулы фаллопиевой трубы резко отличаются от сокращений остальных ее отделов. Сокращения ампулы напоминают маятниковоподобные движения тонкой кишки, в то время как сокращение других отрезков находится в тесной зависимости от влияния половых гормонов. А. И. Осякина приводит три типа сокращения фаллопиевых труб у женщин.

1. В фолликулярной фазе менструального цикла тонус и возбудимость фаллопиевой трубы резко повышены. Состояние трубы характеризуется способностью давать длительный спазм на малейшее раздражение, не проявляя при этом ритмических сокращений. Изменяется форма и положение трубы относительно яичника. Труба приподнимается и отводится в сторону свободного конца. Такой характер сокращения трубы не способствует передвижению содержимого, однако благодаря перемещению положения фаллопиевой трубы по отношению к яичнику обеспечивается передвижение яйца из яичника в трубу („механизм восприятия яйца”);

2. Второй тип характеризуется снижением тонуса и возбудимости фаллопиевой трубы, что происходит в лютеиновой фазе менструального цикла или же во время беременности, когда в организме образуются значительные количества прогестерона. Сокращение трубы приобретает известный ритм: волны сокращения мускулатуры перистальтического характера распространяются в зависимости от места раздражения — от ампулы к матке или же антиперистальтически — от матки к ампуле трубы. Такой характер сокращения фаллопиевой трубы обеспечивает передвижение яйца через фаллопиеву трубу в матку.

3. Во время менопаузы фаллопиева труба не реагирует на раздражение и не дает сокращений как в интерстициальной, так и в истмической части труб. В ампулярной части трубы сокращения кольцевой мускулатуры очень вялы или отсутствуют. При недостатке в организме эстрогенов возбудимость фаллопиевой трубы снижена, реакция на раздражение отсутствует, вследствие чего не образуется „механизма восприятия яйца”.

Наоборот, при недостаточной продукции прогестерона может образоваться длительный спазм, что в свою очередь ведет к задержке яйца в фаллопиевой трубе. Однако замедленное перемещение яйца в трубе может иметь место и при увеличенном против нормы количестве гормона желтого тела, так как прогестерон способствует ослаблению сократительной способности мускулатуры фаллопиевой трубы. Нервно-психические переживания, изменяющие моторику матки, могут быть также причиной изменения моторики трубы. При выпадении нервного рефлекса „механизм восприятия яйца” не образуется. Интенсивность перистальтики можно определить графически во время пертубации (рис. 57).

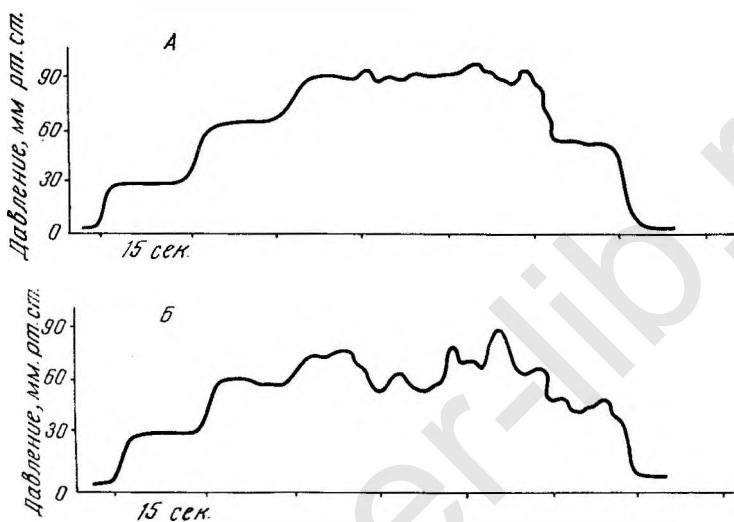


Рис. 57. Кимограммы продувания фаллопиевых труб (по И. С. Розовскому и П. П. Никулину).

А — в первой фазе менструального цикла;  
 Б — во второй фазе менструального цикла.

Нормализация ослабленной перистальтики труб идет параллельно усилению сократительной способности матки, что может быть достигнуто циклической гормональной терапией, а также одновременным применением диатермии, грязелечения, направленных на улучшение кровоснабжения половых органов и улучшение их питания.

Лечение бесплодия у женщин старше 35—40 лет нередко является трудно разрешимой проблемой, особенно, когда после длительной супружеской жизни рождение ребенка становится предметом страстного желания. Это наблюдается в тех случаях, когда в семье был единственный ребенок, который в силу несчастного случая погиб, а вполне понятное стремление иметь второго ребенка не может быть осуществлено вследствие того, что у женщины овуляторные циклы уже перешли в ановуляторные.

При обследовании женщин, страдающих бесплодием, когда отсутствуют видимые его причины, необходимо произвести биопсию эндометрия, чтобы установить, была ли овуляция, и таким образом получить нужные данные для оценки шансов на беременность. Однако в одних циклах овуляция может состояться, а в других отсутствовать. Она может состояться в неопределенное время, даже во время функционального кровотечения (*metrorrhagia haemorrhagica*). Поэтому, помимо биопсии, необходимо систематически производить измерение ректальной температуры в течение 6 месяцев подряд.

Немаловажную роль как причины бесплодия женщины играют нарушения в гипофизе. Как аменорея, так и бесплодие часто зависят от недостаточности функции передней доли гипофиза и нередко сочетаются с симптомом *dystrophia adiposo-genitalis*. При этом не обязательно наличие опухоли придатка мозга; значительно чаще этот симптом может проявляться при функциональном нарушении гипофиза. В таких случаях заинтересованным является не только гипофиз, но и гипоталамус, так как при этом страдают не только половые железы, но и ряд очень важных для нормальной деятельности организма реакций (водный, жировой, минеральный обмен и др.). Нужно отметить, что синдром Фрелиха не обязательно сопровождается аменореей. В некоторых случаях даже значительно выраженный фрелиховский синдром может сочетаться с наличием менструаций, причиной бесплодия в таких случаях являются ановуляторные циклы (см. соответствующий раздел).

Остановимся, наконец, на нарушении функции щитовидной железы как причине бесплодия. Выше мы уже говорили о значении нарушения активности щитовидной железы в наступлении аменореи, которая наблюдается как при гипофункции, так и при гиперфункции щитовидной железы. Хотя происхождение и механизм наступления аменореи при нарушении деятельности щитовидной железы еще недостаточно ясны, мы все же сделали попытку практически обосновать известную зависимость аменореи от функции щитовидной железы (см. стр. 126). Связь яичника с щитовидной железой осуществляется через гипоталамо-гипофизарную систему, которая контролирует функцию как щитовидной железы, так и яичников и мужских гонад. Поэтому в случаях, сомнительных в отношении состояния щитовидной железы, необходимо определить основной обмен, как мы увидим в дальнейшем, или применить радиоактивный йод для выяснения функциональной активности железы не только у жены, но и у мужа.

## МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Огромную роль, как и при обследовании по поводу любого заболевания, играет правильно, точно и детально собранный анамнез. Необходимо выяснить, какие болезни перенесла женщина в детском возрасте, главным образом корь, скарлатину, т. е. те инфекционные заболевания, которые часто дают осложнения на половых органах — как яичниках, так и слизистой оболочке матки. Венерические болезни — гонорея, сифилис не только женщин, но и детей (бытовая гоноррея, врожденный сифилис), острые воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе матки, яичников (туберкулезный, колибациллярный перитонит, пельвеоперитонит и др.) могут явиться причиной не только непроходимости труб, но и поражения яичника.

Особенно важно выяснить характер менструаций, ритмичность, длительность, интенсивность кровотечения и пр., продолжительность половой жизни, браки (их количество и продолжительность), а в случае вторичного бесплодия — число и характер предшествовавших родов, аборт, а также показания, по которым были произведены искусственные аборты. Как мы указывали выше, обследованию должны подвергаться жена и муж; мы бы сказали, в первую очередь необходимо обследовать мужа, так как установить причину бесплодия мужчины значительно легче и безболезненнее, чем бесплодия женщины. Так, необходимо исследовать эякулят и основной обмен (функцию щитовидной железы) мужа и в случае необходимости направить его для обследования к урологу и терапевту. При положительной оценке эякулята производят добавочное исследование по Гунер —

Шуварскому. После этого или одновременно с обследованием мужа обследуют жену. В первую очередь речь идет о бимануальном гинекологическом исследовании для выяснения наличия или отсутствия врожденных аномалий, топографических изменений в смысле неправильного положения половых органов, воспалительных изменений и опухолей полового аппарата. Если в прошлом у больной имелись воспалительные заболевания, особенно придатков матки, при соответствующих показаниях и отсутствии противопоказаний производят продувание фаллопиевых труб, метросальпингографию.

Затем исследуют гормональный баланс и основной обмен, а в некоторых случаях производят гистологическое исследование эндометрия, так как одно только определение половых гормонов не всегда может дать ответ, необходимый для суждения не только о функции половых желез, но и о реакции, которой отвечает эндометрий на гормональные импульсы со стороны яичника. Кроме того, гистологическая картина эндометрия дает возможность судить о крайне важном обстоятельстве, а именно, была ли овуляция. Если гистологическая картина эндометрия указывает, что овуляции не было, то это не значит, что последующие циклы обязательно будут также ановуляторными. Поэтому нет необходимости в специальных лечебных мероприятиях; рекомендуется систематически измерять ректальную температуру в течение нескольких месяцев подряд. Если же в эндометрии обнаруживается секреторная фаза, это значит, что имели место овуляция и образование желтого тела, что, конечно, повышает шансы наступления беременности.

Гормональное исследование должно быть последовательным и систематическим и производится не реже чем каждые 2—3 дня с тем, чтобы выявить динамику экскреции гормонов, о чем мы говорили выше. Кроме того, очень важно произвести рентгеновский снимок турецкого седла, так как изменения в этой области могут объяснить причину нарушения функции гипофиза. Определение сахара в моче и крови необходимо для исключения диабета.

## Лечение

При назначении того или иного лечения в первую очередь необходимо учесть общее состояние организма женщины.

Общеукрепляющие мероприятия приносят организму большую пользу в смысле повышения его реакций, усиления и активизации окислительно-восстановительных процессов, что, без сомнения, играет большую роль в повышении обменных реакций и увеличении интенсивности функций желез внутренней секреции, в том числе гипофиза и яичников. Лечение туберкулеза, заболеваний сердца, борьба с анемией (улучшение при этом питания яичников) — это не только необходимые, но и неотложные, первоочередные мероприятия, без которых специальные методы лечения оказываются неэффективными. В беседе с больной необходимо разъяснить ей течение нормального менструального цикла и оптимальные дни для зачатия (10—17-й день цикла). При наличии признаков вагинизма (не говоря уже о явно выраженной патологии) необходимо проводить систематическое лечение (психотерапия, местные воздействия). Мы не будем останавливаться на методах лечения бесплодия на почве других причин (воспалительные процессы, непроходимость маточных труб, стенозы шейки матки, девиации матки и др.), так как в нашу задачу входит обсуждение вопросов, связанных с бесплодием, вызванным нарушениями эндокринной функции женщины, однако попутно укажем, что применяемые в настоящее время хирургические методы лечения — сальпингостомия, трубно-яичниковый ана-



стомоз, особенно имплантация яичника в матку, — дают в общем не более 5—10% успеха, а имплантация яичника еще меньше.

Эндокринная терапия. Ни при каком другом заболевании эндокринная терапия не оказывается столь бессильной, как при лечении бесплодия. Это объясняется рядом обстоятельств: 1) неполным знанием всех физиологических эндокринных процессов, которые происходят в женском организме; 2) недостаточным знанием нарушений желез внутренней секреции, имеющих место при различных патологических процессах, происходящих в женском организме, в частности в половом аппарате, а вследствие этого неправильным и потому неэффективным назначением гормонов; 3) недостатком выбора необходимых в каждом отдельном случае препаратов, которые обладали бы той теоретически обоснованной мощностью (активностью), на которую рассчитывает врач при назначении лечения.

Мы уже говорили о хорошем действии препаратов щитовидной железы, часто приносящих пользу при лечении бесплодия. При явлениях гипотиреозидизма препараты щитовидной железы назначают как жене, так и мужу. Е. Новак применял малые дозы экстракта щитовидной железы (3—4 грана) в день даже при отсутствии явных признаков гипотиреозидизма и получал хорошие результаты.

Применение половых гормонов показано в тех случаях, когда бесплодие сочетается с аменореей или с гипоплазией матки. Однако и в этих случаях необходимо тщательно продумать метод применения гормонотерапии. Назначение больших доз эстрогенов без учета цикличности их введения и комбинации с прогестероном нецелесообразно. Необходимо создать в организме физиологическую цикличность соотношений этих гормонов, смену преобладания в различные периоды того или другого гормона (эстрогенов и прогестерона). Создание циклов и определенного ритма экскреции гормонов является не только важным, но и принципиально правильным и необходимым. Об этом было сказано в разделе „Аменорея“. Необходимо напомнить, что эстрогенная терапия является только частью комплексного лечения бесплодия женщины.

Гонадотропные гормоны. При лечении бесплодия гонадотропными гормонами, в особенности комбинацией фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в определенных соотношениях, можно получить хороший эффект в отношении не только стимуляции функции яичника, но и возможности вызвать овуляцию в тех случаях, когда имеются ановуляторные циклы, являющиеся причиной бесплодия (см. раздел „Ановуляторные менструации“).

Значительный интерес представляет применение сыворотки жеребных кобыл, которая чрезвычайно богата гонадотропными гормонами, преимущественно фолликулостимулирующим гормоном. Под воздействием сыворотки может произойти овуляция у ановуляторных женщин (соотношение факторов А : В = 4 = 12 : 1, по Б. М. Завадовскому). Хороший эффект получается у женщин с вторичной аменореей и пониженной функцией гипофиза. Гонадотропные гормоны вводят внутримышечно по 600 единиц (500 единиц фактора А и 100 единиц фактора В) в течение 2—3 дней перед овуляцией (9—14-й день цикла). В тех случаях, когда имеется недоразвитие матки в сочетании с бесплодием, хороший эффект получается от комбинации сыворотки жеребых кобыл с эстрогенами.

В большинстве случаев, требующих гормонального лечения, следует не ограничиваться применением одних только эндокринных препаратов, а всегда сочетать их с фармакологическими средствами, чтобы параллельно воздействовать на функцию нервной системы, как центральной, так и периферической, с учетом фаз менструального цикла и особенностей функции вегетативной нервной системы в различные фазы цикла.

## XXIII. ЭСТРОГЕНЫ И НОВООБРАЗОВАНИЯ

Вопрос о канцерогенных свойствах эстрогенов дебатировался в течение многих лет и, несмотря на накопленный большой экспериментальный и клинический материал, все же до настоящего времени представляет далеко еще не разрешенную, но вместе с тем чрезвычайно важную проблему биологии и медицины. Дело в том, что данные, полученные различными авторами, весьма часто противоречивы. Клинические наблюдения и результаты экспериментов не всегда подтверждают теоретические предположения. Так, Аллен (1942) описал образование опухоли у подопытных животных после длительного введения им эстрогенных препаратов, причем опухоли возникали в первую очередь в половых органах. Молочные железы особенно подвержены раку. У самок мышей линии с низким процентом самопроизвольных опухолей процент появления опухоли увеличивается под влиянием эстрогенов. Большие дозы эстрогенов, вводимые животным длительное время, могут привести к кистозной гиперплазии слизистой оболочки матки.

Можно, однако, привести и другие факты, находящиеся в противоречии со сказанным. Так, рак матки развивается значительно чаще в пожилом возрасте, когда менструации уже давно прекратились, а фолликулярный гормон (эстрогены) давно не вырабатывается яичником или же в организме можно обнаружить лишь незначительные количества этого гормона. Далее известно, что рак матки образуется из атрофической слизистой оболочки у женщин в менопаузе, иными словами, для образования раковой опухоли не требуется гиперпластического или гипертрофического процесса в слизистой оболочке матки.

И. А. Эскин, Н. В. Михайлова, О. В. Святухина и М. Э. Чебан (1954) определяли эстроген в крови больных раком молочной железы и мастопатией и установили, что гиперфолликулинемия не является обязательным условием, сопровождающим раковое заболевание. У большинства обследованных больных рак молочной железы и мастопатия протекали на фоне нормального содержания эстрогенов в крови.

Многие полагают, что железистая гиперплазия эндометрия является преинвазивным состоянием. Винтер (Winter, 1950) не нашел рака у 763 больных с железистой гиперплазией слизистой оболочки матки; он выделил только 11 женщин с подозрением на рак, которые подлежали дальнейшему клиническому обследованию. Е. Грубер и И. Рюттнер (E. Gruber, I. Ruttner, 1954) из цюрихской клиники на 200 гистологически установленных случаях железисто-кистозной гиперплазии слизистой оболочки матки только в 3 случаях могли установить рак. Б. Кнолл и И. Альберти-Тельшов (B. Knoll, Alberty-Telshow, 1950) длительно вводили эстрогены животным и могли установить, что в этих случаях имело место не усиление

ние роста матки, а ее набухание в соответствии с функциональной стадией замедления или усиления процессов, связанных с циклическими физиологическими состояниями матки.

Ввиду того что некоторые канцерогенные вещества по своей химической структуре сходны с половыми гормонами, предполагали, что половые гормоны в свою очередь могут структурно превращаться в канцерогенные вещества. В настоящее время такое превращение половых гормонов, в частности эстрогенов, в канцерогенные вещества нужно считать невозможным. Опыты Бутенандта (Butenandt, 1940), поставленные с целью получения веществ, вызывающих образование опухолей (путем воздействия дегидрированными продуктами половых гормонов), оказались неудачными. Вызванный фолликулином рак грудной железы у самок мышей отягощенных штаммов не является следствием „родственности” эстрогенов и канцерогенных химических веществ; такой же эффект может быть вызван диэтилстильбэстролом, который по своей химической структуре не похож на фолликулярный гормон. Как известно, диэтилстильбэстрол широко применяется для лечения рака простаты. Этот препарат с химической точки зрения не имеет ничего общего ни с фолликулярным гормоном, ни с канцерогенными углеводородами.

Бутенандт различает вещества: 1) канцерогенные и 2) содействующие проявлению рака. Фолликулярный гормон относится ко второй группе веществ, т. е. тех, которые содействуют проявлению латентно протекающего рака. Я. С. Кленецкий (1944) с целью получения экспериментального рака применял местно канцерогенные вещества — каменноугольную смолу в комбинации с подкожными инъекциями фолликулина. Он полагал, что „именно таким путем, возбуждая ряд неопластических процессов в тканях полового аппарата, удастся сделать его более восприимчивым, более уязвимым для канцерогенного вещества”. Следовательно, эстрогены использованы в этих опытах как агент, содействующий проявлению рака. На заседании Акушерско-гинекологического общества в Вене 12 февраля 1952 г., посвященном вопросу рака матки, Хуслейн (Huslein), Шиллер (Schiller), Крауль (Kraul), Зигмунд (Sigmund), Грюнбергер (Grünberger), Гейдлер (Heidler) и др. отрицали роль эстрогенов в возникновении рака матки. Кауфману и Мюллеру путем введения фолликулина не удалось вызвать рак эндометрия; введение эстрогенов приводило только к пролиферации эндометрия. Гиперплазия эндометрия и рак эндометрия одновременно встречаются очень редко (см. выше). По данным Кауфмана и Мюллера, нет никаких точных доказательств, что эстрогенная терапия может явиться причиной рака.

Мы также считаем, что обычные терапевтические дозы эстрогенов не являются канцерогенными. При лечении гинекологических заболеваний эстрогенами мы придерживаемся следующих положений.

1. Не применяем очень большие дозы эстрогенов, как природных, так и синтетических, или их аналогов; в течение всего менструального цикла мы обычно вводим от 30 000 до 60 000 единиц эстрогенов. Большие дозы эстрогенов, даже если они и не являются канцерогенными, резко подавляют функцию гипофиза, возможно, снижая продукцию не только гонадотропных гормонов, но и других важных гормонов, например тиреотропного и адренотропного, что в известной мере нарушает нормальную функцию других желез внутренней секреции.

2. Учитывая фактор времени, не применяем длительные курсы введения эстрогенов. Каждый курс продолжается 12—14 дней, а в случае необходимости он возобновляется не ранее чем через 2 недели, что обычно имеет место при назначении гормонов в соответствии с менструальными циклами.

3. Несмотря на резко выраженные климактерические явления, мы никогда не назначаем эстрогены тем женщинам, у которых имеется опухоль матки, например женщинам с фибромиомой матки.

4. Если в анамнезе у больной была операция по поводу кисты яичника или фибромиомы матки, мы также не назначаем эстрогенов.

5. В некоторых клиниках, например в Цюрихской университетской клинике, женщинам, перенесшим операцию по поводу рака матки, через некоторое время, при наступлении климактерического синдрома, назначают эстрогены. Длительными наблюдениями в течение нескольких лет там не установлено развития рецидивов рака. Несмотря на эти данные, мы все же в подобных случаях воздерживаемся от назначения эстрогенов, а ограничиваемся симптоматическим лечением.

## XXIV. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МИОМ МАТКИ

Миома, фибромиома — доброкачественная мышечно-соединительнотканная опухоль — является одной из самых распространенных доброкачественных новообразований матки. Принято считать, что у каждой десятой гинекологической больной имеется миома матки. Чаще всего миомы встречаются у женщин в возрасте 30—45 лет, однако нередко они наблюдаются и у женщин 20—30 лет.

Таким образом, обсуждая вопрос о миомах матки, мы должны учесть два весьма существенных обстоятельства: 1) частоту заболевания; 2) цветущий, детородный возраст женщины, когда наиболее часто встречается это заболевание. Второе обстоятельство представляется весьма важным в отношении метода терапии. Без сомнения, для сохранения детородной и менструальной функции даже при хирургическом лечении большое значение имеет консерватизм оперативного вмешательства. Однако значительно лучше применять такие консервативные методы лечения, которые избавили бы больную от операции и вместе с тем не влияли бы отрицательно на функцию яичников.

Работы последних лет ряда биологов и медиков показали возможность в известной мере успешно применять гормональное лечение женщинам, страдающим миомой. Ввиду того что по этому вопросу имеется ряд разноречивых данных как экспериментального, так и клинического характера, мы полагаем, что интересно несколько подробнее остановиться на вопросе о наиболее рациональных методах гормональной терапии миом. В нашем распоряжении имеется уже достаточно большой материал, показывающий успешность лечения миом гормональными препаратами, конечно, в тех лишь случаях, когда это делается по определенным показаниям и с учетом положений, выработанных для этого способа лечения.

Не только гормональная, но и всякая другая консервативная терапия миом матки допустима только тогда, когда на основании тщательного исследования больной исключен злокачественный характер опухоли. Консервативная терапия больших опухолей (миом величиной с 5—6-месячную беременность) малоэффективна, тем более что при этом лечении симптомы давления на соседние органы (мочевой пузырь и кишечник) не устраняются. Необходимо иметь в виду, что консервативная терапия субмукозных миом, в том числе и лечение рентгеновыми лучами, неэффективна. При миомах больших размеров и субмукозном расположении опухоли показано хирургическое лечение.

Для того чтобы обосновать гормональную терапию миом матки, необходимо вспомнить некоторые, правда хорошо известные, особенности этой опухоли, но под углом зрения влияния некоторых гормонов на функцию яичников и матки. В литературе обычно встречается три термина:

фиброма, миома и фибромиома. С точки зрения генеза опухоли, конечно, правильнее называть ее миомой, так как рост опухоли идет в основном за счет мышечных волокон. Таким образом, термин „фибромиома” не является правильным с точки зрения гистогенеза опухоли. Если же подойти к терминологии с точки зрения клинической, то обычно под фибромой понимают плотную опухоль со значительно выраженной фиброзной прослойкой или состоящую исключительно из фиброзной ткани (что встречается весьма редко). Миомой чаще всего называют опухоль с преобладанием мышечной ткани, мягкой на ощупь. С клинической точки зрения эти опухоли следует рассматривать как мышечные, но с наличием в них более или менее выраженной соединительнотканной прослойки или капсулы. Это зависит от ряда обстоятельств: реактивных процессов с образованием капсулы из соединительной ткани, воспалительных процессов и других причин, на которых мы не считаем необходимым и возможным здесь останавливаться. Факт наличия соединительной ткани в опухоли и вокруг нее заставляет врача учитывать степень развития фиброзного процесса, что, как мы увидим в дальнейшем, имеет практическое значение. При рассмотрении и обосновании методов гормональной терапии фибромиом степень развития соединительной ткани в опухоли будет в известной мере играть роль в суждении о рациональности применения гормонотерапии вообще, а в случаях положительного решения — в выборе в каждом конкретном случае тех или иных гормонов.

В суждении о показаниях к гормонотерапии и выбору того или иного метода должны играть роль и топографические особенности различных миом. Как известно, по топографическому признаку миомы делятся на интерстициальные, подслизистые, подсерозные, шеечные. Это необходимо также учесть при рассмотрении вопросов о показаниях и противопоказаниях к гормональной терапии миом. Однако прежде чем говорить о гормонотерапии миом, необходимо хотя бы кратко остановиться на генезе этой опухоли. Точных данных о ее происхождении до настоящего времени нет. Ряд соображений говорит о том, что в ее генезе известную роль играют эстрогенные гормоны. Так, известно, что в менопаузе размер миом обычно уменьшается, что связывают с уменьшением или практически с отсутствием эстрогенного гормона. У многих женщин, страдающих миомой матки, наблюдается повышенное количество эстрогенов в крови и моче (гиперэстрогенизм).

Экспериментально ряд авторов (Липшюц, 1924; Я. С. Кленицкий, 1944; Е. Н. Петрова и М. М. Абрамова, 1949, и др.) путем длительного введения эстрогенов в виде инъекций или имплантаций таблеток эстрадиола могли вызвать опухоли, весьма похожие на миомы. По-видимому, действительно, одним из факторов, вызывающих рост матки, а также образование в ней мышечных опухолей, являются эстрогены, но следует полагать, что они не являются единственной причиной образования этого вида опухоли.

Обратимся к данным клиники и эксперимента. На операциях (лапаротомии) удаления матки по поводу миомы яичники далеко не всегда бывают увеличены и кистозно изменены, кроме того, у больных с миомами матки количество эстрогенов не всегда увеличено. Экспериментально вызванная путем введения эстрогенов миома весьма быстро ликвидируется (уменьшается или совершенно исчезает) после курса инъекций прогестерона, в то время как в клинике прогестерон сам по себе, вне комбинации с другими средствами, не оказывает такого явного эффекта, как в эксперименте, когда образование опухоли вызвано лишь введением эстрогена. Из этого можно сделать следующий вывод: эстрогены, по-видимому, играют известную роль в образовании миом, но не являются единственным факто-

ром; имеются еще и другие, неизвестные нам условия, комбинация которых является истинной причиной образования миоматозных опухолей женского полового аппарата.

Переходим к рассмотрению тех гормонов, которые применяются для консервативного лечения женщин, страдающих миомой матки.

**Питуитрин и маммофизин.** Эти средства обладают свойством сокращать мускулатуру матки. Вполне понятно, что они нашли широкое применение при консервативном методе лечения миом (матки) с целью уменьшить опухоль путем систематических импульсов, направленных на сокращение мышечной системы матки. В принципе это, конечно, правильно, но далеко не во всех случаях. Если введение питуитрина или маммофизина показано и обосновано при интерстициальной опухоли с преобладанием мышечной ткани без большого количества соединительной (мягкая консистенция опухоли), то оно противопоказано при миоме на ножке. Усиленные сокращения матки и сосудов, питающих миому на ножке, могут вызывать некроз опухоли. При множественных миоматозных узлах, когда сокращения маточной мускулатуры не передаются узлам, вследствие чего последние не сокращаются, применение сокращающих средств неэффективно, а в некоторых случаях они могут вызвать некроз узлов. Питуитрин и маммофизин малоэффективны при наличии подслизистой опухоли, а кроме того, при их применении имеется опасность некротизации (вследствие ухудшения питания) как опухоли, так и слизистой оболочки матки, покрывающей опухоль.

Из сказанного видно, что в одних случаях сокращающие матку питуитрин и маммофизин могут дать хороший эффект, в других — они неэффективны, а в третьих — их применение противопоказано.

**Прогестерон.** В последние годы значительное распространение как метод лечения женщин, больных миомой матки, получило применение прогестерона. Последний, являясь в известной мере антагонистом эстрогенов, ингибирует их действие и таким образом препятствует дальнейшему росту опухоли. Это в основном правильно, но применение одного только гормона желтого тела нерационально. Хотя прогестерон в известной мере снижает действие эстрогенов, однако он расслабляет мускулатуру матки, вследствие чего менструации могут резко усилиться и нередко перейти в сильное кровотечение.

Прогестерон обладает свойством релаксации (расслабления, размягчения) соединительной ткани. Во время беременности, когда в организме женщины (благодаря усиленной функции желтого тела, а в дальнейшем плаценты) образуется большое количество прогестерона, наблюдается разрыхление соединительной ткани в области симфиза. Такое разрыхление можно отметить у женщины в секреторной фазе менструального цикла; с угасанием функции желтого тела расхождение лонных костей прекращается и возобновляется только через несколько дней после овуляции, т. е. в связи с образованием нового желтого тела. Это является положительным свойством прогестерона, так как, разрыхляя соединительнотканную прослойку опухоли, удастся путем введения питуитрина вызвать эффективное сокращение мышечной части опухоли и тем самым достигнуть уменьшения ее размеров. Следовательно, применение одного только прогестерона без комбинации его с сокращающими матку средствами нецелесообразно и, мы бы сказали, нелогично, так как гормон желтого тела обладает свойством не сокращать матку, а, наоборот, расслаблять ее. Особенно нужно предостерегать от имплантации таблеток прогестерона, что может вызвать интенсивное и длительное кровотечение.

**Андрогены.** Исходя из тех соображений, что развитие миом происходит под влиянием эстрогенов, можно вполне понять стремление

многих клиницистов лечить женщин с миомой матки антагонистом фолликулярного гормона — андрогенами. Для этой цели применяются как тестостерон-пропионат, так и метилтестостерон (Е. И. Кватер, А. И. Петченко и др.). Наиболее показанным, по мнению А. И. Петченко, является применение андрогенов у женщин пожилого возраста (45—55 лет). Прекращение кровотечений с наступлением менопаузы у пожилых, регулирование менструального цикла у более молодых наступают в 64—82% случаев. Рост опухолей прекращается у большинства, а у  $\frac{1}{3}$  больных можно обнаружить уменьшение опухолей. Для андрогенной терапии должны быть отобраны больные с опухолями размером не больше 16-недельной беременной матки, без явлений патологических превращений опухоли (А. И. Петченко).

**С п е р м и н.** Некоторые авторы применяют спермин для лечения женщин, больных миомой матки, полагая, что спермин является андрогеном и, следовательно, в известной мере антагонистом эстрогенов. На самом деле это не так. Являясь хорошим общестимулирующим препаратом, спермин, согласно исследованиям ряда наших отечественных ученых, не содержит никаких андрогенов и поэтому применение его для лечения женщин, больных миомой матки, не обосновано.

Рассмотрев применяемые в настоящее время гормональные методы лечения женщин, больных миомой матки, свойства различных применяемых при этом гормонов, положительные и отрицательные стороны их действия, мы можем поставить вопрос: какова же рациональная, научно обоснованная и клинически эффективная гормональная терапия миомы матки?

Для того чтобы ответить на этот вопрос, сформулируем три требования, которые должны быть положены в основу гормонотерапии миомы матки. В комплексном лечении должен быть использован препарат, способный: 1) разрыхлять соединительнотканную прослойку опухоли, 2) сокращать мышечные волокна матки и опухоли, 3) подавлять действие эстрогена. Отсюда рациональная терапия складывается из комбинации следующих средств: 1) прогестерона или прегнина, 2) питуитрина или маммофизина, 3) тестостерон-пропионата или метилтестостерона. К этим трем гормонам, составляющим комплексный метод гормонотерапии, можно присоединить медикаментозные средства, обладающие свойствами сокращать матку, — стиптицин и эрготин.

Установив эти принципиальные требования к гормональной терапии, рассмотрим отдельные ее варианты в зависимости от характера и расположения опухоли.

**Первый вариант.** При наличии небольшой плотной опухоли величиной с 2—3-месячную беременность, не сопровождающейся значительными кровотечениями, обычно назначают комбинацию из маммофизина и прогестерона. Этот метод рассчитан на разрыхление соединительной ткани прогестероном и сокращение мышечной части опухоли маммофизинном. Для этого назначают 12 инъекций внутримышечно по 5—10 мг прогестерона через день и 12 инъекций маммофизина по 1 мл также через день. Таким образом, происходит попеременно разрыхление соединительной ткани и сокращение мышечной части опухоли.

**Второй вариант.** В тех же случаях, при том же характере опухоли мы предпочитаем применять второй вариант. Этот вариант заключается в том, что в течение трех дней подряд производят инъекции по 5—10 мг прогестерона, чем достигается своеобразная подготовка в смысле разрыхления соединительной ткани для последующего „удара” — введения по 1 мл маммофизина в течение 4 дней подряд. Такие периодические инъекции (3 дня прогестерон, а затем 4 дня маммофизин) производят 4 раза, т. е. всего 12 инъекций прогестерона и 16 инъекций маммофизина. При



этом получается своеобразный тренировочный массаж мышц матки и опухоли, что дает в итоге уменьшение опухоли.

**Третий вариант.** При опухоли мягкой консистенции, когда имеется незначительное количество соединительной ткани и нет необходимости в ее разрыхлении, для того чтобы получить хороший сократительный эффект от маммофизина или питуитрина, применяют через день 12 инъекций по 1 мл маммофизина и 6 инъекций через день по 25 мг тестостерон-пропионата.

**Четвертый вариант.** При небольших опухолях, сопровождающихся незначительными кровотечениями, можно обойтись без инъекций, применяя поочередно 6 дней подряд по 10 мг (по 2 таблетки) прегнина 3 раза в день, а затем в течение 6 дней 3 раза в день по 10 мг метилтестостерона под язык. Это следует повторять без перерыва два раза; таким образом, получается 12 дней приема прегнина и 12 дней приема метилтестостерона. Каждый курс гормональной терапии следует закончить назначением курса медикаментозных средств, заключающегося в приеме внутрь в течение 20 дней 2 раза в день по 0,05 стиптицина; в первые 10 дней приема стиптицина назначают 2 раза в день по 20 капель экстракта маточных рожек.

Обычно проводят не менее 3—4 курсов консервативной терапии миом с промежутками между ними в 2—3 недели.

Применяя в течение 10 лет означенную терапию, мы получили следующие результаты. При небольших миомах (до величины 10—12-недельной беременной матки) полное исчезновение опухоли наблюдалось в 16% случаев, значительное уменьшение опухоли — в 33%; прекращение роста опухоли — в 46%; рост продолжался в 5% случаев. При больших миомах (величина опухоли соответствовала 15—20-недельной беременной матке) полного исчезновения опухоли мы не наблюдали. Уменьшение опухоли отмечалось в 24% случаев, прекращение роста опухоли — в 68%, рост продолжался — в 8%. Во всех случаях уменьшения или прекращения роста миом менструальный цикл нормализовался. Все больные, у которых рост опухоли, несмотря на лечение, продолжался, были подвергнуты операции.

Н. П. Федукевич провела в клинике лечебного факультета Саратовского медицинского института наблюдения над 200 женщинами с фибромиомами матки, леченными гормональными препаратами в сочетаниях, предложенных Е. И. Кватером. В результате своих наблюдений Н. П. Федукевич делает следующие предварительные выводы: при небольших (до 10 недель) интерстициальных фибромиомах длительное применение прогестерона с маммофизином и прогестерона с пахикарпином вызывает рассасывание опухоли примерно у 32% больных; у 44% больных под влиянием этой терапии при субсерозных и интерстициальных фибромиомах величиной до 3 месяцев беременности происходит задержка роста опухоли и даже некоторое уменьшение величины; отмечаются также нормализация менструаций, прекращение или уменьшение болей.

При консервативном методе лечения миом матки больные должны ежемесячно подвергаться гинекологическому исследованию. В случае роста опухоли, несмотря на гормонотерапию, необходимо направить больную для хирургического лечения.

## XXV. ГОРМОНОПРОДУЦИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА

Связь между гормонами и опухолями наиболее часто проявляется при изучении гормонопродуцирующих опухолей эндокринных желез. Эти опухоли в результате интенсивной продукции гормона дают чрезвычайно яркую картину, характерную для данного заболевания. Классическим примером такой опухоли является хорионэпителиома, когда в моче больных женщин определяется огромное количество гонадотропного гормона. К гормонопродуцирующим опухолям яичника относятся: гранулезно-клеточный рак яичника, текома, аренобластома яичника.

Раньше считали, что образование гормонопродуцирующих опухолей яичника связано с наличием в них эмбриональных остатков или же с пороком развития яичников. В настоящее время нет оснований полагать, что это имеет место во всех случаях. К тому же, если даже согласиться с этим положением, необходимо привести данные, объясняющие, вследствие каких причин такие рудиментарные дистопические зачатки начинают функционировать. Правильнее сделать заключение, что образующиеся опухолями гормоны являются следствием нарушений нейро-гуморальной регуляции в организме. Нужно полагать, что нарушение функции центральной и периферической нервной системы, гипоталамической области, гипофиза и яичника являются истинными причинами этой патологии.

Фельз (E. Fels, 1957) имплантировал яичник в селезенку, печень, почку, предварительно перевязав сосуды яичника. Применение этой новой методики в 38,9% случаев привело к образованию опухолей. Длительное облучение крыс с перевязанными сосудами яичника повышало частоту образования опухоли до 58,8%. Если же производить облучение без перевязки сосудов яичников, опухоль не образуется. Среди 130 опухолей яичников были лютеомы, гранулезно-клеточные опухоли и редко текомы; часто наблюдалась комбинация двух или трех различных опухолей в одном опухоли. В числе опухолей было 5 карцином, 2 саркомы. Все без исключения опухоли продуцировали большое количество эстрогенного гормона, что приводило у этих животных к длительной течке, а также к гиперплазии матки и превращению цилиндрического эпителия в плоский. Наличие андрогенов не удалось установить. В 28% опухолей были найдены изменения в гипофизе типа кастрационных, несмотря на значительную продукцию овариальных гормонов. В генезе опухолей большое значение автор приписывает гиперфункции гипофиза. Предположение, что яичник, пересаженный в селезенку, продуцировал гормон, который разрушался печенью, вследствие чего повышалась функция гипофиза, не оправдалось. Более вероятным является изменение свойств фолли-

кулярного гормона в том смысле, что эстрогенные свойства остаются, но их тормозящий эффект на гипофиз теряется.

Гормонопродуцирующие опухоли яичников принято делить на феминизирующие и маскулинизирующие. Однако в некоторых случаях можно наблюдать различное гормональное воздействие одной и той же опухоли. Так, например, фолликуломы в одних случаях дают дефеминизирующий эффект, а в других случаях — маскулинизирующий, о чем подробнее будет изложено ниже. Симптом аменореи может наблюдаться как при маскулинизирующих опухолях (наличие значительного количества андрогенов), так и при феминизирующих (при наличии значительного количества эстрогенов — так называемая гиперфолликулярная аменорея). Опухоли типа текомы могут дать как феминизирующий, так и маскулинизирующий эффект.

Из гормонопродуцирующих опухолей яичников наиболее часто встречаются фолликулома и текома, которые относятся в основном к феминизирующим опухолям. Встречаются также комбинированные феминизирующие опухоли яичников, т. е. фолликуломы и текомы. При указанных опухолях в части случаев не удается провести четкой грани между такими двумя структурами; это дало повод некоторым авторам высказать мнение, что текома и фолликулома являются только разными функциональными вариантами одной и той же ткани. Однако нет еще достаточных оснований для утверждения, что клетки текомы могут превращаться в структуры, не отличимые от фолликуломы.

Что касается маскулинизирующих опухолей, то происхождение из эмбриональных остатков тестикул является весьма вероятным, так как структура этой опухолевой ткани не имеет ничего общего со структурой яичника. В новейшей литературе все чаще встречаются описания опухолей яичников, которые, несмотря на их гистологическую структуру аренобластомы (маскулинизирующей опухоли), оказывают феминизирующий эффект. Полагают, что образование эстрогенных гормонов в этих опухолях происходит в паренхиматозных клетках. Дубрауцки и Штолль (V. Dubrauszy и P. Stoll, 1956) приводят 2 случая, описанные ниже.

Первый случай относится к больной 54 лет, у которой во время менопаузы была определена опухоль яичника величиной с кулак с явлениями эстрогенной активности. Гистологически выявлена картина аренобластомы. Во втором случае у 58-летней женщины была определена опухоль яичника также величиной с кулак с явлениями эстрогенизма. В опухоли первой больной можно было определить от 4,69 до 5,34  $\mu\text{г}$ , а второй — от 3,09 до 3,20  $\mu\text{г}$  эстрогенов. В первом случае опухоль содержала 1,6  $\mu\text{г}$ , во втором — 20  $\mu\text{г}$  нейтральных 17-кетостероидов. При биологическом методе исследования (тест „гребня петуха“) было доказано, что во втором случае нейтральные 17-кетостероиды обладали явно выраженным андрогенным действием.

На основании этих исследований авторы приходят к заключению, что эстрогенные особенности опухоли в первом случае обусловлены отсутствием биологически активных андрогенных субстанций. Во втором случае, нужно полагать, преобладали эстрогенные соединения.

Для того чтобы установить, в какой части ткани опухоли продуцируются эстрогены или андрогены, были применены гистохимические реакции. При этом было установлено, что эстрогены и андрогены обнаруживаются только в определенных клетках интерстициальной части яичника. Полагают, что название „сертоликлеточные опухоли“, применяемое к новообразованиям с аренобластоматозоподобной структурой, обладающим эстрогенными свойствами, неправильно. Нужно думать, что в этих случаях имеют место опухоли аренобластоматозной группы, но у них гормональная продукция частично или полностью обладает феминизирующей способностью.

зирующими свойствами точно так же, как это наблюдается при других патологических соотношениях, например при комбинации гирсутизма с множественным мелкокистозным яичником.

## ФЕМИНИЗИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ

1. Гранулезно-клеточная опухоль яичника (Фолликулома). Гранулезно-клеточной опухолью, или фолликуломой, называют такие новообразования яичников, которые характеризуются значительной гормональной активностью в смысле выделения большого количества эстрогенного гормона, а по своей гистологической структуре отличаются различной формой клеток, обладающих сходством с гранулезой фолликулов. Некоторые авторы называют эти опухоли гранулезно-клеточным раком яичников на том основании, что среди „солидных раков” яичника встречались опухоли своеобразного строения с включением в эти опухоли фолликулоподобных полостей, и только в 1912 г. Р. Майер выделил „гранулезопителиому” как самостоятельную нозологическую единицу. В 1914 г. Вердт (F. Werdt) предложил для этого вида опухолей термин „гранулезно-клеточная опухоль”, а Э. Новак называет их „гранулезно-клеточным раком яичников”.

Немецкие авторы (Вердт, Р. Майер и др.) считают, что фолликуломы происходят из так называемых вальтхардовских гнезд, т. е. островков гранулезы, не использованных в процессе формирования половой железы. Однако, как известно, эти гнезда не были обнаружены у взрослой женщины. Эта теория не получила подтверждения и потому, что представление о нежизнеспособности гранулезы в отсутствие яйцеклетки (теория Р. Майера) в настоящее время отвергнута. По мнению Кермаунера (1932), фолликуломы имеют соединительнотканное происхождение, а Э. Новак (1947) всю группу эстрогенактивных опухолей яичников назвал феминизирующей мезенхимой. М. Ф. Глазунов считает ошибочной такую оценку гистогенетической природы фолликулом, так как в основе описанной теории лежит неправильное представление о том, что эстрогенактивными могут быть опухоли только одной природы. Этот автор говорит, что „один и тот же физиологический эффект не равнозначен одной и той же гистогенетической природе элементов, с которыми связан этот эффект. Кладя в основу оценки единство эффекта, сторонники мезенхимной природы всей эстрогенактивной группы опухолей в своих гистогенетических выводах ошибочно объединили фолликуломы с теками. Правда, гранулезные клетки и текаклетки на известных этапах своего существования трудно отличимы друг от друга. Не подлежит сомнению также существование комбинационных опухолей — текомы и фолликуломы, в которых теснейшее переплетение структур того и другого рода нередко трактуется как переход одной структуры в другую. Однако все эти трудности не дают основания Кермаунеру (Kermauner), Шиллеру (Schiller) и ряду американских онкологов считать все эстрогенообразующие опухоли едиными и объединять их в одну группу „мезенхимом”.

Вторым доводом в пользу единого, мезенхимного происхождения фолликулом и теком является мнение Фишеля, считавшего, что фолликулярный эпителий, так же как и текакткань, является продуктом дифференцировки мезенхимного ядра, закладки гонады. Точка зрения Фишеля не подтверждена исследованиями последнего времени и поэтому вряд ли может считаться достоверной.

Согласно третьей теории, фолликулома представляет собой новообразование, отличное от текомы, возникающее из гранулезных клеток

фолликулов. Веским аргументом в пользу этой теории явились результаты опытов Ферса и Беттеруорса (I. Furth, I. S. Butterworth, 1936) с рентгенизацией яичников мышей; эти результаты были подтверждены в дальнейшем рядом авторов. Опухоли яичников, значительная часть которых представляла собой фолликуломы, появились через 7—10 месяцев после прекращения облучения яичников. По данным Беттеруорса (1937), фолликуломы в этих условиях возникали в результате пролиферации клеток гранулезы.

Следует считать более правильной точку зрения, рассматривающую фолликулому яичника как опухоль, гистогенетически отличную от текомы, несмотря на сходство биологического эффекта и нередко одновременную пролиферацию той и другой ткани, в результате чего известный процент эстрогенактивных опухолей яичника гистологически имеет сложную двутканевую структуру (фолликулома с текомой). С таким представлением о фолликуломе согласуются и экспериментальные данные В. П. Михайлова (1949), показавшего, что в условиях эксплантации паренхима фолликуломы обладает свойствами эпителиальных тканей и по мере роста последних близка к мезотелию (М. Ф. Глазунов).

Что касается частоты этих опухолей, то Доккерт и Маккарти (M. V. Dockerty, W. C. Macarty, 1939) обнаружили фолликулому в 7,5%, Новак и Браулер (E. Novak, I. N. Brawner, 1934) — в 10%, Фове (1932) — в 10,6%, Клафтен (E. Klafthen, 1932) — в 21,3%. По данным большинства авторов, в среднем фолликуломы встречаются в 3—5% случаев. В советской литературе описан и более низкий процент частоты появления этих опухолей. Так, Е. Н. Андросова (1956) за 4 года работы в гинекологической клинике Омского медицинского института из 318 больных с опухолями яичника у 4 (1,25%) наблюдала гормональноактивные опухоли, у 2 из этих больных, 64 и 66 лет, были эстрогенпродуцирующие опухоли; менопауза у них длилась 11 и 16 лет, основным симптомом заболевания были маточные кровотечения. Эти больные были работоспособны и выглядели значительно моложе своих лет. Цитология влагалищного мазка указывала на наличие эстрогенов.

Гранулезно-клеточные опухоли яичника чаще всего односторонни. Двусторонние фолликуломы встречаются в 5—7% всех описанных опухолей этой категории. Фолликуломы заключены в капсулу, поверхность их бугристая, иногда гладкая, консистенция эластичная, плотная. В большинстве случаев они подвижны. Размер их различен. М. Ф. Глазунов наблюдал преимущественно крупные опухоли: 18 × 13 × 12, 22 × 13 × 14 см и меньше. Встречаются гигантские опухоли весом 12—15 кг. На разрезе фолликуломы нередко имеют солидное строение. Крупные опухоли часто имеют вид многокамерной, а иногда одиночной кисты.

По своему микроскопическому строению фолликулома представляет комплекс гранулезных клеток разнообразной формы и величины, которые весьма четко отделяются от стромы. Сецернирующаяся опухолью жидкость накапливается и нередко приводит к образованию псевдожелезистых структур и, таким образом, к образованию иногда крупных полостей (М. Ф. Глазунов). Стенки этих кистозных полостей состоят из трабекул гранулезных клеток. Клеточные элементы фолликулом обладают также способностью к накоплению липоидов. Н. С. Васнецов (1952) обнаружил липоиды во всех исследованных им 12 фолликуломах. Однако, по литературным данным, фолликуломы, богатые липоидами, встречаются весьма редко [Лесен, Варанго (I. Varangot, 1937—1938), Плате (W. P. Plate, 1933)] и большинством трактуются как лютеинизированные фолликуломы.

Фолликуломы встречаются как в детском возрасте, так и в зрелом и климактерическом, однако значительно чаще они встречаются в мено-

паузе (около 60% всех случаев). По наблюдениям М. Ф. Глазунова, у детей чаще встречаются не фолликуломы, а текомы, в части случаев диагностируемые как саркомы. Таким образом, эта опухоль наблюдается в различные периоды жизни женщины: в самом раннем детстве, во время полового созревания, в юношеском возрасте, в течение детородного возраста и, наконец, в климактерическом периоде и менопаузе. Если опухоль образуется в детском возрасте (до половой зрелости), наступает ряд бросающихся в глаза симптомов преждевременного полового созревания: преждевременное наступление менструаций, гипертрофия молочных желез, появление волос на лобке, развитие наружных и внутренних половых органов. Все это является следствием повышенной продукции эстрогенных гормонов.

Наряду с мено- и метроррагиями отмечаются другие виды нарушения менструации, как удлинение межменструального периода (редкие менструации) и даже аменорея. По данным Сцатмари (Z. Szathmary, 1933), на 42 случая фолликулом у женщин в детородном возрасте почти в половине случаев (в 45%) наблюдалась аменорея. В климактерическом периоде весьма часто наблюдается метроррагия. Матка увеличена в объеме, гипертрофирована; слизистая оболочка утолщена, железы расширены, нередким осложнением является эндометриоз. Часто фолликулома сочетается с миомой матки. У детей наблюдается гиперплазия молочных желез. При гиперплазии слизистой оболочки матки в некоторых случаях наблюдаются обильные менструации, иногда нерегулярные кровотечения и, наоборот, во многих случаях, несмотря на гиперплазию эндометрия, кровотечения отсутствуют.

В продуктивном периоде эта опухоль не дает таких резких симптомов, как до полового созревания или в менопаузе, когда в организме мало эстрогенов. Хотя у таких взрослых женщин в детородном возрасте количество эстрогенов в крови увеличивается по сравнению со здоровыми, но этот гиперэстрогенизм может как сопровождаться нормальными менструациями, так и протекать с явлениями нарушения менструального цикла в виде гиперменореи, а в некоторых случаях даже аменореи (так называемая полифолликулярная аменорея). После удаления опухоли эти явления исчезают.

Как указывалось выше, на основании литературных данных и наших собственных наблюдений фолликулому или гранулезно-клеточную опухоль яичников следует считать в основном доброкачественным новообразованием, однако в литературе (В. П. Михайлов, 1949, и др.) можно встретить описание „злокачественных“ фолликулом. По данным Клафтена (1932), злокачественное превращение („озлокачествление“) фолликулом встречается в 5%; Новак и Браунер (1934) приводят более высокую цифру — 28,1%. По материалам Института онкологии АМН СССР (бывшего Онкологического института в Ленинграде), в одном случае фолликулома могла быть трактована как злокачественная (М. Ф. Глазунов). Хирургическое вмешательство может быть консервативным (удаление только опухоли) и радикальным (panhysterectomy) в зависимости от возраста, общего состояния больной, наличия или отсутствия детей и др. Характер операции устанавливается каждый раз сугубо индивидуально со строгим учетом указанных обстоятельств. Обычно у молодых женщин удаляют только один яичник, пораженный опухолью, оставляя второй, макроскопически не пораженный. После операции и исчезновения патологических симптомов через некоторое время может образоваться опухоль второго яичника, с теми же симптомами; после удаления второй опухоли симптомы также исчезают.

Если гранулезно-клеточная опухоль яичника образуется в менопаузе,

наблюдается увеличение эстрогенов в крови и наступают маточные кровотечения. В тех случаях, когда последних нет и у женщины в менопаузе в брюшной полости обнаруживается опухоль неясного генеза, определение эстрогенов в крови и моче может разрешить вопрос о ее происхождении. Определение значительного количества эстрогенов в моче у женщины в менопаузе, у которой обнаружена опухоль в брюшной полости, в большинстве случаев говорит о том, что эта опухоль генитального происхождения. У женщин в менопаузе производят пангистерэктомию.

2. Текома. Аналогичные описанным опухоли могут исходить не из гранулезы, а из теки фолликула (*theca interna*) и называются текомами. По своему гистологическому строению текома приближается к фибромам яичника. До недавнего времени текома описывали под названием фибром или сарком яичников. В настоящее время как в отечественной, так и в зарубежной литературе это новообразование получило название текаклеточной опухоли, или текомы.

Очень трудно определить частоту теком, так как они обычно объединяются в одну рубрику гормон (эстроген) продуцирующих опухолей, в которую входят как текомы, так и фолликуломы. Текома встречается редко. За 23 года в Институте онкологии в Ленинграде она встретилась всего 11 раз. Текома секретирует значительно большее количество эстрогенного гормона, чем фолликулома. Это и понятно, так как данные последнего времени говорят о том, что эстрогены образуются в *theca* фолликула.

Н. П. Кустарев (1957) приводит описание 2 случаев текаклеточных опухолей яичника.

В первом случае женщина 57 лет, оперированная по поводу рака молочной железы, была направлена в гинекологическую клинику в связи с подозрением на рак тела матки и гранулезо-клеточную опухоль яичника. Гистологический диагноз: текома яичника. Вторая больная, 47 лет, в течение 5 лет страдала аменореей. При гинекологическом обследовании у нее определялась плотная бугристая опухоль шарообразной формы, величиной с мужской кулак, расположенная слева от матки. Гистологические исследования опухоли: текома яичника. Представляет интерес то обстоятельство, что через месяц после операции у больной стали нагрубать молочные железы, а еще через месяц наступили менструации.

В большинстве случаев текомы бывают односторонними, величиной от куриного яйца до двух мужских кулаков, круглой, иногда бугристой формы, плотно-эластической консистенции. На разрезе они желтовато-оранжевого цвета. При кровоизлиянии в опухоль образуются кисты, окрашенные в буроватый цвет. В основном эти опухоли состоят из текактани. Однако нередко возникают структуры, трудно отличимые от структур, встречающихся в фолликуломах. Неактивные в функциональном отношении участки текомы гистологически сходны с фибромой. Функционально-активные же участки в одних случаях могут сохранить соединительнотканное строение, в других можно отметить округлополигональные клеточные элементы, рыхло расположенные и более светло окрашенные по сравнению с окружающими малоактивными в функциональном отношении участками.

В отличие от фолликулом в текомах определяются аргирофильные волокна между клеточными элементами. В некоторых случаях происходит накопление липоидов в протоплазме клеток текомы. В таких случаях они приобретают вид тека-лютеиновых клеток. Как указывалось выше, для текомы характерно богатство липоидосодержащих участков капиллярами и аргирофильными волокнами.

Говоря о текомах и гранулезо-клеточных опухолях яичников, необходимо еще раз подчеркнуть следующее важное обстоятельство. Экспери-

ментальные и клинические данные говорят о том, что эстрогенообразующие опухоли яичников бывают не только типичными для текомы или фолликуломы. Эти данные указывают на возможность одновременной пролиферации как гранулезных клеток, так и клеток теки. При этих опухолях имеет место тесное смешение тех и других клеток; в некоторых случаях можно отметить отдельные участки опухоли, преобладает или строение типа фолликуломы, или текомы. Кроме того, необходимо указать, что встречаются разнородные по строению и гистогенезу опухоли яичников, богатые липоидами, не укладывающиеся в рамки структур, свойственных некоторым вариантам теком или „липидных” фолликулом. Эти опухоли известны под названием лютеом и гипернефром.

М. Ф. Глазунов полагает, что при лютеомах пролиферационная способность гранулезо-лютеиновых клеток весьма сомнительна, вследствие чего возможность возникновения из них опухолей, а тем более злокачественных, маловероятна. Скорее всего можно думать о другом ходе процесса — о вторичной „лютеинизации” фолликуломы, но в таких случаях правильнее говорить не о „лютеоме”, а о „липидной” фолликуломе. Более реально в этом отношении роль текаткани, подвергающейся лютеинизации.

В. С. Груздев (1903) дал детальное описание такой лютеомы, из которого видно, что пролиферирует именно текаткань, а не гранулеза, вследствие чего описанная опухоль является вариантом текаклеточного образования, отличающегося от типичных теком только степенью накопления липоидов. Нужно полагать, что такие опухоли более правильно рассматривать как текому, хотя она неотличима от некоторых описанных в литературе „лютеом яичников”.

Текомы, как и фолликуломы, в большинстве случаев являются доброкачественными образованиями, однако в некоторых случаях отмечается и злокачественное их течение. Определить процент злокачественности текомы весьма трудно, так как в большинстве случаев они диагностируются как саркома яичников.

Клинические признаки теком проявляются в зависимости от возраста больных. У детей наступает преждевременное созревание, у женщин в детородном возрасте мено- и метроррагии, иногда аменорея, в климактерическом периоде — метроррагии. Вследствие образования в организме большого количества эстрогенов матка гипертрофируется, в эндометрии наблюдаются гиперпластические процессы, увеличиваются молочные железы.

Таким образом, при текомах наблюдаются те же симптомы, что и при гранулезных опухолях. Те и другие обладают значительной тенденцией к злокачественному перерождению. Лечение их хирургическое. В молодом возрасте при односторонней опухоли удаляют только опухоль, оставляя второй яичник и матку. Такие больные требуют систематического врачебного наблюдения. У женщины, имеющей детей, показано удаление матки с придатками. У женщины, желающей иметь детей, можно удалить только опухоль, тем более что в литературе встречаются указания на благополучное течение послеоперационного периода и нормальное течение беременности и родов.

## МАСКУЛИНИЗИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ

Аренобластома яичника. В противоположность гранулезо-клеточному раку яичника аренобластома является маскулинизирующей опухолью. Термин „аренобластома” предложен Р. Мейером (1930)



для группы опухолей, строение которых характерно для мужских половых желез в той или другой фазе их развития, с гистологической картиной различной степени дифференциации этих гонадных структур.

Синонимами аренобластомы являются: маскулинома, андробластома, андррома, андробластома, аренома. Эти термины характеризуют биологические свойства данного новообразования. Синонимы: рак, саркома, эндотелиома, тубулярная карциноматозная аденома, тубулярная тестикулярная аденома, аденома сети яичника и др., характеризуют гистологическое строение опухоли.

Как известно из эмбриологии, ранняя стадия развития яичника идентична развитию мужских гонад и в дальнейших стадиях развития в яичнике могут остаться элементы мужских гонад (testis). Из этих мужских элементов, оставшихся в тканях яичника, в дальнейшем развиваются опухоли, подавляющие женские особенности и, наоборот, выявляющие характерные мужские особенности. Однако Хальбан (1925) считает, что изменение вторичных половых признаков может быть вызвано опухолями яичников различного строения и различного происхождения. Признаки маскулинизации наблюдаются при круненберговской опухоли яичника (метастазы рака желудка в яичник). Явления маскулинизации описаны при дермоидной кисте яичника, саркоме яичника, опухоли Бреннера. Вместе с тем нужно признать, что до сих пор мы еще мало знаем о дифференциации полов вообще.

Р. Мейер делит аренобластомы на три группы: 1) тестикулярная, тубулярная аденома Пика; 2) аренобластома промежуточного типа, представленная опухолями, построенными из эпителиальных тяжей, то переходящих в железистоподобные полости, то рассеивающихся диффузно; при этом на первом плане проявляются симптомы дефеминизации; симптомы маскулинизации отсутствуют или только намечаются; 3) недифференцированные аренобласты, в которых эпителиальный компонент может совершенно отсутствовать, вследствие чего опухоль приобретает в одних случаях саркомоподобное строение, а в других — в виде тяжиков или небольших комплексов эпителиоподобных клеток (по Р. Мейеру — аналогов мозговых тяжей); в этой группе случаев наиболее часто и резко выражены симптомы маскулинизации:

а) Тубулярная аденома. Несмотря на то что эта опухоль больше всего похожа на мужскую гонаду, она обладает наименьшим гормональным эффектом. По-видимому, источником образования гормонов являются не клеточные элементы, выстилающие трубку, а интерстициальные клетки. Тестикулярная тубулярная аденома была впервые описана в 1905 г. Пиком.

б) Аренобластома сложного строения. Эти опухоли состоят из двух компонентов: 1) компонент, состоящий из веретенообразных и кругловатых клеток, образующих как бы струму; 2) эпителиоподобные и эпителиальные включения.

Аренобластома — редкая опухоль яичников. Барзылай (1943) собрал 50 случаев этой опухоли, описанной в литературе. В 1947 г. Э. Новак собрал уже 75 описаний аренобластомы. Ф. Е. Петербургский (1938) опубликовал 2 случая аренобластомы, Б. Алексеенко и А. Равикович (1938) — один случай, М. Ф. Глазунов — 2 случая и Г. К. Василевский (1956) — один случай. Г. К. Василевский (1956) приводит случай аренобластомы яичника, когда через 5 месяцев после операции овариально-менструальный цикл был восстановлен; симптомы маскулинизации частично исчезли, однако гипертрофия клитора осталась. Операция была произведена 13/X 1954 г. (удаление опухоли левого яичника), а в марте 1956 г. произошли нормальные роды живым плодом.

Как правило, аренобластомы односторонние, имеют вид одиночного узла. Форма их различна: овальная, круглая, дольчатая, строение в большинстве случаев солидное, редко с мелкими полостями. Размеры этих опухолей также бывают различные — от небольших (с мандарин) до размеров матки при шестимесячной беременности. Иногда опухоли бывают бугристыми, в виде соединений нескольких небольших кистозных опухолей. Обычно они плотные, но иногда, при кровоизлиянии в них, могут быть тестоватой консистенции. При гистологическом исследовании опухоль представляет тестикулярную аденому, по строению напоминающую нормальные мужские гонады трубчатого вида. При дальнейшем развитии могут образоваться недифференцированные изменения, которые иногда принимают за типичную саркому и только при тщательном изучении многих блоков можно найти трубчатые образования тестикулярного строения. Гистологическая картина может носить характер промежуточных структурных изменений. Так, можно найти незаконченные трубчатые структуры, интерстициальные клетки и клетки, расположенные в виде зигзагообразных столбов.

Аренобластома, как и некоторые опухоли коры надпочечников, продуцирует гормоны с идентичным эффектом с смысле их воздействия на половые органы и образования вторичных половых признаков. Этот факт говорит об интимных механизмах эмбрионального развития этих двух желез.

Аренобластома считается злокачественным новообразованием и как гранулезно-клеточная опухоль яичника должна рассматриваться как рак. Однако не все подтверждают это обстоятельство, и, как мы уже указывали, в литературе встречаются сведения о больных, у которых удаление одной только опухоли с оставлением матки и второго яичника дало вполне хорошие результаты. Эти женщины долгое время прекрасно себя чувствовали, перенесли нормальную беременность и нормальные роды. Поэтому некоторые (Э. Новак и др.) предлагают правильнее говорить, что указанные опухоли, не являясь злокачественными, могут проявить свои злокачественные свойства в дальнейшем.

Встречается аренобластома у молодых женщин в возрасте 20—30 лет, но бывает и в менопаузе. Э. Новак наблюдал аренобластому у девочки 15 лет.

Клинические симптомы аренобластомы проявляются в виде дефеминизации (атрофия молочных желез, резкое уменьшение подкожно-жировой клетчатки), вследствие чего женщина утрачивает специфические для нее контуры тела, прекращаются менструации, а в дальнейшем начинается маскулинизация (выражающаяся в гипертрофии клитора, гирсутизме, огрубении голоса). Подробно об этих изменениях сказано в разделе о вирилизме.

Клинические симптомы при аренобластоме в некоторых случаях весьма сходны с картиной, наблюдаемой при синдроме Иценко—Кушинга. С целью дифференциальной диагностики нужно помнить, что при гиперплазии и опухолях коры надпочечников резко выражен адреногенитальный синдром, гипертензия, остеопороз, ожирение.

Гормональная диагностика иногда затруднительна, хотя количество выделяемых кетостероидов больше нормы, но это увеличение не настолько значительно, чтобы можно было на основании его поставить диагноз. Лечение, как и при гранулезно-клеточных кистах, хирургическое. Молодым женщинам удаляют только один пораженный яичник. После удаления опухоли явления маскулинизации исчезают. Первый симптом выздоровления — возобновление менструаций.

Кроме аренобластомы, встречаются (правда, крайне редко) и другие опухоли яичника, обладающие андрогенными свойствами, о которых необходимо упомянуть. К ним относятся так называемые липоидоклеточные маскулинизирующие опухоли. Эти новообразования отличаются от аренобластом тем, что они состоят преимущественно из крупных клеток со значительным включением липоидов. Источником их происхождения считают лютеиновую ткань яичника (лютеома), кору надпочечника (гипернефрома) и лейдиговы клетки (опухоль из хилуса яичника). Наиболее распространенным в настоящее время является название для этих новообразований „липоидоклеточная” опухоль яичника.

В большинстве случаев, липоидоклеточные опухоли односторонние, размером от голубиногo яйца до мандарина, округлой или овальной формы, плотной консистенции, желтого цвета. Этот вид опухоли встречается весьма редко. В клиническом отношении она является маскулинизирующей. В подавляющем большинстве случаев эти опухоли доброкачественны.

---

акusher-lib.ru

## **XXVI. ФУНКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГОРМОНЫ**

Нередко больные, обратившиеся к гинекологу по поводу маточных кровотечений, миомы, воспалительного процесса женских половых органов, предъявляют „добавочные” жалобы на то, что они ощущают у себя в одной или обеих молочных железах какие-то уплотнения, в одних случаях болезненные, а в других не сопровождающиеся никакими болезненными ощущениями. На такие жалобы врач должен обращать особое внимание, так как они могут явиться сигналом серьезного патологического процесса, протекающего в молочной железе (save — рак!). Нужно сказать, что гинеколог должен производить не только двуручное гинекологическое исследование, но и тщательный осмотр молочных желез каждой обратившейся в нему больной. Там, где это производится систематически, удастся выявить в ранних стадиях те или иные патологические процессы в молочной железе и весьма рано приступить к лечению.

Эндокринная этиология кистозного мастита (мастопатии) в настоящее время признана всеми. Развитие и функция молочной железы находятся под влиянием и контролем передней доли гипофиза и яичников. Для уяснения роли эндокринной системы в развитии патологических процессов в молочной железе мы позволим себе вначале очень кратко остановиться на некоторых физиологических функциях этого органа.

### **РОЛЬ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ И ФУНКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В течение менструального цикла молочная железа прodelьывает своеобразные циклические изменения соответственно изменениям в яичнике и матке, что подтверждается гистологическими исследованиями. Фолликулярный гормон вызывает увеличение всей железы в целом (за счет развития системы ходов желез; Рихтер, 1933), развитие соединительной и жировой ткани, а также соответствующие изменения соска и околососкового кружка, т. е. изменения, какие наблюдаются в молочной железе в период полового созревания. У обезьян под влиянием эстрогенов наблюдается развитие протоков, а в некоторых случаях образование альвеол. У человека эстрогены без участия прогестерона не могут вызвать полного развития молочной железы, в том числе и образования альвеол.

Прогестерон без эстрогенов не оказывает действия на молочную железу кастрированных самок. Одновременное введение прогестерона и эстрогенов или же только прогестерона, но после предварительной подготовки эстрогенами вызывает у них не только рост и развитие протоков, но и обильное образование альвеолярных долек. Введение комбинации фолликулина и прогестерона приводит молочную железу в состояние,

характерное для середины беременности; при этом явлений, свойственных секреторной фазе развития молочной железы, не наблюдается.

У гипофизэктомированных животных молочные железы не реагируют на введение даже значительных доз эстрогенов, в то время как введение гипофизэктомированным и кастрированным крысам эстрогенов вместе с лактогенным гормоном вызывает рост и развитие системы протоков молочной железы.

Тестостерон стимулирует развитие альвеолярных долек, а также усиливает секрецию лактогенного гормона гипофизом. У гипофизэктомированных животных этот препарат не оказывает действия на молочную железу. Андростерон не оказывает никакого действия на молочную железу. Если вводить фолликулин и затем внезапно прервать инъекции эстрогена, наступает лактация. Однако рассматривать наступление лактации как результат снятия тормозящего влияния фолликулярного гормона неправильно. Лактация зависит от функции гипофиза и секреции его передней долей пролактина (лактогенного гормона). Вместе с тем нужно отметить, что для эффективного воздействия на молочную железу необходимо вначале подготовить ее путем введения эстрогенов и только в последующем применять пролактин.

Кроме половых и гипофизарных гормонов, на лактацию, по-видимому, оказывают действие гормоны надпочечника и щитовидной железы. Нужно полагать, что влиянием на лактацию обладают те кортикостероиды, которые регулируют углеводный обмен, т. е. гликокортикоиды (17-гидрокси-11-дегидрокортикостерон). В литературе встречаются данные, указывающие на то, что введение экстракта щитовидной железы ведет к увеличению количества молока и содержания в нем жира (Петерсен). Однако Николаев (1934) и Вайнштейн (1938) указывают на угнетающее действие тиреоидина на лактацию.

По-видимому, разные авторы вводили различные дозы тиреоидина, вследствие чего и получились разноречивые данные. По аналогии с действием тиреоидина на функцию яичника нужно полагать, что малые дозы гормона щитовидной железы стимулируют, а большие — угнетают лактационную функцию. Коэн (M. Cohen, 1953) показал, что тиреоидин содействует секреции молока. Введение йодированного казеина содействует выделению большего количества молока с значительным содержанием в нем количества жира. Понижение функции щитовидной железы ведет к уменьшению количества молока. Пропилтиоурацил и бензилтиоурацил угнетают функцию лактации; не вполне ясно, что стимулирует лактацию — тироксин или йод. По-видимому, йод не только играет большую роль в секреции щитовидной железы, но, регулируя функцию гипофиза, содействует выделению питуитрина, а возможно, и пролактина. Денамьор (R. Denamur, 1953) полагает, что механическое раздражение грудных желез и сосков рефлекторно ведет к выделению питуитрина, который сокращает миоэпителиальные элементы молочной железы, окружающие альвеолы и галактофоры. Молоко при этом изливается из ацинозных отделов в большие резервуары молочных желез.

Как известно, окситоцин усиливает (повышает) молокоотделение. Обычно полагают, что окситоцин, воздействуя на мышечные волокна вокруг альвеол, вызывает их сокращение и тем самым „выжимает” образовавшееся уже молоко из альвеол и ходов железы. Однако можно полагать, что окситоцин оказывает воздействие на гипофиз в смысле усиления продукции пролактина и тем самым усиливает не только выделение, но и образование молока.

Таким образом, нужно различать собственно секрецию железы и так называемую молокоотдачу. И. А. Барышников, М. Г. Закс, И. Н. Зотикова

и др. (1951) показали, что при раздражении соска денервированной стороны вымени молокоотдача полностью отсутствует. Наоборот, при раздражении нормального соска молокоотдача возникает не только на денервированной, но и на денервированной стороне. Авторы полагают, что „рефлексы секреторные и молокоотдачи являются рефлексами специализированными, осуществляются с участием различных эффекторных приборов и проводятся по различным афферентным путям”.

Рецепторные приборы молокоотдачи, несомненно, связаны с соском. То обстоятельство, что афферентный путь рефлекса молокоотдачи идет в задних столбах вместе с проводниками глубокой мышечной чувствительности, позволяет высказать предположение, что рецепторы, возбуждение которых обуславливает рефлекс молокоотдачи, заложены в глубоких тканях соска и возбуждаются при сжатии и растяжении. По мнению этих авторов протоки и цистерна не реагируют на питуитрин, а нервные рецепторы реагируют на ацетилхолин и адреналин. По-видимому, питуитрин оказывает действие только на альвеолы.

В последнее время усиление секреции молочной железы достигнуто путем введения комбинации пролактика с маммофизином (Е. И. Кватер, 1957, неопубликованный доклад).

## **ХРОНИЧЕСКИЙ КИСТОЗНЫЙ МАСТИТ (ЦИКЛОМАСТОПАТИЯ)**

Ненормальная гормональная стимуляция со стороны передней доли гипофиза и повышенное образование эстрогена могут привести к нарушению циклических изменений в молочной железе и в некоторых случаях к образованию хронического кистозного мастита.

Кистозный мастит может проявиться клинически в различных формах в виде болезни Шиммельбуша, болезни Реклю.

Это заболевание не является злокачественным, однако возможность перехода в злокачественное новообразование (рак молочной железы), а также трудность дифференциальной диагностики между доброкачественным кистозным маститом и раком молочной железы налагают на врача обязанность произвести тщательное исследование, а в сомнительных случаях — биопсию для установления точного диагноза и назначения соответствующего консервативного или оперативного лечения.

Кистозный мастит встречается у сравнительно молодых женщин в возрасте 30—45 лет и исчезает в менопаузе, но в некоторых случаях может возникнуть и после прекращения менструаций. Различают следующие формы кистозного мастита: 1) местные ординарные кисты; 2) диффузные расплывчатые уплотнения непостоянного характера; они то появляются, то исчезают, особенно они увеличиваются перед наступлением менструации, т. е. ко времени предменструального эстрогенного пика; 3) локализованные, плотные узлы, весьма подозрительные на рак (в этих случаях показана биопсия).

Эти уплотнения, носящие часто транзиторный характер, то исчезают, то вновь появляются под влиянием динамики и характера экскреции половых гормонов у данной женщины. Точно так же явления кистозного мастита исчезают под влиянием гормонального лечения, но могут через некоторое время рецидивировать. Н. К. Кукин (1938) полагает, что мастопатия является следствием нарушения равновесия между фолликулярным гормоном, прогестероном и гормонами гипофиза. Образование кист он ставит в зависимость от нарушения баланса между продукцией и абсорбцией секрета, пролиферацию эпителия — от действия фолликулярного гормона. Ф. М. Ламперт (1947) полагает, что кистозная мастопатия яв-

ляется эндокринным заболеванием и зависит от повышенной секреции фолликулярного гормона при недостаточном количестве лютеина.

Расстройство в гормональной системе при мастопатии не носит постоянного характера. Обычно наблюдаются периодические нарушения в гормональном балансе (цикломастопатия по Э. Новаку). И. Я. Слоним (1955) показал, что экскреция гормонов у больных мастопатией не идентична в разных случаях мастопатии и может быть даже не постоянна у одной и той же больной в разные периоды болезни. Более того, имеются указания, что у больных мастопатией по сравнению со здоровыми женщинами количество эстрогенов в крови не увеличено.

Представляют интерес эксперименты Н. Н. Медведева и Л. М. Шабада (1947), которые описали возникновение кистозно-аденоматозных изменений в молочных железах мышей, напоминавшие мастопатию у женщин в результате ряда повторных беременностей без лактации. Авторы не наблюдали картины с выраженной пролиферацией эпителия и ни одного случая рака. Мы считаем, что этот факт, обнаруженный в эксперименте, можно объяснить следующим образом. Известно, что в периоде лактации образуется длительно систирующее желтое тело, которое продуцирует значительное количество прогестерона. При отсутствии лактации и пониженном образовании прогестерона избыточное количество эстрогенов стимулирует к пролиферативным процессам в виде кистозно-аденоматозных изменений подготовленную во время беременности, но не лактирующую молочную железу.

И. А. Эскин, В. И. Каждан и О. В. Святухина (1954 и 1955) изучали суммарное содержание эстрогена (свободного и связанного) и отдельных его фракций (эстрон + эстрадиол и эстриол) в крови здоровых женщин, больных мастопатией и раком молочной железы. Полученные ими данные показали, что при раке молочной железы и мастопатии нет существенных отклонений содержания в крови свободного и связанного эстрогена, а также отдельных его фракций. Этими авторами отмечено, что у большинства больных не обнаружено в середине менструального цикла активных фракций эстрогенов. Таким образом, вопрос о роли эстрогенов в развитии мастопатии, считающийся многими авторами достаточно разрешенным, требует еще дальнейших углубленных исследований.

Термин „мастопатия” предложен в 1927 г. Мошковичем (Moszcwowsch). Из заболеваний молочной железы, обозначаемых термином „мастопатия” он исключил заболевания воспалительного характера и объединил все те патологические состояния, которые можно было бы поставить в связь с ненормальными влияниями, исходящими из яичника независимо от патоморфологической их характеристики. Школа Н. Н. Петрова придерживается предложенного Сембом термина „фиброаденоматозис”. А. И. Абрикосов (1946) отмечает, что, поскольку фиброз в мастопатиях — явление более постоянное, правильное для всех случаев употреблять термин „фиброзная мастопатия”. В настоящее время существует несколько классификаций мастопатий, предложенных различными авторами. Приведем наиболее распространенные.

Читл и Кетлер (Cheatl и Catler, 1931) различают два типа десквамативной эпителиальной гиперплазии молочных желез: 1) мазоплазию, при которой наблюдается десквамация эпителиальных клеток в концевых ходах и их ацинусах; при этом кисты не образуются; по мнению этих авторов, мазоплазия является физиологическим процессом у рожавших женщин; 2) кистозную десквамативную эпителиальную гиперплазию, которая сопровождается образованием кист и часто ведет к новообразовательным процессам доброкачественных (папиломы) и злокачественных (рак) опухолей.

М. Ф. Глазунов (1947) различает „нодозные пролифераты” — аденомы и фиброаденомы и „диффузные пролифераты” — фиброаденоматоз (мастопатию) и интрадуктальные эпителиомы.

Гешиктер (Geschickter, 1945—1947) выделяет следующие формы: 1) мастодимию на почве значительного повышения эстрогенного титра и снижения количества прогестерона или же при резко сниженной функции желтого тела в комбинации с нормальным выделением эстрогенов (относительная эстрогения); при этом наблюдается боль, чувство тяжести в грудной железе, усиливающиеся обычно перед наступлением менструации (циклическая мастопатия по Новаку); 2) аденоз, наблюдаемый у молодых бездетных женщин; эта форма заболевания является следствием высокого титра эстрогенов; он также наблюдается у пожилых женщин в менопаузе в фазе гиперфолликулинемии; 3) кистозная болезнь — одиночная или множественные кисты, которые наблюдаются главным образом в возрасте менопаузы.

Е. М. Кузьмина (1949 и 1952) различает пять форм: 1) дольковую, т. е. железистую, характеризующуюся большим количеством железистых долек на фоне уплотненной стромы; 2) протоковую, характеризующуюся множеством расширенных протоков различного калибра на фоне плотной фиброзной ткани с резко уменьшенным количеством долек; 3) кистозную, когда на фоне измененной стромы видны многочисленные кисты различных размеров; 4) фиброзную, при которой отмечаются сплошные поля фиброзной, часто гиалинизированной ткани с мелкими дольками в ней и расширенными протоками; 5) пролиферативную, характеризующуюся папиллярными, аденоматозными и солидными разрастаниями внутрикистозно расширенных железистых просветов и протоков.

И. Я. Слоним (1955) предлагает следующую классификацию мастопатии, основанную на учете доминирующего клинического признака в сочетании с анатомическими предпосылками:

1) **мастоплазия**; доминирующий симптом — боли и набухание молочных желез, чаще в предменструальный период;

2) **несвоевременная секреция**; доминирующий симптом — выделение жидкости, подобной молоку или молозиву, чаще всего из обоих сосков;

3) **болезнь Минца**; доминирующий симптом — выделение из соска кровянистой, серозной или серозно-геморрагической жидкости;

4) **кистозно-опухолевая форма**; доминирующий симптом — наличие узла (опухоли) в молочной железе;

5) **кисты крупных ходов**; доминирующий симптом — опухоль вблизи соска, часто с втяжением его и сращением с кожей.

Кроме этих 5 чаще всего встречающихся форм, изредка можно встретить следующие характерные случаи:

а) молочные железы одна или обе полностью или частично представляют собой два плотных неподатливых диска — фиброз ткани железы;

б) одна или обе молочные железы при пальпации производят впечатление, как будто они набиты дробью; гистологически обычно-папиллярная форма (аденоз).

Очень важно подчеркнуть, что все перечисленные выше формы могут встречаться в очень типичных случаях, но значительно чаще мастопатии могут представлять пограничные картины, которые не всегда легко и даже возможно ввести в рамки любой классификации.

**Симптомы мастопатии.** Боли в молочной железе не являются постоянным симптомом всех стадий и форм кистозной мастопатии. Характер болей разнообразен: больные жалуются на чувство полноты и давления, расширения в молочных железах, нередко жалуются на интенсивные



колющие боли. В большинстве случаев усиление и ослабление болей связаны с некоторыми периодами менструального цикла. Боли обычно усиливаются перед наступлением менструаций и в течение первых дней менструации. В большинстве случаев они ощущаются в области молочных желез, но нередко иррадиируют в ключицу, плечо, лопатку.

Что касается консистенции молочной железы при кистозной мастопатии, то в одних случаях наблюдается диффузное уплотнение всей железы в целом, а в других — только части ее в виде образования ограниченного участка уплотнения. Нужно сказать, что диффузное уплотнение всей железы наблюдается значительно реже, чем уплотнение отдельных участков. В большинстве случаев такие уплотнения локализуются в верхнем наружном квадранте грудной железы.

При мастопатии могут наблюдаться выделения из соска, светлые и прозрачные, беловатого цвета, желтоватые, напоминающие молозиво. При этом нужно помнить, что у женщины, кормившей грудью, выделения из соска могут продолжаться в течение многих лет после окончания кормления; эти выделения не следует считать патологическими. Однако такие выделения, как серозно-кровянистые и кровянистые, являются патологическими.

Состояние женских половых органов при мастопатии в большинстве случаев не представляет значительных отклонений от нормы. Нередко встречающиеся указания на наличие миомы матки или перенесенные операции по поводу миомы объясняются тем, что в большинстве случаев у женщин, страдавших или страдающих миомой матки, определяется гиперэстрогения, что, без сомнения, могло играть роль и в возникновении мастопатии. Возможно и другое. При повышенной функции яичников вырабатывается значительное количество эстрогенов, в особенности их активные формы — эстрадиол и эстрон. Ввиду отсутствия эндометрия (после удаления матки по поводу миомы) эстрадиол не переходит в малоактивную форму эстриола, оказывая при этом значительное пролиферативное действие на молочные железы. Мастопатия развивается преимущественно у нерожавших или мало рожавших женщин, в периоды длительного отсутствия беременности, родов и лактации (недостаточная экскреция прогестерона). Перенесенный в прошлом мастит не играет существенной роли в возникновении мастопатии.

Для дифференциального диагноза между мастоплазией и фиброзом, кистозно-опухолевой формой мастопатии и диффузными формами рака очень важно использовать симптомы Кенига. Если уплотнение, отчетливо ощущаемое при ощупывании его пальцами, исчезает при исследовании рукой плашмя (при этом ткань железы прижимается к грудной клетке), то в этих случаях диагноз мастоплазии вполне вероятен. В тех случаях, когда опухоль остается, необходимо чрезвычайно тщательно исключить возможные другие процессы. Ощущение опухоли или уплотненного участка при исследовании рукой плашмя в различные фазы менструального цикла является подозрительным на злокачественный характер данного заболевания, вследствие чего необходимо произвести гистологическое исследование иссеченного участка.

В. Гольберт (1953) подвергла гистологическому исследованию 425 препаратов мастопатии и в 73 случаях диагностировала „предраковое состояние”. Она считает возможным относить к этой категории в основном следующие виды пролиферации эпителия: 1) аденоматоз типа микроаденом с более выраженной пролиферацией и атипией гиперхромного эпителия; 2) значительную железистую и сосочковую пролиферацию в просветы кист и протоков по типу внутрипроточной папилломы; 3) очаговую пролиферацию эпителия пузырьков, при которой увеличенные пузырьки цели-

ком или большей частью выполнены эпителиальными клетками, более крупными и сочными, чем обычно; эти разрастания бывают и в просвете протоков и кист; 4) пролиферации эпителия, отличающиеся его полиморфизмом при наличии кист (например, кисты, выстланные мелким гиперхромным эпителием, оттеснившим к центру пролиферирующий светлый апокринный); 5) участки фиброзирующего аденоматоза с очаговой пролиферацией по типу микроаденом или с выполнением просветов разрастаниями по типу солидного рака или с наличием узких стержней более крупного гиперхромного эпителия, теряющегося в фиброзной основе.

Нужно иметь в виду, что у больных мастопатией рак молочной железы развивается чаще, чем у здоровых женщин. Однако считать все случаи мастопатии предраковым состоянием, конечно, нельзя. „Представление о болезни Реклю как о прекарциноматозе правильно лишь постольку, поскольку болезнь действительно часто предшествует раку. Обязательной связи этих двух явлений, однако, нет” (И. В. Давыдовский).

Все же больная мастопатией должна находиться под систематическим наблюдением и контролем онколога. При малейшем подозрении на злокачественность необходимо сделать биопсию и гистологическое исследование.

**Л е ч е н и е.** Для лечения хронического кистозного мастита применяют различные методы: хирургическое вмешательство, лучевую и гормональную терапию. Даже при хирургическом лечении имеется тенденция к консервативному методу оперативного вмешательства, так как в основном хронический кистозный мастит считается доброкачественной опухолью. Терапия кистозного мастита заключается во введении гормональных препаратов по двум модификациям.

1. Некоторые вводят большие дозы эстрогенов (по 20 000 МЕ ежедневно) в течение 6—8 дней; это мероприятие направлено на подавление функции передней доли гипофиза и тем самым на уменьшение выделения эстрогенов и пролактина.

Еще в 1936 г. Даль-Иверсен применил фолликулин в 22 случаях мастопатии. Этот автор назначал фолликулин по 2000—4000 МЕ внутрь в сутки или же внутримышечно по 10 000—20 000 МЕ в неделю; продолжительность лечения 3—6 месяцев. При этом он наблюдал в 18 из 22 случаев значительное улучшение. Тэйлор (1942) применял различные дозы эстрогенов — от 3000 до 600 000 МЕ в месяц. При этом он мог отметить улучшение в смысле уменьшения болей в половине случаев при любой из примененных им дозировок эстрогена. На секрецию из соска лечение не влияло, что очень важно и не находит себе объяснения. И. Я. Слоним (1939—1941) проводил лечение мастопатии инъекциями бензоэль-фолликулола, вводя его дважды в неделю по 2000—4000 МЕ, т. е. по 15 000—30 000 МЕ в месяц. Уменьшение болей и предменструальных набуханий наблюдалось у большинства больных, но все же непостоянно; на выделение из соска лечение почти не действовало. Эффект лечения бывал кратковременным.

**Прогестерон.** Гешиктер (1947) применял при мастопатии прогестерон (по 5 мг 2 раза в неделю внутримышечно во второй половине цикла, в течение 1—2 месяцев). Субъективное улучшение наблюдалось во всех случаях, но мелкие узелки продолжали оставаться. Н. Н. Кукин и В. Р. Клячко (1953) рекомендуют прогестерон или же прегнин. Гормон желтого тела или прегнин они вводили во второй (лютеиновой) фазе менструального цикла; лечение проводили в течение 2—5 циклов. Из 76 больных значительное улучшение наступило у 23, улучшение — у 29, эффекта не было у 24.

Целесообразно проведение курса лечения тестостерон-пропионатом по 25 мг через день, всего 10—12 инъекций или метилтестостероном 3 раза в день по 3 таблетки (по 5 мг) ежедневно в течение 2—3 недель. Применение тестостерона (андрогенов) значительно безопаснее, чем введение эстрогенов в смысле гарантии от развития рака молочной железы.

Андрогены вводят во второй половине менструального цикла (4—5 инъекций по 10 мг). Хорошие результаты получили Тейльхефер, Тэйлор, Гешиктер и др. Мы применяем тестостерон-пропионат по 25 мг 2—3 раза в неделю во второй половине менструального цикла. Даже при применении 50 мг 2 раза в неделю мы не могли отметить явлений маскулинизации, так как такие дозы в течение 2 недель с последующим перерывом в 2 недели (в первой фазе менструального цикла) еще слишком малы для того, чтобы вызвать рост волос на необычных для женщины местах, огрубение голоса и пр. Тестостерон также применяется при кистозной форме для предупреждения рецидивов. Положительный эффект оказывают не только внутримышечные инъекции андрогенов, но и мази для втирания в молочную железу по следующей прописи:

Rp. Testosteron propionat 0,05 (= 50 мг)  
Oleum vaselini 25,0  
MDS. Наружное

К сожалению, эффект от этой терапии лишь кратковременный. При этом нужно также отметить, что на выделения из соска андрогены влияния не оказывают.

Таким образом, для многих начальных форм мастопатии гормональная терапия дает субъективное улучшение. Систематическое проведение гормональной терапии в течение многих (5—8) циклов может дать благоприятные результаты в смысле уменьшения, а в некоторых случаях и исчезновения участков уплотнения; в других случаях задерживается прогрессирование изменений тканей желез (при мастоплазии и несвоевременной секреции). В далеко зашедших случаях, т. е. при кистах крупных входов, болезни Минца, показана операция. Гормональная терапия андрогенами показана также после частичных операций по поводу мастопатии. Необходимо еще раз подчеркнуть, что пролиферирующие формы кистозного мастита подозрительны на рак. Даже в случаях хорошего эффекта от консервативной терапии и общего хорошего самочувствия систематический врачебный контроль каждые 2—3 месяца обязателен.

## XXVII. КРАУРОЗ. ЛЕЙКОПЛАКИЯ

Медленный процесс наступления атрофии наружных половых органов и влагалища наблюдается как физиологический процесс в менопаузе вследствие исчезновения или значительного снижения в организме женщины эстрогенов. При патологических условиях усиленный процесс сморщивания наружных половых органов и влагалища приводит к образованию крауроза. Таким образом, крауроз образуется при наличии условий, приводящих к патологическому сморщиванию или атрофии тканей влагалища, причем эти условия должны комбинироваться с другими изменениями, обычно происходящими в организме женщины в период менопаузы. При этом подкожная клетчатка больших губ исчезает, вследствие чего последние уплощаются, поверхность кожи истончается и краснеет. Вульварное кольцо настолько сжимается, а вход во влагалище настолько суживается, что половой акт становится невозможным. Выше говорилось о том, что крауроз является следствием исчезновения эстрогенов в климактерическом возрасте и в менопаузе. В большинстве случаев это действительно так, однако крауроз встречается и у молодых, нормально менструирующих женщин.

То обстоятельство, что крауроз наблюдается у женщин пожилого возраста, дало основание приписывать основную роль в развитии этого заболевания нарушению гормональной функции яичников. Нужно полагать, что имеются и другие причины возникновения крауроза, скорее всего нарушение нервной трофики влагалища и наружных половых органов, что может встречаться, конечно, значительно чаще в пожилом возрасте, но при известных обстоятельствах возможно и у молодых женщин. Вначале происходит сморщивание и атрофия слизистой оболочки и кожных покровов больших губ. Такое состояние является чистой формой крауроза. В дальнейшем (возможно, вследствие внедрения инфекции) возникает дерматит и хронический и атрофический вульвит. В запущенных случаях процесс сморщивания с тенденцией к индурации и кератинизации кожи распространяется к анусу и промежности, причем образуются лейкоплакические очаги, трещины и так называемый лейкоплакический вульвит. Вначале больная чувствует зуд, а в дальнейшем вследствие присоединившейся инфекции — жжение, резкие боли при половых сношениях, а в запущенных случаях половой акт становится невозможным.

**Лечение.** Принимая во внимание, что в большинстве случаев крауроз наблюдается в климактерическом возрасте женщины и в менопаузе вследствие снижения или исчезновения фолликулярного гормона, для лечения крауроза применяют мази, в состав которых входят эстрогены. Мази или глобулы с успехом применяют в течение 2—3 недель

при старческом вагините. Время от времени это лечение можно повторять. В далеко зашедших случаях со вторичными изменениями, кроме мазей или глобулей, применяют эстрогены также путем внутримышечных инъекций или приема внутрь стильбенов по 5000 МЕ 2—3 раза в неделю. Нужно сказать, что эстрогены дают хороший результат в смысле облегчения или даже полного исчезновения тягостных симптомов зуда и жжения, но они мало влияют на течение атрофического процесса в отношении его ослабления или исчезновения. При переходе крауроза в лейкоплакию показана операция, тем более что местная гормонотерапия в большинстве случаев неэффективна и не исключена возможность перехода лейкоплакии в рак. Поэтому при лейкоплакии рекомендуется воздерживаться от применения эстрогенов даже в виде мазей.

---

акusher-lib.ru

## XXVIII. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Половые гормоны вызывают процессы пролиферации, однако одного этого недостаточно для образования раковой опухоли. Эстрогенные гормоны могут вызывать пролиферационные процессы в матке и молочной железе, но индуцировать рак они не могут. Эстрогены не только стимулируют рост раковых клеток, они могут также провоцировать проявление и ускорение роста еще не выявленных, но уже существующих в организме раковых опухолей. Вместе с тем нужно сказать, что при раке молочной железы кастрация является вполне рациональным мероприятием, так как исключение яичников и продукции эстрогенов явно снижают пролиферативные процессы в молочной железе, которая находится под контролем гормонов яичника и гипофиза.

У женщин, больных раком половых органов, в моче находят незначительные количества прогестерона. По Маринуччи, прогестерон обладает свойством угнетать рост раковых клеток. Однако имеются указания на активизацию ракового процесса под влиянием прогестерона. Таким образом, роль желтого тела в течении рака молочной железы еще недостаточно ясна и требует дальнейших исследований.

При лечении рака женских половых органов мужскими половыми гормонами эффект должен быть рассчитан не на прямой антагонизм между андрогенами и эстрогенами, а, по-видимому, на угнетающее воздействие мужского гормона на гипофиз. Вместе с тем известно, что большие дозы эстрогенов также угнетают функцию гипофиза. Следовательно, как это ни парадоксально, при лечении рака женских половых органов применяют не только мужской, но и женский половой гормон, т. е. эстроген [Шмеллинг (Schmölling, 1953)]. Таким образом, для лечения рака женских половых органов пользуются следующими гормонами: эстрогенами натуральными или синтетическими, тестостерон-пропионатом, метилтестостероном. Возникает вопрос: в каких случаях эффективнее применять тот или иной гормон?

Клинические наблюдения показывают, что у женщин в доклимактерическом возрасте при лечении рака мужским половым гормоном получают лучшие результаты, чем у женщин в период климакса или в менопаузе. Об этом сделали заключение на основании чисто эмпирических данных, но как это объяснить?

Нам представляется возможным следующее объяснение. Во-первых, в период климактерия и менопаузы, особенно последней, выделение гонадотропного гормона резко повышено и, для того чтобы „нейтрализовать” эти большие количества гонадотропного гормона, нужны значительно большие дозы мужского гормона, чем у женщины до менопаузы; следо-

вательно, одинаковые дозы, применяемые больным в разном возрасте, не равноценны. Во-вторых, хотя гонадотропные гормоны неспецифичны для пола и одинаково стимулируют как женские, так и мужские половые железы, характер воздействия последних на гипофиз различен: если эстрогены в больших дозах угнетают функцию гипофиза, то мужские половые гормоны не обладают свойством в такой же мере угнетать женский гипофиз. Из этого следует, что в климактерическом возрасте и в менопаузе применять мужские гормоны нерационально и, кроме того, в этом возрасте эффективнее использование эстрогенов. До наступления менопаузы применять эстрогены не следует, так как этим можно вызвать ухудшение состояния больной.

Обобщая приведенные соображения, можно сказать: мужские гормоны следует применять до климакса, а эстрогены — в климактерическом возрасте и в менопаузе. В первые годы гормонотерапии рака женских половых органов возлагали большие надежды на этот метод, но в дальнейшем он принес некоторое разочарование, особенно тем, кто ожидал от него слишком много. Необходимо без излишних увлечений использовать возможность, присущие гормонотерапии и не игнорировать оперативное или лучевое лечение. Гормонотерапия дает улучшение общего состояния, уменьшение болей, улучшение аппетита и прибавление в весе. К сожалению, гормонотерапия малоэффективна при метастазах рака в легких и костях. Во многих случаях при улучшении общего самочувствия больных гистологическая картина опухоли оставалась без изменений. Если в опухолях под влиянием гормонотерапии наступают изменения, они несут тот же характер, как и после применения лучевой терапии.

**Лечение.** До настоящего времени не существует единой всеми признанной дозировки эстрогенных и андрогенных гормонов при лечении рака женских половых органов и молочной железы. Общая доза варьирует между 2000 и 12 000 мг тестостерона. Абель (Abel) при общей дозировке в 6000 мг вводит еженедельно по 150 мг тестостерон-пропионата. Немировский (Nemirovsky) при неоперабельном раке шейки матки инъецирует через день 10—25 мг тестостерон-пропионата общей дозой между 500 и 700 мг. Шмеллинг (1953) применяет следующую схему: мужские половые гормоны в первые 21 день по 100 мг, всего 2100 мг, в последующие 4 недели еженедельно по 300 мг, всего 1200 мг, а затем еженедельно по 75—100 мг в течение следующих 5 недель, что равняется примерно 500 мг; общая доза 3800 мг. Перед выпиской из клиники вводят еще (имплантируют) 100 мг кристаллического мужского гормона. Это высшая граница дозировки; в среднем этот автор применяет общую дозу в 3 г; дозировку в 4 г он считает оптимальной для курса лечения в течение 3 месяцев. По мнению ряда авторов, имеет значение не только дозировка, но и длительность курса лечения.

А. К. Перлова (1953) предлагает комплексную терапию для профилактики метастазов и рецидивов рака яичников. В комплекс входит рентгенотерапия, переливание крови и введение тестостерон-пропионата или метилтестостерона; общая доза андрогенов 5—8 г.

Мы применяем следующую схему: первые 20 дней 2 раза в день по 50 мг, что равно 2000 мг; следующие 20 дней один раз в день по 50 мг, что составляет 1000 мг; затем 40 дней ежедневно по 25 мг, что равно 1000 мг; всего 4000 мг, или 4 г.

**Лечение эстрогенами.** Если при применении мужского полового гормона дозировка его одинакова или почти одинакова для всех мужских препаратов, то при назначении эстрогенов требуется определенная дифференциация в дозировке в зависимости от применяемого эстрогена. По Шмеллингу (1953), самая низкая общая доза диэтилстильб-

эстрола 4 г в течение 3—6 месяцев. Он предлагает вводить ежедневно по 30 мг этого препарата; лечение продолжается 5 месяцев. Таким образом, общая доза диэтилстильбэстрола 4,5 г.

Принимая во внимание то обстоятельство, что наличие в организме прогестерона может противодействовать терапевтическому действию эстрогенов, применяемых с целью подавления фолликулостимулирующей функции гипофиза, О. В. Святухина предлагает выключить функции источника прогестерона как яичникового, так и кортикального происхождения. Поэтому, помимо овариэктомии, она предлагает дополнительно вводить кортизон больным, находящимся непродолжительное время в менопаузе и менструирующим больным. На основании своего материала О. В. Святухина приходит к заключению, что применение синэстролотерапии больным в IV стадии рака молочной железы, находящимся в глубокой менопаузе, оправдано, так как дает ремиссию более чем в половине случаев. Первый опыт применения синэстролотерапии на фоне овариэктомии у больных в менопаузе, длящейся до 5 лет, дал лучшие результаты, чем одна синэстролотерапия в аналогичной группе больных.

Высокая дозировка мужских гормонов, как известно, вызывает ряд побочных действий, которые выражаются в следующем: голос становится низким, грубоватым, мужеподобным; начинают расти волосы на лице, животе и бедрах по мужскому типу; повышается половое чувство, наступают отеки; у некоторых больных отмечается тошнота, рвота и гиперкальциемия. При применении больших доз женского гормона отмечается пигментация, в особенности вокруг сосков молочных желез, отечность, кровотечение и также гиперкальциемия. Как указывалось выше, такие явления, как рост волос, мужеподобный голос, непостоянны; они проходят после окончания курса лечения точно так же, как и повышенное половое чувство. Эти явления не столь опасны, тем более что они не лишают женщину ее женственности.

Заслуживают серьезного внимания отечность и значительное повышение содержания кальция в крови. При первых появлениях отека необходимо перевести больную на диету, бедную минеральными солями, и назначить внутрь хлористый аммоний. Так же как и назначение ртутных препаратов, это дает хороший эффект и позволяет продолжать гормональную терапию.

Значительно более серьезным осложнением является гиперкальциемия, которая может явиться причиной тяжелых нарушений функций почек и центральной нервной системы. Большие дозы гормонов могут вызвать резкое повышение кальция в крови и в конечном итоге повести к смерти. Поэтому при применении больших доз гормонов, как мужских, так и женских, необходимо хотя бы раз в неделю проверять зеркало кальция в крови больных. Первыми признаками гиперкальциемии являются сонливость и потеря аппетита; в дальнейшем развивается ступор и общее падение тонуса всего организма. При первых явлениях гиперкальциемии необходимо прервать гормональное лечение. При этих состояниях рекомендуется вводить внутривенно 2,5% раствор лимоннокислого натрия. При применении больших доз эстрогенов возникает опасность маточных кровотечений, которые нередко бывают настолько интенсивными, что приходится производить выскабливание слизистой матки.

При раке молочной железы, а также после операции по поводу этого заболевания маточные кровотечения должны навести на мысль о возможности рака матки. При наличии тяжелых побочных явлений гормональная терапия, конечно, должна быть прервана, однако она может быть возобновлена, но при условии замены одного гормо-



нального препарата другим. В некоторых случаях такая перемена препаратов дает хорошие результаты и лечение протекает без побочных явлений. Помимо улучшения общего состояния и веры таких больных в исцеление, нужно отметить, что гормональная терапия дает иногда некоторые положительные результаты при метастазах в легких. Конечно, о полном излечении при применении гормонотерапии говорить не приходится, однако продолжительность жизни больных, леченных гормонами, в среднем увеличивается на 12 месяцев.

Говоря об эффективности гормональной терапии в зависимости от возраста больных, нужно признать, что пожилые больные (в менопаузе), которым была применена терапия эстрогенами, продолжают жить дольше, чем молодые женщины, больные раком половых органов или молочной железы. Это не относится к тем больным женщинам в менопаузе, которые прошли курс лечения мужским половым гормоном.

Резюмируя сказанное, нужно отметить следующее: 1) гормональная терапия рака — это лишь паллиатив; 2) хирургическое удаление опухоли, лучевая терапия являются до сих пор наиболее эффективными методами лечения рака; 3) гормональная терапия — только метод профилактики и лечения рецидивов и метастазов после оперативного или лучевого лечения; 4) гормональная терапия не дает уменьшения раковой опухоли; 5) гормональная терапия повышает общий тонус больной и удлиняет ее жизнь.

## XXIX. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

В средней полосе Европейской части Советского Союза половое созревание у девушек обычно начинается в 13—14 лет, однако наблюдаются широкие индивидуальные вариации. В некоторых случаях половое созревание может начаться раньше или позже означенного среднего возраста. Так, начало менструации в 11—12 лет или в 15—16 лет нельзя считать ненормальным, т. е. преждевременным или же поздним. Начало менструаций ранее 10 лет и позже 16 является уже следствием каких-то ненормальных процессов, происходящих в организме девочки в одних случаях вследствие недостаточного развития, а в других — вследствие чрезмерно быстрых темпов развития или же ненормальностей на почве патологических процессов в различных органах, преимущественно в железах внутренней секреции. Преждевременное половое созревание является также следствием наличия опухоли (новообразования) половых и экстрагенитальных желез. Встречаются и другие причины общего характера, связанные с повышенными против нормы темпами развития всего организма девочки в целом.

Грингиль (Greenhill) различает следующие группы преждевременного полового созревания: 1) преждевременное половое созревание, связанное с опухолью надпочечника, сопровождающееся в большинстве случаев вирилизмом (гирсутизмом, увеличенным клитором и значительным развитием всей мускулатуры); преждевременное наступление менструаций наблюдается редко; 2) преждевременное половое созревание, связанное с опухолями яичников (гранулезно-клеточные опухоли, текомы); 3) преждевременное созревание, связанное с повреждениями мозга или эпифиза (опухоли серого бугра, эпифиза, водянка мозга, вентрикулярные кисты); 4) „конституциональный тип” по Е. Новаку: наступление менструаций до 8-летнего возраста и даже в 15-месячном возрасте; наличие овуляции доказано на лапаротомии; после 10—11 лет эти дети уже ничем не отличаются от других девочек.

Рассмотрим вначале преждевременное половое созревание, наступающее на почве (как следствие) новообразовательных опухолей яичников, при которых продуцируется большое количество эстрогенного гормона, так называемые феминизирующие опухоли яичников.

Гранулезно-клеточный рак яичника, как мы уже отмечали выше, встречается как перед началом полового созревания, так и в течение репродуктивного периода женщины и в менопаузе. Если эта опухоль появляется до начала полового созревания, т. е. перед началом нормальной секреторной функции яичника, то наступают клинические симптомы преждевременного полового созревания, т. е. прежде-

временно наступают менструации, развиваются вторичные половые признаки (гипертрофия молочных желез, появление волос на лобке и под мышками, развитие наружных половых органов, увеличение матки). После удаления опухоли эти явления исчезают. Преждевременно наступившие менструации являются ановуляторными, следовательно, с однофазным циклом и выделением одного только эстрогенного гормона, без образования желтого тела и экскреции прогестерона. В этом отношении преждевременное половое созревание, в основе которого лежит гранулезоклеточный рак яичника, отличается по своему течению от преждевременного полового созревания, вызванного другими причинами, когда наблюдаются менструации и овуляция.

При односторонней опухоли яичника в юном возрасте можно удалить только опухоль (пораженного яичника), оставив второй яичник и матку. Однако после операции необходимо систематическое наблюдение врача за состоянием и функцией оставшегося яичника. У взрослой женщины экстирпируют матку с придатками. Однако некоторые авторы приводят данные о хорошем состоянии женщин после консервативной операции (удаление только опухоли) и даже случаи наступления беременности и родов после удаления опухоли.

**Адреналокортикальные нарушения.** Как мы уже указывали выше, кора надпочечников интимно связана с функцией половых желез и нарушение в коре надпочечников (гиперплазия или аденома) вызывает ряд изменений функции половых желез и во всем организме. Если нарушения в коре надпочечников являются врожденными, то в таких случаях часто наблюдаются явления ложного гермафродитизма. Если же эти нарушения в коре проявляются в раннем детстве, наступает преждевременное половое созревание и адреналовый вирилизм.

Нарушения в коре могут проявиться и у молодых женщин и сопровождаться вирилизмом, о чем подробнее будет говориться в главе о вирилизме. Нужно сказать, что явления преждевременного полового созревания очень часто сопровождаются вирилизмом и при изложении вопроса о преждевременном половом созревании иногда весьма трудно отрешиться от описания симптомов вирилизма, так как эти симптомы тесно переплетаются с теми, которые наблюдаются при преждевременном половом созревании.

Ввиду того что вирилизм наблюдается не только у детей, но и у взрослых женщин, мы полагаем, что целесообразнее вопросы вирилизма выделить в отдельный раздел. Это несколько сложнее для автора и, возможно, потребует в известной мере некоторых повторений, но для большей ясности, а главное, систематизации клинических особенностей течения этой патологии такой метод изложения нам кажется более полезным.

У девочек преждевременное половое созревание почти всегда сопровождается большей или меньшей степенью маскулинизации. Бросается в глаза общее сильное развитие тела, хорошо выраженная мускулатура — развитие так называемого атлетического типа, но вместе с тем имеется тенденция к ожирению. Отмечается усиленный рост волос на всем теле по мужскому типу. Наружные половые органы увеличиваются: значительно увеличивается клитор, голос становится низким.

Преждевременное наступление менструаций встречается в значительном проценте случаев, но реже, чем при гранулезоклеточном раке яичника. Выделение 17-кетостероидов при преждевременном половом созревании, сопровождающемся вирилизмом, увеличено по сравнению с нормой. Так, диагноз аденомы коры надпочечников очень часто ставят

на основании перечисленных выше симптомов, однако для диагностирования опухоли коры надпочечника нельзя ограничиться явлениями вирилизма; в каждом отдельном случае необходимо произвести тщательное и полное обследование, чтобы установить наличие опухоли коры путем пиелографии, оксисупраренографии, а в более трудных случаях прибегнуть к пробной операции. Удаление опухоли дает хороший эффект.

Преждевременное половое созревание наблюдается при нарушениях функции гипоталамуса не только вследствие образования в нем опухоли, а чаще вследствие нарушения функции этой чрезвычайно важной области после перенесенного энцефалита.

Помимо описанных тяжелых заболеваний, являющихся причинами преждевременного полового созревания, наблюдается категория девочек, у которых не обнаруживается никаких опухолей как генитального, так и экстрагенитального происхождения, но вместе с тем все явления преждевременного полового созревания проявляются весьма ярко. Хотя признаки полового созревания наступают в 8—9 лет, установить какие-либо видимые причины не удается. Э. Новак приводит интересные данные о наступлении менструаций у 9 девочек в возрасте до 8 лет, а у одной в возрасте 15 месяцев. Наличие овуляции у этих детей было доказано путем лапаротомии. Такие девочки быстро развиваются физически и могут забеременеть; вследствие этого их необходимо оберегать от возможности зачатия. К 12—14 годам, когда менструации уже наступают у нормально развившихся девочек, они уже ничем не отличаются от своих сверстниц.

Если видимых причин преждевременного полового созревания нет, иногда возможны субклинические симптомы опухоли, но они так слабо выражены, что уловить их не удастся. Нужно сказать, что длительное наблюдение за такими детьми не дает никаких оснований говорить о наличии у них опухоли.

Несмотря на преждевременное половое созревание, психика этих детей остается детской. Наряду с общим ранним развитием организма (атлетическое телосложение) нужно отметить и раннее окостенение. Несмотря на очень ранний возраст наступления менструации, нужно помнить о возможности зачатия. Правда, если причиной преждевременного полового созревания является наличие гранулезной опухоли яичника, менструация является ановуляторной, поэтому наступление беременности невозможно, но если причиной являются другие моменты, овуляция при этом имеет место и может наступить беременность; поэтому, повторяем, таких детей надо оберегать от возможности наступления зачатия. В 3 случаях Э. Новак нашел на лапаротомии желтые тела, т. е. мог удостовериться в том, что имела место овуляция; гонадотропный гормон у этих девочек определяется в таком же количестве, как и у взрослых. Хотя случаи беременности и родов в раннем возрасте у девочек известны, мы приведем некоторые эксквизитные наблюдения.

1. Случай Галлера (1751). Анна Мумменталер начала менструировать с 2 лет, родила в возрасте 9 лет и продолжала менструировать до 52 лет.
2. Случай Мандесло. Девочка начала менструировать в возрасте 3 лет и в 10 лет родила сына.
3. П. Х. Хажинским и С. И. Ершовым описан случай родов у 6-летней девочки.
4. Имеются сведения, что в Южной Америке 5-летняя девочка родила ребенка.
5. В 1913 г. Ленц собрал 10 случаев родов у девочек в возрасте от 9 до 12 лет.

**Лечение.** При наличии гранулезной опухоли яичника показана операция. При преждевременном половом созревании на почве нарушения

функции коры надпочечника требуется чрезвычайно тщательное исследование; при наличии опухоли коры показана операция; при незначительно выраженных симптомах и нерезко выраженных изменениях в коре надпочечника необходимо выжидание и систематическое врачебное наблюдение, так как в некоторых случаях с годами симптомы проходят самопроизвольно, без какого-либо лечения.

При наличии резко выраженных симптомов, когда в процессе обследования консервативными методами не удастся установить наличие опухоли, показана пробная лапаротомия. В первую очередь следует успокоить больных детей и родителей, причем последним важно указать на необходимость оберегать таких девочек от беременности.

---

akusher-lib.ru

### XXX. ВИРИЛИЗМ

Вирилизм, или явно выраженные мужские признаки, может проявляться в раннем возрасте, в юности, в зрелом возрасте и в менопаузе. Причины, вызывающие вирилизм, весьма разнообразны, нередко они те же, что и при преждевременном половом созревании. К этим причинам относится гранулезно-клеточный рак яичника, гиперплазия или аденома коры надпочечников, аренобластома яичника, болезнь Иценко—Кушинга. Вирилизм часто является сопровождающим патологическим состоянием в синдроме преждевременного полового созревания.

При вирилизме бросается в глаза один из его симптомов — гирсутизм. У девочки или у взрослой женщины начинается усиленный рост волос по мужскому типу на лобке, животе, бедрах, а также на лице в виде усов и бороды, что заставляет иногда таких больных даже бриться. Грудь становится плоской, молочные железы атрофируются. Голос становится грубым, низким. Как правило, наступает аменорея.

При гинекологическом обследовании наружные половые органы несколько уменьшены, в большинстве случаев клитор гипертрофирован и нередко настолько увеличен, что закрывает отверстие мочеиспускательного канала, создавая затруднение для акта мочеиспускания. Ожирение — нередкое явление при вирилизме.

Вирилизм часто сопровождается гипертонией, а в тех случаях, когда его причиной является нарушение функции надпочечников, наблюдается гипергликемия (легкая степень диабета). Эти симптомы в различных случаях варьируют в различной степени. Если гиперплазия или аденома коры надпочечников обнаруживается до полового созревания, то наступает преждевременное половое созревание, часто комбинирующееся с вирилизмом. Если же гиперплазия или аденома коры надпочечников обнаруживается после полового созревания, у взрослой женщины, то появляется вирилизм, который нужно рассматривать как адреногенитальный синдром.

Явления вирилизма часто наступают в связи с болезнью Иценко—Кушинга. Причиной описанного этими авторами синдрома является в большинстве случаев аденома из базофильных клеток передней доли гипофиза. Синдром этот во многом сходен с тем синдромом, который имеет место при опухоли коры надпочечников. Несмотря на различие патогенеза обоих заболеваний, клиническое проявление их настолько сходно, что весьма часто очень трудно дифференцировать этиологию заболевания и установить, имеем ли мы дело с болезнью Иценко—Кушинга или с аденомой коры надпочечников. Ряд экспериментальных данных и систематическое клиническое наблюдение указывают на тесную связь между передней долей гипофиза и корой надпочечников. Это совершенно понятно, так как

хорошо известно, что кора надпочечников находится под контролем адренкортикотропного гормона гипофиза.

Нарушение функции коры надпочечников проявляется главным образом в виде пониженного или усиленного образования гормонов коры. В отношении проявления клинических симптомов совершенно безразлично, является ли заболевание надпочечников первичным или вторичным. У больных женщин, страдающих синдромом Иценко—Кушинга, так же как и при наличии гиперплазии или аденомы коры надпочечников, могут проявиться симптомы вирилизма.

Кушинг описал следующие симптомы, характерные для болезни Иценко—Кушинга: „1) Быстро развивающееся, типично распределяющееся и обычно болезненное *ожирение* (в одном случае прибавка в весе достигла 40 % первоначального веса), которое охватывает лицо, шею и туловище, оставляя конечности худыми; 2) *наклонность к кифозу позвоночника*, приводящему к уменьшению роста и сопровождающемуся болями в спине и пояснице; 3) *нарушение половой функции, проявляющееся у женщин в рано наступающей аменорее* и у мужчин в функциональной импотенции; 4) изменение в обычном оволосении — *тенденция к гипотрихозу лица и туловища у женщин и подростков — мальчиков* и по-видимому, обратное явление у взрослых мужчин; 5) *темноватый или цианотичный вид кожи с багровыми атрофическими полосами*; 6) *повышенное кровяное давление* наблюдается во всех случаях; 7) *тенденция к эритроемии* (количество красных кровяных шариков превышало 5 млн. в 5 из 9 обследованных случаев); 8) различные боли в спине, животе, утомляемость и крайняя общая слабость” (Кушинг).

Из опухолей яичника, которые являются причиной вирилизма, надо указать на аренобластому яичника. Термин „аренобластома” предложен для группы опухолей, строение которых характерно для мужских гонад с гистологической картиной различной степени дифференциации этих гонадных структур. Эту опухоль находят у молодых женщин в возрасте 20—30 лет и ранее — в 15—20 лет, но они могут встречаться и в пожилом возрасте — в менопаузе.

Различают две фазы клинического проявления аренобластомы. Первая фаза — *дефеминизация*, когда женщина начинает утрачивать свой женский облик, подкожная жировая клетчатка истощается, в особенности на характерных для женщины местах, вследствие чего теряется округлость очертаний женской фигуры. Молочные железы атрофируются, грудь упрощается. Вторая фаза — *маскулинизация*. Женщина начинает приобретать некоторые особенности мужчины: голос грубеет, становится низким, мужеподобным, наблюдается рост волос по мужскому типу на необычных для женщины частях тела (гирсутизм); клитор гипертрофируется. Однако первым симптомом нужно признать аменорею; менструации при этом прекращаются внезапно, не проходя стадии уменьшения. Далее наступает регресс молочных желез, вплоть до их исчезновения. Изменения происходят обычно в следующем порядке: изменение фигуры, ступенчатое изменение женских контуров, затем наступают явления гирсутизма, далее изменение голоса (низкий, мужеподобный) и, наконец, гипертрофия клитора.

Выделение 17-кетостероидов у этих больных повышено, однако гормональная диагностика затруднительна, так как в большинстве случаев выделение 17-кетостероидов увеличено нерезко.

Для дифференциальной диагностики между поражением надпочечника и яичника проводят исследование 17-кетостероидов по фракциям. При повышенной экстракции гормонов IV и V фракций нужно полагать, что причиной вирилизма являются изменения функции яичника с усиленным выделением андрогенов (аренобластома, мелкокистозное превраще-

ние яичника). Повышенная экскреция гормонов II, III, VI и VII фракций свидетельствует о нарушении функции надпочечников (гиперплазия, опухоль надпочечника). С этой же целью можно применить и так называемую кортизоновую пробу (см. раздел „Гирсутизм“).

Лечение вирилизма оперативное. У женщин старше 35—40 лет удаляют оба яичника, у молодых женщин — только один яичник. После удаления опухоли явления вирилизма быстро проходят; первым симптомом исчезновения вирилизма является наступление менструации. Описаны даже случаи наступления беременности после операции.

В тех случаях, когда исключается опухоль надпочечника или аренобластома, а причиной вирилизма является гиперфункция коры надпочечника, в настоящее время предложено применять кортизон.

При вирилизме анатомический и функциональный дефект надпочечников заключается, по-видимому, в поражении пучковой зоны коры. Так как пучковая зона участвует в образовании глюкокортикоидов, в том числе кортизона, то основной причиной заболевания признают нарушение функции этой зоны. Кортизон является тем кортикостероидом, который угнетает выделение гипофизом аденокортикотропного гормона (АКТГ). В отсутствие глюкокортикоидов происходит гиперпродукция АКТГ, который стимулирует функцию только *zona reticularis*, так как *zona fascicularis* поражена. Гиперпластические процессы в *zona reticularis*, являясь причиной вирилизма, вместе с тем могут угнетать образование в гипофизе гонадотропных гормонов, что обычно предшествует ненормальному выделению 17-кетостероидов.

Уменьшение выделения фолликулостимулирующего гормона наблюдается при прогрессировании заболевания при псевдогермафродитизме в старшем (не детском) возрасте; в этих случаях созревание фолликулов не происходит. Отсутствие овуляции объясняется также недостатком лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза.

Введение кортизона, по-видимому, может рассматриваться как замещающая терапия при поражении функции *zona fascicularis* коры надпочечника. Угнетая (снижая) выделение АКТГ, кортизон тем самым снижает образование андрогенов в *zona reticularis*. Уменьшение андрогенов содействует повышению выделения лютеинизирующего гормона и эстрогенов; в результате наступает овуляция.

---



## XXXI. ГИРСУТИЗМ (ГИПЕРТРИХОЗ)

Гирсутизм — обволосение на необычных для женщины местах (живот, лицо, грудь) — является в большинстве случаев одним из симптомов вирилизма — маскулинизации, наряду с другими симптомами, как гипертрофия клитора, низкий мужеподобный голос и др.<sup>1</sup> Однако гирсутизм может наблюдаться как самостоятельное явление и у нормально менструирующих женщин, у которых в прошлом были беременности и роды. Гирсутизм наблюдается при дисфункции гипофиза, а также при овариальной недостаточности, особенно у женщин в менопаузе, когда выработка эстрогенов резко уменьшается.

Незначительно выраженный гирсутизм не является серьезным заболеванием, хотя необычный и усиленный рост волос угнетает психику многих женщин. Нерезко выраженное оволосение не всегда является следствием патологических изменений функции надпочечников и яичников; нередко это носит чисто конституциональный характер и наблюдается у матери, сестер „больной”. Количество 17-кетостероидов у больных не увеличено, половые гормоны экскретируются также в нормальных количествах. В таких случаях гормональная терапия не показана.

Однако нельзя забывать, что гирсутизм является симптомом и серьезных нарушений функции надпочечников и яичников и даже наличия новообразования этих органов. Явление гирсутизма наблюдается при повышенном образовании андрогенов в патологически измененных яичниках (аренобластома), усиленной продукции андрогенов вследствие патологически измененной функции коры надпочечника или же повышенной экскреции адренокортикотропного гормона. Гирсутизм без других симптомов вирильного синдрома наблюдается при кистозном перерождении яичников (штейн-левенталевский синдром характеризуется гиперплазией коркового слоя яичников и обильным количеством кистозно измененных фолликулов). При этом выделение 17-кетостероидов не повышено. Гирсутизм надпочечникового происхождения, как правило, сопровождается повышением выделения в моче 17-кетостероидов.

При гирсутизме, обусловленном гиперплазией коры надпочечников, первичным фактором является повышенная продукция АКТГ. Введение таким больным кортизона ведет к торможению выделения АКТГ и тем самым к снижению экскреции 17-кетостероидов. При опухолях надпочечников образование кортикостероидов не зависит от стимуляции коры надпочечников АКТГ; введение извне кортизона увеличивает количество кортикоидов и продуктов их обмена — 17-кетостероидов.

<sup>1</sup> См. разделы „Преждевременное половое созревание” и „Вирилизм”.

Для дифференциальной диагностики вирилизма, вызванного опухолью надпочечника, от вирильного синдрома вследствие гиперплазии коры надпочечников применяют пробу с кортизоном. Методика заключается в следующем. После определения 17-кетостероидов в моче больных им в течение 10 дней вводят ежедневно внутримышечно по 100 мг кортизона. После этого повторно исследуют количество 17-кетостероидов в суточной моче. При гиперплазии надпочечников количество 17-кетостероидов в моче снижается до нормы; при опухолях надпочечников оно остается на прежнем высоком уровне, а в некоторых случаях даже повышается.

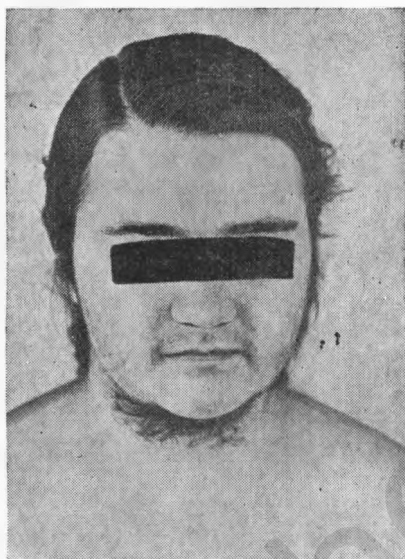


Рис. 58. Больная М. Гипертрихоз (гиперплазия надпочечников).

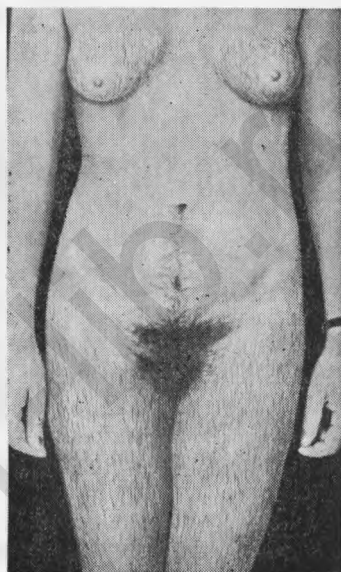


Рис. 59. Та же больная.

А. А. Атабеком и Н. Т. Старковой (1956) была проведена проба с кортизоном у 5 женщин с вирильным синдромом. У 2 больных с вирильным синдромом, зависевшим от опухоли коркового слоя надпочечников (что было подтверждено на операции), введение кортизона привело к значительному увеличению экскреции 17-кетостероидов в моче. У 6 больных с аналогичными клиническими симптомами после введения кортизона выделение 17-кетостероидов резко понизилось, что дало авторам основание диагностировать гиперплазию надпочечников.

Таким образом, кортизоновая проба является ценным клиническим тестом для дифференциальной диагностики опухоли коры надпочечников от их гиперплазии. Если при синдроме Иценко—Кушинга кортизоновая проба не снижает экскреции 17-кетостероидов, показано исследование путем применения оксисупраренографии и даже хирургическое вмешательство для ревизии надпочечников.

Если при определении 17-кетостероидов выявляется чрезмерно высокое их содержание (выше 60 мг), это свидетельствует о поражении надпочечников. При обнаружении количества 17-кетостероидов выше 25 и ниже 60 мг необходимо выяснить причину повышенного их количества (за счет повышенной функции надпочечников или измененной функции яични-

ков). Это может быть достоверно выяснено путем определения 17-кетостероидов по фракциям. В случае преобладания фракций II, III, VI и VII (повышенное выделение андростенеолон, дегидроизоандростерона и изоандростерона, гидроксиандростерона, гидроксиэтиохоланона) можно утверждать, что причиной повышения 17-кетостероидов являются нарушения



Рис. 60. Больная Н. до лечения.  
Нарушение функции яичников.



Рис. 61. Больная Н. после лечения.

функции надпочечников, а преобладание фракций IV и V (повышенное выделение андростерона и этиохоланона) свидетельствует о патологически измененном яичнике.

В некоторых случаях, когда причиной аменореи и гипертрихоза является повышенная функция надпочечников, сама по себе кортизоновая проба может дать положительный результат.

## XXXII. ТИРЕОТОКСИКОЗЫ И ЖЕНСКАЯ ПОЛОВАЯ СФЕРА

Функция щитовидной железы, ее секреторная активность начинает проявляться еще у плода и выражена в раннем детском возрасте. С наступлением половой зрелости активность железы уменьшается. Если в раннем детском возрасте имеется небольшое количество коллоида в фолликулах щитовидной железы, то с наступлением половой зрелости оно увеличивается, а основной обмен понижается. Функциональная активность щитовидной железы зависит от гипофиза и связанной с ним гипоталамической области. Между гипофизом и щитовидной железой существуют такие же взаимоотношения, как между гипофизом и яичником. Тиреотропный гормон передней доли гипофиза стимулирует выделение гормона щитовидной железы. Усиление функции щитовидной железы и интенсивное выделение гормона в свою очередь компенсаторно тормозят выделение тиреотропного гормона гипофиза.

В 45—90% всех случаев гипертиреоза можно отметить нарушение функции печени, обычно незначительное или умеренное. Тяжелые повреждения печени встречаются редко, однако и умеренные нарушения ее функции ведут к изменению регуляции половых гормонов женщины. При нормальной функции печень разрушает некоторое количество эстрогенов. При нарушении функции печени в организме женщины может образоваться избыток эстрогенных гормонов, что нередко является причиной тяжелых маточных кровотечений или же аменореи (гиперфолликулярная аменорея).

Кроме того, при гипертиреозе потребность в витаминах А, В<sub>1</sub> и С увеличена, вследствие чего весьма часто появляются признаки гиповитаминоза, что в свою очередь отрицательно влияет на функцию половых желез женщины. Говоря об антагонизме между щитовидной и половой железой, следует отметить попытки лечения эстрогенами больных, страдающих гипертиреозом. Большинство авторов считает, что при этом методе лечения эстрогены тормозят функцию передней доли гипофиза, вследствие чего уменьшается выделение тиреотропного гормона, в то время как некоторые объясняют лечебный эффект антагонизмом между эстрогенами и тиреоидным гормоном.

Как известно, между функцией щитовидной железы и половых желез существует тесная взаимозависимость. Тиреоидный гормон оказывает влияние на функцию яичников и, наоборот, эстрогенные гормоны оказывают определенное воздействие на щитовидную железу. Казалось бы, что при недостаточности щитовидной железы должно наблюдаться явление, обратное отмечаемому при базедовой болезни. Однако и при недостаточной функции щитовидной железы, когда имеется недостаток в

тироксине, могут произойти те же изменения, которые наблюдаются и при базедовой болезни, т. е. при гипертиреозидизме. Чем можно это объяснить? Конечно, не только тем, что имеется связь между функцией обеих желез, т. е. щитовидной железы и яичника, но, вероятно, тем, что при гипотиреозе, как и во время беременности, происходят изменения в передней доле гипофиза<sup>1</sup>.

Для того чтобы разобраться в этом сложном вопросе, необходимо рассмотреть вначале те клинические и экспериментальные данные, которые имеются в настоящее время по вопросу о влиянии тиреоидного гормона на женскую половую сферу. Это влияние выражается как в стимуляции, так и в подавлении функции яичников. На первый взгляд это может показаться странным. Однако многочисленные работы, проведенные в указанном направлении, показали, что малые дозы тиреоидина действуют стимулирующе на функцию яичников, а большие дозы, наоборот, подавляют функцию половых желез женщины.

В литературе встречаются указания на то, что гормон щитовидной железы (в больших дозах) подавляет функцию половых желез. Необходимо учесть и то обстоятельство, что после кастрации у женщин повышается функция щитовидной железы, однако в настоящее время еще не выяснено, от чего это зависит: от отсутствия фолликулина или прогестерона. После кастрации как у мужчин, так и у женщин увеличиваются базофильные клетки в гипофизе; известно, что эти клетки играют большую роль в образовании тиреотропного гормона. Таким образом, взаимодействие этих гормонов происходит через гипофиз. При базедовой болезни базофильные клетки уменьшаются. Отмечаются дегенеративные изменения в хроматофильной части гипофиза и, таким образом, уменьшается образование гонадотропного гормона, что также снижает функцию половых желез.

## ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА НА ЖЕНСКУЮ ПОЛОВУЮ СФЕРУ

Влияние повышенной активности щитовидной железы. Р. Вокер указывает, что стимулирующий эффект малых доз тиреоидного гормона может быть объяснен следующими тремя факторами: 1) вследствие непосредственного, неспецифического воздействия на функцию всего организма в целом, выражающегося в повышении обмена веществ и усилении функций ряда экстрагенитальных органов; 2) в результате повышения секреции гонадотропных гормонов гипофиза (Эванс и Симпсон); 3) вследствие сенсibiliзации яичника к воздействию гипофизарных гормонов (Гумбрехт).

Действительно, малые дозы тиреоидина с успехом применяются в гинекологии с целью стимуляции функции яичников, повышения обмена веществ при лечении бесплодия. Большие дозы тиреоидного гормона, наоборот, понижают функцию яичника. Это диаметрально противоположное воздействие на яичник гормона щитовидной железы может быть объяснено следующими причинами: 1) токсическим воздействием тиреоидина на яичник; 2) угнетением секреторной функции гипофиза в отношении гонадотропных гормонов (Шиллинг и Лакер); 3) снижением чувствительности яичника к гормональным импульсам со стороны гипофиза (Гумбрехт); 4) уменьшением чувствительности (рецепции) полового аппарата к эстрогенам (Лангам и Гистапсон).

<sup>1</sup> Еще в 1887 г. Н. Рогович установил, что после тиреоидэктомии в гипофизе появляются крупные клетки с интенсивно окрашиваемой протоплазмой; позднее (1936) Н. Лебедева описала эти клетки, получившие название „клеток тиреоидэктомии“.

В литературе можно отметить ряд сообщений гинекологов, эндокринологов и хирургов о благоприятном воздействии больших доз эстрогенов при лечении тиреотоксикозов.

Влияние пониженной активности щитовидной железы также весьма разнообразно. Тиреоидэктомия снижает активность яичника, как и других внутренних органов. Она уменьшает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, вследствие чего наступает атрофия яичника, аменорея, и у неполовозрелых приостанавливает развитие полового аппарата. Наоборот, многочисленные авторы наблюдали, что яичники тиреоидэктомированных животных более чувствительны к импульсам гипофизарных гормонов, чем нормальные животные. В этом они усматривают повышение функции. Так же как и при гипертиреозе, при гипотиреозе (микседеме) наблюдают самые различные изменения в менструальном цикле: в одних случаях аменорея, а в других — наоборот, меноррагия и метроррагия.

Воздействие фолликулярного гормона на щитовидную железу. Большие дозы эстрогенов подавляют активность щитовидной железы вследствие снижения секреции тиреотропного гормона гипофиза. Кастрация повышает секрецию щитовидной железы. Свойство эстрогенов снижать функцию щитовидной железы Ледерер объясняет тремя причинами: 1) понижением секреции тиреотропного гормона; 2) уменьшением чувствительности щитовидной железы в отношении тиреотропного гормона; 3) непосредственным снижением функции щитовидной железы эстрогенами.

### МИКСЕДЕМА

При гипотиреозе Розе различает следующие симптомы: 1) неопределенные боли и тугоподвижность спины и конечностей; при ошибочных диагнозах артрита, миозита, неврита и спондилита лечение бывает совершенно безуспешным; 2) плохое пищеварение, метеоризм, запоры, анорексия, бессонница; 3) разные жалобы на гинекологические заболевания, как, например, на меноррагию, метроррагию, аменорею, дисменорею, стерильность и фригидность без других симптомов тиреоидной недостаточности; 4) атеросклероз, нарушение кровообращения в виде гипертонии или грудной жабы; 5) иногда нервные и психические феномены, как, например, шизоидное состояние или приступы страха; 6) физическая и умственная усталость (такие больные часто сообщают о продолжительном и неэффективном лечении при диагнозе гипертонии, неврастении, анемии и авитаминоза); 7) очень редко встречается парадоксальный гипотиреоз, когда больная истощена, возбуждена, легко утомляется и жалуется на бессонницу, тремор и т. д.

Влияние на менструальный цикл. При микседеме часто наблюдаются нарушения в функции яичников. Так, Ледерер (Lederer) наблюдал 4 женщин, у которых были явные признаки микседемы. У этих больных меноррагии сопровождалась отсутствием образования желтого тела, что было доказано исследованием эндометрия и вагинальных мазков, однофазной кривой температуры тела и отсутствием прегнандиола в моче. Зависимость этих явлений от недостаточности щитовидной железы подтверждена быстрым улучшением, наступившим после применения тиреоидина; основной обмен пришел к норме, кривая температуры стала двухфазной, а в моче появился прегнандиол, цитологический анализ влагалищных мазков показал эстрогенно-прогестероновую реакцию, менструации нормализовались. Для получения стойких результатов понадобилось повысить основной обмен на 10% выше нормы путем введения тиреоидина.

Для объяснения причины отсутствия лютеинизации при микседеме можно предположить, что гипофиз не выделяет достаточно лютеинизирующего гормона или же яичники в отсутствие тироксина не реагируют на этот гормон. При гипотиреозе можно наблюдать как аменорею, так и метроррагию и меноррагию. Аменорея встречается при микседеме редко, чаще наблюдается мено- и метроррагия. Мак Гавак отмечает частый симптом дисменореи при недостаточности щитовидной железы. По его мнению, в тех случаях, когда гинекологическое исследование не вносит ясности в происхождение дисменореи, лечение этого болезненного состояния тиреоидином, даже когда нет клинических симптомов гипотиреозидизма, вполне оправдано.

**Влияние на беременность.** Микседема часто сопутствует женскому бесплодию. Так же как при дисменорее, применение малых доз тиреоидина при бесплодии нередко приносит пользу даже в тех случаях, когда клинически не проявляются признаки гипотиреозидизма. Такого мнения придерживается Э. Новак и Мак Гавак. Последний считает, что в 10—20% всех случаев гипотиреозидизм является важным причинным моментом в этиологии бесплодия. Новак предлагает в этих случаях назначать тиреоидин не только жене, но и мужу. Мы также получили у многих больных хорошие результаты от применения малых доз тиреоидина.

Вовремя не распознанная или латентно протекающая микседема часто является причиной выкидыша. В тех случаях, когда беременность продолжается, дети нередко рождаются с зобом и явлениями кретинизма. Таким образом, в большом числе случаев микседема является причиной нарушения менструального цикла, бесплодия и неправильного течения беременности. Часто диагностика причины этих изменений функции женского полового аппарата затруднительна, тем более что клинические признаки гипотиреозидизма неясно выражены. Поэтому даже при незначительных явлениях гипотиреозидизма необходимо проделать ряд исследований, в особенности основного обмена, определения йода в крови и др. Для лечения нарушений в менструальном цикле применяют препараты гормонов щитовидной железы в виде тиреоидина по 0,05—0,1 г 2 раза в день (консультация с общим эндокринологом, невропатологом).

## ГИПЕРТИРЕОЗ

**Влияние на менструальный цикл.** Гипертиреоз, так же как и гипотиреоз, может влиять на функцию яичника самым различным образом: наблюдается как стимуляция функции яичников, так и подавление ее. В одних случаях развивается аменорея, а в других — гиперполименорея, меноррагия и метроррагия. Сравнивая воздействие на яичник микседемы и базедовой болезни, нужно отметить, что при тиреотоксикозах, если это воздействие нерезко выражено, функция яичника изменяется в сторону наступления метроррагии. Наоборот, если же воздействие более интенсивно, чаще наблюдается аменорея.

Рисфельд, анализируя 340 случаев тиреотоксикоза, мог отметить, что аменорея встречается более часто, чем другие изменения цикла; он мог отметить, что нарушение менструального цикла наблюдается в 31% в случаях диффузного зоба и в 21% при узловатом зобе. Как хирургическое вмешательство, так и применение тиреоурацила и радиоактивного йода весьма быстро улучшают состояние больной и регулируют нарушение менструального цикла.

**Влияние на беременность.** Гипертиреозидизм является также важным фактором в бесплодии женщины, как и гипотиреозидизм. Необходимо на-

помнить, что основной обмен повышается и при нормально протекающей беременности. После IV месяца беременности можно отметить повышение основного обмена до 15—20% без того, чтобы отмечались какие-либо нарушения в функции щитовидной железы. Однако этот феномен можно объяснить именно наступающей стимулирующей гипофиза во время беременности. Если у женщины с повышенной функцией щитовидной железы наступает беременность, течение тиреотоксикоза ухудшается, правда, не во всех случаях. С другой стороны, можно отметить и случаи, когда беременность, наоборот, улучшает течение процесса. Тиреотоксикоз является все же серьезным осложнением беременности, так как при базедовой болезни значительно ухудшается сердечная деятельность. Нередко тиреотоксикоз настолько ухудшает состояние больной, что беременность не может быть доведена до конечного ее срока. Важной задачей является своевременное диагностирование тиреотоксикоза; необходимо дифференцировать это патологическое состояние с физиологическим повышением основного обмена, чтобы вовремя начать энергичное лечение.

Большинство авторов полагает, что во время беременности следует назначать лечение, направленное на понижение функции щитовидной железы. Однако нужно отметить, что очень энергичное применение этих средств может отрицательно отозваться на состоянии плода, так как в некоторых случаях наблюдается рождение детей с небольшим зобом. Регулировать терапевтические средства нужно таким образом, чтобы основной обмен держался на нормальных цифрах соответственно физиологической беременности, т. е. чтобы он повышался не больше чем на 15—20%. Одновременно необходимо назначать препараты йода в очень малых дозах (2 раза в день по 3 капли люголевского раствора) для того, чтобы избежать образования зоба у новорожденного. Лечение должно продолжаться и после родов, если наблюдается гипертиреоз.

В тяжелых случаях кормление грудью должно быть запрещено, так как вещества, тормозящие щитовидную железу, поступают с молоком матери к плоду. Начальные дозы метилтиоурацила составляют 200—300 мг в день, но в дальнейшем должны быть снижены до 100, 50 и даже 25 мг вплоть до снижения основного обмена до +20. Лечение проводится совместно с общим эндокринологом.

Необходимо еще раз отметить, что в случаях недостаточности функции яичника отмечается гипертиреоз. Лечение гипофункции яичников путем введения эстрогенов дает одновременно и благоприятный эффект в клиническом течении гипертиреоза. В менопаузе, когда повышается гонадотропная функция передней доли гипофиза, повышается и продукция тиреотропного гормона, вследствие чего наступают явления гипертиреоза. Введение в таких случаях эстрогенов (эстрадиола, эстрона, синэтрола или диэтилстильбэстрола) оказывает благоприятное действие потому, что эстрогены снижают активность гипофиза. Таким образом, в тех случаях, когда имеет место одновременное повышение функции щитовидной железы и снижение функции яичников, введение эстрогенов вполне целесообразно. Шторк (Stork) перед операцией по поводу базедовического зоба систематически проводит в течение 4—7 дней курс эстрогенотерапии. Он сообщает, что применение эстрогенов вызывает замедление пульса даже у больных, рефрактерных к йоду.

При комбинации гипертиреозидизма и аменореи мы с хорошим результатом применяем эстрогенные гормоны (по 5000 ME ежедневно в течение 12—15 дней). При этом наряду с появлением менструации нередко можно отметить значительное улучшение и в течении основного заболевания (гипертиреозидизма).

---



### XXXIII. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИНЫ

Проблема „диабет и половая функция женщины” представляет большой теоретический и практический интерес. Сахарный диабет, несомненно, оказывает влияние на время наступления и течение менструального цикла, зачатие, беременность, роды и послеродовой период, характер течения климактерия и менопаузы.

Нередко трудно бывает установить, является ли первичное нарушение функции поджелудочной железы непосредственной причиной патологического течения менструального цикла, ненормального течения беременности или климактерия. Но тесная взаимосвязь между сахарным диабетом и указанными нарушениями в половой функции женщины подтверждается повседневными клиническими наблюдениями. С большой долей вероятности можно полагать, что эти изменения происходят не на почве поражения деятельности одновременно двух или более эндокринных желез, а вследствие первичного нарушения одной железы (например, гипофиза) с последующим изменением функции других желез (яичника, поджелудочной железы, надпочечника).

Возможно также допустить, что первично поражается поджелудочная железа, а вторично нарушается функция яичника (через воздействие на гипофиз). Об этом говорит то неоспоримое обстоятельство, что при улучшении течения диабета путем применения специфической терапии инсулином одновременно регулируется и овариально-менструальная функция женщины.

Рассмотрим отдельные формы нарушения функции половых органов у женщин, больных сахарным диабетом.

**Менструальная функция.** Все авторы, занимавшиеся изучением вопроса о взаимосвязи между сахарным диабетом и менструальной функцией, отмечают ряд нарушений в наступлении и течении цикла у больных диабетом. Нильс Бергквист (Nils Bergquist, 1954) изучал некоторые важные явления, связанные с функцией яичников и плаценты, у больных сахарным диабетом. Менструации у 33 девушек, больных диабетом, наступили в возрасте от 11½ до 19½ лет (в среднем 15 лет). У 114 здоровых женщин менструации начались в возрасте 11—18 лет (в среднем 13,9 лет). Таким образом, получается значительная разница в 1,1 года.

Из 62 женщин в возрасте от 20 до 39 лет, страдавших диабетом и получивших инсулин, у 43 были нормальные менструации, а у 19 наблюдались нарушения цикла. Для того чтобы определить, имелись ли у этих больных овуляторные или ановуляторные циклы, у 43 определяли базальную температуру. У 32 из них наблюдались регулярные циклы с предменстру-

альным повышением температуры и падением ее во время менструации; это указывало на то, что у них происходила овуляция. У остальных 11 женщин (за исключением 3) с нерегулярными циклами или без характерных циклических смен температуры (во время отдельных или всех циклов) овуляция наступала во время только некоторых циклов.

Уайт (P. White, 1932) на большом материале наблюдала у больных диабетом нормальную менструацию в 53%, а нерегулярные — в 47%. Обертен (E. Aubertin, 1939) наблюдал 47 женщин, больных диабетом. Из них у 9 заболевание началось в возрасте 16—22 года; у 4 из них были нормальные менструации, у 5 наблюдались интервалы между менструациями в несколько месяцев. У 38 женщин диабет возник в возрасте 25—42 лет. У всех у них менструации были нерегулярные.

Инсулин улучшает менструальную функцию у больных сахарным диабетом, однако не всегда, особенно у больных, резистентных к инсулину. По Вильдеру (R. M. Wilder, 1940) в случаях нерегулярных менструаций инсулин дает в 26% хороший результат, т. е. нормализуется менструальный цикл. Бергквист указывает, что у женщин, больных диабетом и страдающих аменореей, менструация наступает через 2 месяца — 1 год после начала инсулинотерапии.

Многие авторы [Фальта (Falta), 1944; Дункан (Duncan), 1947] указывают на преждевременное наступление климакса и менопаузы у женщин, страдающих диабетом, а также на учащение наступления диабета в климактерическом и менопаузальном возрасте. Жослин (Joslin) полагает, что наступление диабета в климактерическом периоде не связано с изменениями в экскреции половых гормонов; причиной являются другие факторы, т. е. возрастные изменения. Имеются также указания [Валейо (Valejo), 1934; Глен и Итон (Glen и Eaton), 1938] на возникновение диабета после искусственного климакса (кастрация рентгеновыми лучами, ампутация матки).

Интересно отметить, что у 3 женщин в возрасте 44—51 года диабет проявился через 1 месяц, 4 месяца и 6 месяцев после двусторонней овариэктомии. Эти 3 случая наблюдались в группе 71 больной, у которых начало заболевания диабетом было в одном и том же самом возрасте [Бергквист (Berquist), 1954].

**Д и а б е т и б е р е м е н н о с т ь.** До инсулиновой эры, как это ни парадоксально, проблема беременности и диабета не стояла так остро, как в настоящее время. Как выше указывалось уже, менструальная функция больных диабетом резко понижена: первая менструация у больных наступает сравнительно поздно, а менопауза наступает раньше, чем у здоровых женщин. Зачатие представляло редкое явление у этих больных. Если же оно наступало, то состояние беременной женщины резко ухудшалось и нередко приводило к смерти больной во время беременности, в родах или в раннем послеродовом периоде. Вследствие тяжести прогноза прерывание беременности у больных диабетом производилось весьма часто.

В настоящее время, когда лечение сахарного диабета инсулином дает весьма хорошие результаты, когда путем применения гормональной терапии удается регулировать менструальный цикл у этих больных, проводить период беременности без осложнений, удалось не только снизить, но даже в большинстве случаев исключить материнскую смертность при этом заболевании. Однако проблема нормального развития и жизнеспособности плода остается еще далеко не разрешенной. Бартельгеймер (Bartelheimer, 1955) указывает, что во время беременности у больных диабетом заслуживают внимания два эндокринных синдрома. Первая особенность — это развитие гигантских детей, которое обнаруживается еще до наступления

явных признаков диабета у матери, указывает на преждевременные гипотизарные импульсы роста. Повышенная функция передней доли гипофиза играет уже значительную роль в преддиабетической фазе, еще задолго до развития картины диабета. Это обстоятельство имеет очень большое значение для развития сахарного диабета, так как угнетение  $\beta$ -клеток в островковом аппарате поджелудочной железы может повести к развитию сахарной болезни. Некоторые функции передней доли гипофиза во время беременности повышены, хотя наибольшее количество гонадотропинов образуется плацентой. Но очень важно отметить, что хорионический гонадотропин не обладает диабетогенными свойствами. Для развития сахарной болезни беременность является важным стимулом, когда компенсаторно нарушенный островковый аппарат функционально истощается. Вторая особенность заключается в том, что во второй половине беременности на течение заболевания влияет островковый аппарат поджелудочной железы плода, что, без сомнения, может улучшить обмен веществ и течение заболевания матери.

Опасности для плода наступают вследствие большого его веса и склонности к ослаблению дыхания центрального происхождения.

Широкое применение инсулина больным диабетом и нормализация овариально-менструального цикла значительно повысили и детородную способность этих женщин. Так, по данным Бергквиста, с 1938 по 1952 г. отношение диабетических к недиабетическим беременностям составляло 1 : 913 в акушерской клинике и 1 : 930 в городских родильных домах. С целью получения необходимых статистических данных был сделан подсчет возможной частоты беременности в период нормальной чадородной функции у женщин. У 169 женщин, больных диабетом, наблюдалось 48 родов вместо 77 возможных соответственно этому возрасту (от 18 до 45 лет) у здоровых женщин. Однако, принимая во внимание значительное число аборт (спонтанных и искусственных) у женщин, страдавших диабетом, автор на основании полученных данных полагает, что действительная биологическая детородная способность женщин, больных диабетом, почти не понижена.

Течение диабета во время беременности. Одни авторы считают, что приблизительно в  $\frac{1}{3}$  случаев беременности диабет протекает без особых осложнений. Большинство же авторов отмечает ухудшение течения диабета во время беременности. Мествердт (Mestwerdt, 1956, 1957) наблюдал 32 беременных, больных диабетом (1950—1952), и пришел к следующему заключению. Каждая беременность ухудшает течение диабета, причем в первые и последние месяцы ухудшение значительно более выражено, чем в середине беременности. Только в очень редких случаях можно отметить улучшение течения процесса.

В течении сахарного диабета во время беременности можно отметить несколько этапов или периодов. Большинство авторов отмечает, что первая половина беременности обычно протекает без осложнений. Ухудшение течения заболевания отмечается во второй половине беременности. Увеличивается суточная глюкозурия и гликемия, нарастает полиурия, отмечается склонность к ацидозу. Х. Каде и Х. Дитл (H. Kade и H. Dietel, 1952) наблюдали ацидоз во время беременности в 10% случаев. Толстой (1953), Гивен (Given, 1953) и др. — у 17%, а в некоторых случаях, правда более редких, некоторые авторы [И. Пиль, В. Оклей, М. Бастианзе (Peel, Oakley, Baztiaanze)] наблюдали даже тяжелую диабетическую кому. Вместе с тем ряд авторов, особенно советских (А. М. Гиневич, 1939; С. Е. Левинтова, 1951; Е. Я. Резницкая, П. И. Фомина, 1935, и др.), отмечают у некоторых больных значительное улучшение течения сахарного диабета в последние недели перед родами.

Большинство авторов объясняет повышение выносливости к углеводам к концу беременности выработкой инсулярного гормона у плода и поступлением его в организм матери. Так, Д. Е. Янкелевич (1952) показала, что при полной депанкреатизации собак к концу беременности сахарный диабет обнаруживается только после родов.

Роды в подавляющем большинстве случаев протекают без каких-либо осложнений в течении сахарного диабета, а в ближайшие дни после родов можно отметить даже улучшение в течении заболевания, что выражается в снижении количества сахара в моче и в крови. К сожалению, через некоторое время наступившее после родов улучшение проходит.

Несмотря на то что многие авторы отмечают улучшение течения диабета во время беременности и уменьшение потребности в инсулине, мы все же категорически придерживаемся того положения, что во всех без исключения случаях диабета и беременности показана инсулинотерапия, даже в тех случаях, когда до беременности женщина лечилась от диабета только соответствующей диетой без применения инсулина. Особенно это имеет место во второй половине беременности, что объясняется повышением обмена веществ. Так, с V месяца беременности основной обмен повышается на 15—20%; такое повышение обмена обусловлено усиленным ростом плода. Если больные диабетом женщины до беременности не получали инсулина, то во время беременности их состояние резко ухудшалось.

Осложнение в течении беременности при сахарном диабете. Первая половина беременности обычно протекает без осложнений. Вторая половина беременности часто осложняется нефропатией, водянкой, преэклампсией. Поздние токсикозы беременности при сахарном диабете встречаются, по М. А. Бастианзе и И. С. Сидрам (Sidram, 1951), в 20%, по Дитли — в 24%, по Мествердту — в 30%, по Измаилу — в 50%; по нашим наблюдениям — в 55% случаев.

Г. Смес и О. Смес проводят известную аналогию между теми изменениями, которые происходят в организме женщины при токсикозах беременности и при сахарном диабете во время беременности. По их мнению, в организме резко снижается количество окисленных эстрогенов типа эстрон-лактона по Вестергрёну (Westergren); при этом значительно уменьшается способность синтициальных клеток вырабатывать стероидные гормоны, как эстрогены, так и прогестерон. Это обстоятельство, по мнению Г. Смес и О. Смес, является причиной наступления поздних токсикозов беременности, что и влечет за собой частую гибель внутриутробного плода, которая наступает после 34—35-й недели беременности.

Е. П. Романова, Э. Г. Москович, М. Н. Малкова и М. Д. Чернеховская (1957) из Института акушерства и гинекологии и кафедры эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей наблюдали 25 беременных, страдавших сахарным диабетом. Беременные были в возрасте от 19 лет до 41 года, большинство из них от 25 до 35 лет. Форма диабета была тяжелой у 9 больных, средней тяжести — у 8 и легкой — у 8. К тяжелой форме эти авторы отнесли больных, у которых до беременности была высокая гипергликемия (до 450 мг%) и склонность к ацидозу. Количество сахара в моче достигало 8%; потребность в инсулине была от 52 до 90 единиц в сутки. Диабет средней тяжести проявлялся в умеренной гипергликемии (до 300 мг%) и умеренной гликозурии (до 4% без ацидоза), потребность в инсулине — от 30 до 44 единиц в сутки. Легкая степень диабета проявлялась в еще меньшей гипергликемии (до 203 мг%) и гликозурии (до 2% без ацидоза). Больные не получали инсулина и пользовались только диетой; лишь одна больная получала 12 единиц инсулина в сутки.

Первая половина беременности у подавляющего большинства беременных протекала без осложнений, за исключением 3, у которых беременность сопровождалась явлениями угрожающего выкидыша. Течение сахарного диабета не ухудшалось, а у 3 отмечалась даже тенденция к снижению сахара в крови и в моче. Только у 2 беременных отмечалось ухудшение диабета и появление ацетона. Значительно хуже протекала вторая половина беременности. У 15 из 25 больных беременность осложнилась поздним токсикозом: у 7 — водянкой, у 7 — нефропатией и у одной — преэклампсией. Симптомы проявились в течение последних 2—4 недель у 12 и в родах — у 3. У 6 беременных наблюдалось многоводие.

При токсикозах беременности у больных сахарным диабетом значительно повышается смертность детей (до 46% по И. Пиль и В. Оклей). Многоводие встречается в 20—30% случаев. Педерсен и Иергенсон (Pedersen и Jørgensen, 1954) обследовали 130 матерей, больных диабетом; эти женщины имели 149 беременностей. В 56 случаях беременности женщины подвергались продолжительному лечению диетой и инсулином, в 93 — это лечение длилось недолго. Роды вызывались обычно за 3 недели до срока. У 62% рожениц был тяжелый диабет. Количество жидкости измеряли после прокола оболочек троакаром. Так как у здоровых женщин не встречалось больше 975 мл жидкости, то при наличии более 1000 мл авторы считали, что имеют дело с гидроамнионом. Частота его при диабете встречалась в 50%, более 1500 мл жидкости наблюдалось у 20% женщин. Значительно реже и в менее выраженной форме гидроамнион отмечался у длительно леченных. Связь между наличием гидрамниона, гликемией, диабетическим ретинитом, уродствами, смертью плода и весом новорожденных не была установлена. Важно отметить, что у половины беременных с токсемией был гидрамнион, а у  $\frac{1}{3}$  беременных с гидроамнионом имелась токсемия.

У большинства родильниц наблюдается гипогалактия.

Смертность матерей во время беременности падает с каждым годом. Так, Е. Толстой, В. Гивен и Г. Дуглас в 1950 г. отмечали гибель 2 больных диабетом из 130 беременных, а за 1951—1953 гг. из 72 больных диабетом беременных не умерла ни одна. П. Уайт (P. Whit, 1943, 1957) потеряла одну больную из 181. По данным Х. Дитла (Dietel, 1952), из 110 женщин, страдавших диабетом во время беременности, не умерла ни одна. Смертности матерей от этого заболевания в нашей клинике (Е. П. Романова, М. Н. Малкова) не отмечалось.

Смертность детей. В то время как бесплодие и материнская смертность при сахарном диабете за последние годы почти исчезли, смертность детей держится на высоких цифрах. В. Гивен отмечает, что общая смертность детей достигает 50%, причем половина из них погибает внутриутробно, до наступления родовой деятельности, 25% — во время родов и 25% — в первые дни после рождения. В первые дни после родов погибает около 10% детей в результате гипогликемии, асфиксии.

В 1956 г. на 31-м заседании немецкого гинекологического общества в Гейдельберге М. Ворм (Worm) сообщил, что на основании данных немецких авторов смертность детей, рожденных от матерей, больных диабетом, все еще держится на высокой цифре, равной 50%. В Федеративной Республике Германии и Западном Берлине ежегодно умирает около 1100 детей, рожденных от матерей больных диабетом.

Смертность детей, рожденных от матерей, больных сахарным диабетом, в последние годы все же имеет тенденцию к некоторому снижению. Так, в 1949 г., по данным И. Пиль (Peel) и В. Оклей (Oakley) на основании сборной статистики, смертность детей достигала 40%. По данным Е. Толстого, В. Гивена и Г. Дугласа, в 1950 г. смертность детей равнялась 30%,

а в 1953 г. — 22%, по Ворму (1956) — в 19%. П. Уайт в 1922—1928 гг. отметила гибель детей в 50%, а за период от 1938 до 1953 г. — в 32% случаев. Она выделила группу больных диабетом, получавших, кроме инсулина, еще и половые гормоны в соответствии с некоторыми соображениями Г. Смис и О. Смис (о чем было указано выше). В этой группе больных диабетом, получавших половые гормоны, Уайт могла отметить только 11% гибели детей.

Причины внутриутробной смерти плода нужно искать в частоте токсикоза, акушерских осложнениях вследствие больших размеров плода, диабетогенного эритробластоза и до сих пор необъяснимого явления „жизненной слабости” детей.

Крупный плод. У больных сахарным диабетом наблюдается рождение крупных плодов. Плоды весом свыше 4 кг рождаются приблизительно в  $\frac{1}{3}$  случаев. Больные диабетом рожают гигантских детей в 30—50 раз чаще, чем здоровые женщины. В Институте акушерства и гинекологии в Москве наблюдали новорожденного весом в 5660 г. Мнение о том, что причиной большого веса плодов является высокое содержание сахара в крови их матерей, не является доказательным, так как можно отметить, что вес детей, рожденных от матерей в преддиабетическом периоде, т. е. тогда, когда еще отсутствует гипергликемия, также очень высок.

К. Кретиус (К. Cretius, 1957) указывает на то, что в преддиабетической фазе (даже задолго до выявления сахарной болезни) беременность осложняется развитием таких же крупных плодов, как это имеет место во время уже проявленного диабета. Этот автор произвел весьма интересное исследование, позволяющее выяснить вопрос о том, являются ли роды гигантским плодом предвестником диабета у матери. Он обследовал 46 матерей, родивших гигантских детей, в период от 2 до 17 лет после родов. В то время как англо-американские авторы приводят 50% положительного результата пробы с нагрузкой сахара у этих матерей, Кретиус после двукратной нагрузки виноградным сахаром по Штрауб—Трауготту только в 5 случаях обнаружил повышение сахара в крови (диабетического характера). Рождение гигантского плода, по его мнению, вряд ли является признаком диабета у матери, так как большинство матерей, родивших гигантских детей, в дальнейшем не заболело диабетом. Точно так же смертность детей в 5% во всех обследованных случаях говорит против того, что их матери страдали диабетом даже в скрытой форме. Вес плода увеличивается за счет накопления в его организме жидкости (водянка).

Крупный плод является причиной ряда осложнений в родах. При этом создается несоответствие между головкой плода и тазом матери, что ведет за собой удлинение продолжительности родов, вторичную родовую слабость. Повышается родовой травматизм как плода (внутричерепная травма плода, повреждение плечевого пояса), так и матери (разрывы мягких частей, инфекция родовых путей); тем более что роды крупным плодом нередко требуют хирургических вмешательств.

У детей, рожденных от матерей, больных диабетом, в некоторых случаях (8—10%) отмечаются пороки развития. Однако опасности уродства и аномалий развития плода несколько преувеличены, так же как недостаточно еще выяснен вопрос о развитии сахарной болезни у детей, родившихся от матерей, больных диабетом. Вместе с тем Невинны-Штиккель (Nevinny-Stickel) высказывает мнение, что, несмотря на крупный плод, развитие его происходит медленнее и длительнее, чем нормального плода. В пользу этого говорит замедленный процесс окостенения. Зоны окостенения очень малы, если сравнить их отношение ко всей массе тела плода, на что еще много лет назад указывал Зиверс (Sievers, 1956) из Грейфсвальд-

ской клиники. Рентгеновская картина скелета плода до и после его рождения убеждает в том, что крупные дети псевдозрелы.

**Родоразрешение.** В настоящее время большинство авторов придерживается того мнения, что при нормальном течении беременности и соответствии между плодом и тазом матери роды могут закончиться в срок самопроизвольно. Однако при наличии токсикоза у матери, ацидоза или крупного плода допустимо преждевременное родоразрешение. Что касается срока искусственного родоразрешения, то он определяется в 36—37 недель, т. е. в то время, когда плод уже жизнеспособен. Родоразрешение предпочтительно произвести вагинальным путем, но в тех случаях, когда имеются еще и акушерские показания, приходится прибегнуть к кесареву сечению. Это вмешательство применяется почти в 20% случаев. Необходимость во всех без исключения случаях применения родоразрешения в 36 недель беременности Мествердт отрицает. Особенно показано кесарево сечение при осложнении беременности токсикозами, крупным плодом, при резких нарушениях обмена у матери, а также у старых первородящих. Однако широко применяющееся кесарево сечение в последние годы несколько ограничивается вследствие повышенной смертности детей матерей, больных диабетом. Что касается наркоза, то какого-либо специфического обезболивания при этом не существует, вместе с тем большинство авторов, в том числе и мы, склоняется к применению местной анестезии.

На заседании акушерского общества в Гейдельберге (1956) Берге и Ассе сообщили о результатах преждевременного родоразрешения больных диабетом. За последние годы вследствие родоразрешения между 36-й и 37-й неделей смертность детей снизилась на 24%. Эти авторы применяют досрочное родоразрешение в 46% случаев. Роды вызываются ими медикаментозным путем комбинированными лекарственными веществами (эргометрин, хинин, папаверин). Показаниями к родоразрешению служили: беременность выше 36 недель, вес плода более 3500 г, многоводие, длительность заболевания диабетом у матери (более 10 лет), комбинация диабета и гипертонии. Исходя из гипотезы Г. Смис и О. Смис, П. Уайт лечила беременных, больных сахарным диабетом, введением значительных количеств диэтилстильбэстрола и прогестерона. Полученное автором снижение мертворождаемости до 11% не доказательно не только потому, что гипотеза Г. Смис и О. Смис далеко еще не признана всеми, но и главным образом потому, что одновременно с гормональной терапией в 70% случаев Уайт применила досрочное (между 36-й и 37-й неделей) разрешение беременных путем кесарева сечения. Этот хирургический метод досрочного родоразрешения мог дать тот же эффект и без гормонотерапии. Толстой, Джонс (Jones) в дальнейшем получили такие же хорошие и даже лучшие результаты без применения гормонов, производя досрочное родоразрешение [Штимминг (Stimming)]. Это тем более правильно, что такой авторитетный автор, как И. Пиль, в 1954 г. на Международном конгрессе акушеров-гинекологов в Женеве заявил, что, несмотря на применение гормональной терапии, у 56 беременных, больных сахарным диабетом, он благоприятных результатов не получил (21 женщина из 56 родила мертвого ребенка).

Применение кесарева сечения, конечно, дает лучшие результаты, чем затяжные роды (*per vias naturales*). Инсбрух (Insbruch, 1957) указывает, что при инсулиноустойчивых формах диабета нормальное течение беременности невозможно, и в таких случаях рекомендует прерывание беременности. Даже при досрочном родоразрешении путем кесарева сечения дети таких инсулиноустойчивых матерей не могут быть спасены, так как к этому времени они уже погибают.

Для предупреждения развития гипогликемического шока у детей, рожденных матерями, больными диабетом, им производят инъекции виноградного сахара. Повидимому опасения гипогликемии преувеличены и вместе с тем нельзя недооценивать результаты введения сахара новорожденным. Низкий процент сахара в крови новорожденных отмечается не только у детей, рожденных матерями, страдающими сахарным диабетом, но и у детей, рожденных здоровыми матерями. Гипогликемия у новорожденных не является столь тревожной, как у взрослых. Об этом говорит, например, то обстоятельство, которое отметил Фохт (Vogt), что введение инсулина новорожденным проходит без особых осложнений. С другой стороны, введение глюкозы новорожденным от матерей, больных диабетом, требует большой осторожности, так как Шреттер (Schretter) и Невинны-Штиккель могли отметить переход гипогликемии новорожденных в резко выраженную гипергликемию; при этом могли быть отмечены значительные регрессивные изменения в островковом аппарате поджелудочной железы новорожденного, что было подтверждено гистологическими исследованиями.

Встречаются и мнения противоположного характера. Л. Геллер (L. Heller, 1957) полагает, что гипогликемический шок новорожденного не зависит от абсолютных цифр сахарного зеркала матери, так как у рожденных от здоровых матерей в первый час жизни иногда определяется не более 30 мг% сахара. Имеет значение резкое падение содержания сахара у матери и плода, которое значительно более выражено у больных диабетом и их детей, чем у нормальных матерей и рожденных ими детей. Это резкое падение сахара у детей, рожденных матерями, больными диабетом, является опасным в смысле возникновения гипогликемического шока. Автор рекомендует вводить в пуповинную вену виноградный сахар детям, рожденным матерями, больными диабетом, независимо от количества сахара в крови. Это мероприятие, по его мнению, ни в коей мере не может принести вреда. При асфиксии плода оно дает очень хорошие результаты.

Определение пировиноградной кислоты в пуповинной крови детей, рожденных матерями, больными диабетом, указывает на резкое снижение его количества по сравнению с таковыми у нормальных детей. Это особенно важно отметить, так как пировиноградная кислота играет значительную роль в жировом и белковом обмене. Нарушения в этом обмене, по-видимому, являются причиной повышенного внутриутробного роста плода у женщин, страдающих диабетом. Эти патологические явления нельзя объяснить, как полагают многие, только нарушением углеводного обмена. Массенбах (Massenbach, 1957) утверждает, что если непосредственно после рождения ввести в пупочную вену ребенка 2 г глюкозы даже без предварительного определения сахара в крови, иногда нельзя отметить какого-либо отрицательного влияния от этого мероприятия, дальнейшее же введение глюкозы должно производиться, конечно, под контролем сахарной кривой.

М. Ворм (1957) сообщил, что среди 138 новорожденных от матерей, больных диабетом, ни в одном случае не было гипогликемического шока. Важнее не абсолютные цифры содержания сахара в крови, а интенсивность падения сахара. Если ко времени родоразрешения у матери имеется нормальное количество сахара в крови, то с таким же нормальным количеством сахара рождается и ребенок. В таких случаях падение содержания сахара происходит в физиологических границах. После внутривенного введения глюкозы через пупочные сосуды повышается количество сахара в крови, но вслед за этим может наступить гипогликемия. Если даже и имеется гипогликемия у новорожденного больной матери, то введение



сахара является только временным мероприятием. Гиперплазия островкового аппарата у новорожденного не является специфичной только для детей, рожденных от больных диабетом. Такая гиперплазия отмечается, например, у детей, страдающих эритробластозом. Таким образом, большинство авторов высказываются за профилактическое введение сахара новорожденному, тем более что это мероприятие является безопасным.

Что касается ведения беременных с сахарным диабетом, то в настоящее время мы придерживаемся следующего метода. Беременных, больных диабетом, необходимо госпитализировать за 1 месяц до предполагаемого срока родов, а в случае тяжелого течения беременности — независимо от срока предстоящих родов. В стационаре больные должны консультироваться терапевтом (эндокринологом). Некоторые авторы высказывают мысль о том, что больная сахарным диабетом во время беременности должна находиться в терапевтическом стационаре и только на время родов ее переводят в родовспомогательное учреждение. После родов она должна быть обратно переведена в терапевтический стационар для соответствующего наблюдения и проведения антидиабетической терапии. С этим положением можно согласиться, особенно в тех случаях, когда в родовспомогательном учреждении не имеется штатного квалифицированного консультанта-терапевта. С другой стороны, содержание беременной в терапевтическом отделении или клинике представляет ряд неудобств, особенно при сочетании диабета с токсикозами беременности. Необходимость в тщательном повседневном специальном наблюдении акушера создает технические трудности, не говоря уже о случаях, когда беременная нуждается в специальном уходе, который не может быть обеспечен в терапевтической клинике. Поэтому мы госпитализируем больных диабетом 2—3 раза в течение беременности: между 24-й и 26-й неделями беременности и между 32-й и 35-й неделями, для решения вопроса о досрочном родоразрешении и за 2 недели до срока родов, если не было показаний к досрочному родоразрешению. Кроме того, за время, когда беременная не находится в стационаре, она еженедельно посещает консультацию, где ее осматривают как акушер, так и терапевт; там же производят анализы крови и мочи на содержание сахара, ацетона и другие необходимые исследования. В случае ухудшения течения диабета или осложнения беременности (токсикозом, неправильным положением плода и др.) женщина госпитализируется вне зависимости от указанных выше „плановых” сроков. После родов больные остаются в клинике в течение 2 недель, а после выписки находятся на учете и под наблюдением терапевта или эндокринолога.

Л. Геллер (L. Heller, 1957) также высказывается за частое стационарирование больных диабетом в течение беременности. Он госпитализирует таких больных на 5-м месяце беременности на 2—3 недели. По выписке из клиники больную обследуют каждые 2 недели. Начиная с 7-го месяца беременности, ее консультирует каждую неделю терапевт и акушер. При обнаружении следов ацетона в моче больную госпитализируют. Даже при благоприятном течении беременную помещают в стационар между 34-й и 36-й неделями. Время и метод родоразрешения обсуждаются акушером вместе с терапевтом. Из 15 планомерно обследованных и леченных беременных, больных диабетом, у 14 родились живые дети; 7 других беременных, больных диабетом, подверглись недостаточному лечению или не лечились, из них только одна родила живого ребенка.

Разрабатывая вопросы питания во время беременности и лактации (Е. И. Кватер, 1949), мы особое внимание обращаем на состав белков и витаминов. Что касается количества углеводов, необходимого для нормального течения беременности, то здесь мы специальных норм не выра-

батывали, так как потребность как в углеводах, так и в жирах весьма различна у различных женщин в зависимости от многих условий (от состояния подкожножирового слоя, веса, обмена веществ, особенно углеводного и пр.). При отсутствии специальных показаний мы никогда не ограничиваем количества углеводов во время беременности. Больным диабетом во время беременности мы ограничиваем введение углеводов (до 300—350 г), однако во всех без исключения случаях назначаем инсулин в различных дозах (от 12 до 60 и более единиц) в зависимости от углеводного обмена у той или иной больной.

Во время беременности необходимо назначать диету, богатую углеводами, с ограничением жиров. Диета должна быть не схематичной, исключительно индивидуальной и даже у одной и той же больной варьироваться в зависимости от показателей сахара в крови и моче.

По нашим наблюдениям, в некоторых случаях, несмотря на сравнительно невысокое содержание сахара в крови и даже на снижение его под влиянием инсулинотерапии, сахар в моче продолжает держаться на высоких цифрах (6% и более). В таких случаях происходит значительное обеднение организма углеводами. Потеря мочой углеводов в сутки выражается во вшутительной цифре — 150 г и более. Увеличение дозы инсулина без дополнительного введения углеводов может в таких случаях привести к гипогликемии, особенно при незначительном повышении содержания сахара в крови. Поэтому введение углеводов не должно быть резко снижено. Л. И. Лобановская, Д. Е. Янкевич и Р. С. Мирсагатова (1955) также пришли к заключению, „что в случаях, когда большая глюкозурия преимущественно почечного происхождения не поддается инсулинотерапии, а уровень сахара в крови относительно низкий, критерием потребности больной в инсулине должен служить не уровень сахара в крови и его содержание в моче, а величина углеводного баланса. Выделяемый почками сахар следует обязательно компенсировать углеводами пищи, соответственно увеличив количество вводимого инсулина. С целью избежания гипогликемии инсулин следует вводить по возможности дробными дозами, но чаще рационально распределив прием углеводов. Критерием компенсированного состояния таких больных могут служить: достаточный углеводный баланс (не менее 350—400 г), отсутствие ацетонурии, хорошее самочувствие, нормальная трудоспособность и нормальное прибавление веса больной”.

Большинство авторов (Е. П. Романова, М. Н. Малкова, Э. Г. Москович, Л. И. Лобановская, Д. Е. Янкевич, Р. С. Мирсагатова, Е. И. Кватер) настаивают на том, что даже при легких формах сахарного диабета, не требовавших до беременности обязательного введения инсулина, во время беременности и лактации инсулинотерапия является обязательной. Ввиду возможности сочетания невысокой гликемии со значительной глюкозурией во время беременности, а также резкого уменьшения сахара в крови и моче во время лактации необходимо постоянно поддерживать в эти периоды достаточный углеводный баланс. Поэтому пища беременных и кормящих грудью женщин, больных сахарным диабетом, должна быть полноценной (углеводов 300—350 г, белков — 1,5—2 г на 1 кг веса тела, жиров 60—70 г). Кроме того, пища беременной и кормящей грудью больной диабетом должна быть богата витаминами (особенно витаминами А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С, D); в летнее и осеннее время года беременная должна получать свежие овощи и фрукты, а в зимние и весенние месяцы — витаминные препараты. Ввиду значительного расходования организмом матери солей кальция во время беременности, главным образом во второй половине ее (на построение скелета плода) и во время лактации (выведение с грудным молоком), необходимо назначать препараты кальция.

## XXXIV. КЛИМАКС И МЕНОПАУЗА

В литературе встречается ряд терминов, обозначающих переходный возраст женщины. Наиболее употребительными из них являются: климакс, преклимакс, климактерий, климактерический период, менопауза. Под этими терминами подразумеваются как переходный возраст, так и период жизни женщины, когда у нее прекратились менструации. Под названием „климакс” некоторые понимают период жизни женщины после прекращения менструаций, а преклимакс — переходный период до установления климакса. Такая трактовка приведенной терминологии неправильна по существу, так как климаксом, климактерием или климактерическим периодом нужно называть только переходной период в жизни женщины, т. е. период между нивелированием ритма и интенсивности нормальных менструаций и периодом окончательного прекращения их. При этом следует помнить, что климактерический синдром может наступить и при сохранившихся нормальных менструациях.

Таким образом, термин „преклимакс” как совершенно неправильный (состояние преклимакса фактически не существует в периоде) должен быть оставлен. Период жизни женщины, когда менструации окончательно прекратились, нужно называть менопаузой. Термин „менопауза” не совсем нас удовлетворяет, так как в современном (а не архаическом) понятии слово „пауза” обычно означает перерыв в каком-нибудь действии; при этом ожидают, что, когда перерыв кончится, действие опять возобновится. Но под менопаузой мы понимаем не временный перерыв, не паузу, а уже установившееся состояние, т. е. отсутствие менструаций, которые в дальнейшем уже не возобновятся. Некоторые авторы в понятие „менопауза” включают и „климактерий” в широком смысле этого слова. При этом климактерический период они распределяют по следующим фазам: фаза а — регулярный цикл, явления „выпадения” отсутствуют, фаза б — нарушенный цикл — начинаются явления „выпадения”, фаза в — менструация прекратилась, явления „выпадения” выражены в полной мере; фаза г — менструация отсутствует, явления „выпадения” прошли. Большинство авторов под климактерием понимают фазу б. Понятие „менопауза” они относят к фазе в и сенильное состояние — к фазе г. Ф. Рот (Roth) относит фазы б и в к климаксу, а фазу г — к менопаузе.

Такая классификация явлений все же искусственна, она вносит в известной мере путаницу в понятия о фазах климакса, о состоянии женщины в зависимости от ее возраста и функции половых желез. В практической деятельности врача значительно проще определять два периода: климактерический и менопаузу, хотя и в этом делении имеется много моментов, требующих уточнения. Нужно сказать, что термины „климактерий” и „менопауза” требуют углубленного обсуждения, уточнения

и утверждения на всесоюзном, а еще лучше на международном съезде.

Существующая в настоящее время терминология является условной, но и при этой условности мы все же должны принять два понятия, которые определяют наши представления о переходном возрасте женщины и периоде окончательного прекращения менструаций, т. е. „климакс” (климактерий) и „менопауза”. Если сопоставить эти два термина (климакс и менопауза) с менструальной функцией, получаются следующие соотношения: 1) нормальный климакс; 2) патологический климакс; 3) нормальная менопауза; 4) патологическая менопауза; 5) senium.

### I. Praemenopausa:

- 1) менструальная функция постепенно угасает; функция диэнцефальной области не нарушена (физиологический климакс);
- 2) менструальная функция сохранена или угасает, но наступили нарушения функции диэнцефальной области (патологический климакс);
- 3) менструальный цикл нарушен; функция диэнцефальной области тоже нарушена (патологический климакс).

### II. Menopausa

- 4) менопауза, функция диэнцефальной области не нарушена (физиологическая менопауза);
- 5) менопауза, функция диэнцефальной области нарушена (патологическая менопауза);

### III. Senium:

- 6) менопауза, нарушения прошли.

Мы предлагаем ввести следующую терминологию: 1) praemenofinis; 2) postmenofinis; 3) senium. По этой терминологии климактерический синдром может наступать в praemenofinis; а) при сохранившемся еще нормальном менструальном цикле; б) при его постепенном угасании; в) при нарушении менструального цикла, маточных кровотечениях. Наглядно это может быть представлено в табл. 22.

Т а б л и ц а 22

Менструальная функция	Функция диэнцефальной области	Состояние женщины
I. Praemenofinis	1. Постепенно угасает	Физиологический климакс
	2. Сохранена или угасает	Патологический климакс
	3. Нарушена	„ „
II. Postmenofinis	4. Прекращена	Физиологическая менопауза
	5. „	Патологическая менопауза
III. Senium	6. „	Senium
		Нарушения не было или прошло

Ввиду того что предложенная нами терминология еще не всем знакома, в данной книге мы пока еще будем придерживаться старой терминологии, т. е. *graemenopausa (climax)*, *menopausa* и *senium*.

У женщин средней полосы европейской части Советского Союза менструации начинаются в среднем в 13—14 лет и прекращаются в среднем в 48 лет. Таким образом, продолжительность менструального периода жизни женщины равняется (48—13) 35 или (48—14) 34 годам. Попробуем сосчитать, сколько менструаций бывает в жизни женщины. Возьмем максимум, т. е. такие случаи, когда у женщины не „выпадают” менструации вследствие беременности, кормления грудью или вследствие патологических процессов (патологическая аменорея). Если женщина менструирует один раз в месяц, или 12 раз в году, то в течение 35 лет она будет менструировать  $12 \times 35 = 420$  раз. Следовательно, для правильной и бесперебойной ритмической менструальной деятельности у женщины должно быть 420 фолликулов, а вместе с тем известно, что в яичниках женщины имеется более 500 000 фолликулов. Таким образом, фолликулярный „фонд” вполне достаточен для обеспечения менструальной функции женщины. Аменорея, если нет первичного поражения яичника или значительной степени недостаточности его развития, в большинстве случаев наступает не столько в результате нарушения функции яичника, сколько вследствие патологических состояний экстрагенитального характера.

Некоторые исследователи полагают, что чем раньше начались менструации, тем позже начинается климакс и наступает менопауза; другие приводят данные, свидетельствующие о том, что чем больше было у женщины родов, тем позже у нее наступает климакс. Без сомнения существенную роль играет наследственность и конституциональные факторы, однако было бы неправильно ограничиться только приведенными общими соображениями; при изучении факторов, содействующих наступлению климакса, необходимо учесть конкретные условия жизни данной женщины, условия окружающей ее среды, труда и быта. Было бы ошибочно рассматривать наступление климакса и менопаузы как местные процессы, а тем более считать так называемый климактерический синдром следствием этих местных процессов. Как менструация является общим процессом, признаком полноценного развития всего организма, так и климакс, и менопауза свидетельствуют о наступлении явлений регресса организма. Состояние климакса и менопаузы является частью тех возрастных изменений, которые наступают в определенный период жизни человека. В одних случаях эти изменения наступают более рано, а в других более поздно; они могут быть выражены более или менее интенсивно в зависимости от индивидуальных особенностей человека и влияния на него окружающей среды.

Как мы уже указывали выше, детородный период женщины продолжается 34—35 лет. Однако этот период нельзя считать от наступления первой менструации до менопаузы. Так же как молодая девушка с момента наступления первой менструации не сразу становится вполне зрелой в половом отношении (созревание идет постепенно), медленно идет и процесс угасания: он продолжается некоторое время, затем постепенно нарастает, пока не наступит полное угасание половой функции. Если в юношеском возрасте менструации очень часто бывают ановуляторными, то и в климактерическом периоде, когда идет процесс угасания, менструации также весьма часто становятся ановуляторными. Весь симптомокомплекс климактерия, без сомнения, должен быть увязан с наступлением изменений во всем организме в связи с возрастом.

Прекращение функции яичника наблюдается у женщин в возрасте между 45 и 50 годами. По нашим данным, относящимся к 928 женщинам, средний возраст наступления менопаузы равняется 47,5 года. Наступление климакса в зависимости от времени первой менструации еще твердо не установлено. Однако существует положение, что чем позже была первая менструация, тем раньше устанавливается климакс. По всей вероятности, здесь имеет место первичная недостаточность яичника, когда первая менструация наступает сравнительно поздно, т. е. в 17—18 лет.

Изучая частоту и особенности аменореи военного времени, мы могли убедиться в том, что чем позже началась менструация, тем чаще наступала аменорея. По-видимому, и в этом случае позднее наступление первой менструации явилось следствием недостаточности функции яичника, которая проявилась в надлежащей мере для того, чтобы вызвать менструацию только к 17—18 годам, в то время как наиболее частое наступление первой менструации относится к 13—14—15 годам.

Различают естественную и искусственную менопаузу, которая наступает после лучевой и хирургической кастрации или после удаления матки. Различают также ранний (*climax praecox*) и поздний климакс (*climax tarda*). В наступлении раннего климакса играет роль конституциональный, наследственный фактор, перенесенные тяжелые инфекционные заболевания, нервно-психические заболевания и потрясения, тяжелые условия жизни. Позднее прекращение менструации после 50—55 лет наблюдается у женщин, у которых имеются застойные явления в малом тазу и в особенности у женщин с миомой матки.

Продолжительность переходного периода по Тильту (обследовано 265 женщин): 6 месяцев — в 12%, 1 год — в 22,6%, 2 года — в 18,6%, 3 года — в 9,4%; в среднем около 1,3—1,5 года.

Симптоматология климакса требует известной систематизации. Необходимо отличать симптомы, которые исходят из гениталий, от симптомов экстрагенитального происхождения. Поэтому мы позволим себе в первую очередь кратко привести те изменения, которые происходят в женских половых органах во время климакса и менопаузы.

**Яичник.** Как в пубертатном возрасте яичник претерпевает ряд прогрессирующих изменений в своем развитии, так и в переходном возрасте женщины яичник претерпевает ряд регрессивных изменений. С увеличением возраста женщины яичник уменьшается. Так, вес яичника в среднем равняется к 30—40 годам — 9,3 г, к 41—50 годам — 6,63 г, к 51—60 годам — 4,96 г, к 61—70 годам — 4 г.

Уменьшение яичника видно макроскопически. Зрелые фолликулы отсутствуют, в более позднем возрасте иногда можно найти большие фолликулы, наполненные светлой водянистой жидкостью; в таких случаях они являются старыми кистозными образованиями, не функционирующими, что доказано гистологически. При сморщенном яичнике находят богатую соединительную ткань, больше всего у хилуса, а также некоторые старые белые тела, состоящие из гиалиново перерожденной соединительной ткани. В кровеносных сосудах обнаруживаются явно выраженные атероматозные процессы и признаки склероза. Даже после наступления менопаузы в яичнике можно найти маленькие фолликулы величиной с небольшую горошину и даже несколько больше. Но эти фолликулы редко становятся больше вишни, чаще они атрезируются. Постоянно наряду с фолликулами, содержащими гранулезу, можно найти фолликулы, в которых отсутствует гранулеза, но с легкой гипертрофией *theca interna*. Такие растущие фолликулы в количестве 2 или 3 экземпляров можно найти в течение первых 2—3 лет после последней менструации. Таким образом, в течение первых лет менопаузы могут иногда наступить

кровотечения типа менструаций, а также выход яйцеклетки, т. е. теоретически имеется возможность забеременеть. Иногда еще можно найти единичные примордиальные фолликулы, которые превращаются в маленькие гиалиновые зернышки.

**Яичник и вегетативная функция.** Функция яичника связана как с гипофизом, так и с гипоталамической областью, от которой в свою очередь зависит и функция гипофиза. При этом регулирование функции гипофиза, как известно, связано с гипоталамической областью не только при помощи гормонов, но и непосредственно нервными связями. Связь между гипофизом и гипоталамусом по нервным путям более выражена в задней доле гипофиза (нейрогипофиз), в отличие от передней доли гипофиза, которая содержит незначительное количество нервных волокон. В этом сложном взаимоотношении между яичником, гипофизом и гипоталамусом выпадение одного из этих трех звеньев, без сомнения, нарушает сложную корреляцию гормональной деятельности не только в силу отсутствия овариального гормона, но и в результате нарушения функции гипофиза и гипоталамуса.

Овариальная функция является самым неустойчивым компонентом в вегетативно-эндокринной системе. Яичник начинает функционировать позже других эндокринных желез. Его деятельность прекращается тогда, когда остальные железы с внутренней секрецией еще продолжают функционировать, а деятельность некоторых желез (щитовидной, надпочечников) даже усиливается. Такая лабильность функции яичника является причиной частого его нарушения в те периоды жизни, когда к организму предъявляются значительные требования. Когда появляется неустойчивость в вегетативной и эндокринной системе, в первую очередь страдает яичник.

**Матка.** После того как была отторгнута во время последней менструации слизистая в стадии секреции, уже больше нет стимула для образования новых слоев слизистой и циклических ее изменений. Наступают процессы постепенной атрофии эндометрия. Железы хотя и не претерпевают уже циклических изменений, но еще не сморщены: они высокие, вытянутые, а иногда несколько извилисты и даже несколько расширены, выстланы высоким цилиндрическим эпителием, протоплазма ацидофильна, в слизистой можно отметить мерцательные реснички. В просвете желез нередко можно отметить слизь, хорошо окрашиваемую кармином.

Эти пролиферативные процессы в слизистой оболочке, без сомнения, зависят от растущих в яичнике, но не вызревающих фолликулов; когда фолликулы перестают расти, означенные явления в слизистой пропадают. Такую картину Бауэр в 1920 г. назвал „переходной слизистой”. Когда наступает атрофия слизистой оболочки матки, ее функциональный слой становится ниже, а выводные протоки желез уже, эпителий становится кубическим. Единичные железы могут кистозно расширяться, в некоторых же случаях происходит сращение одних желез с другими. В дальнейшем уменьшается (истончается) и базальный слой слизистой оболочки матки и строма атрофируется, железы становятся все меньшими и меньшими, так как их эпителий сморщивается. Наконец, железы совершенно атрофируются; в сосудах резко проявляются склеротические процессы.

Изменения в эпителии шейки не идут синхронно с атрофическими процессами в слизистой тела матки. Однако и здесь железы становятся меньшими, эпителий перестает сецернировать и, наконец, происходит склеивающийся процесс и облитерация в области истмуса матки. Маточная мышца уменьшается. Для иллюстрации мы приведем здесь средний вес матки в зависимости от возраста женщины:

21—30 лет	.....	46,43 г
31—40 "	.....	50,70 "
41—50 "	.....	57,01 "
51—60 "	.....	49,18 "
61—70 "	.....	39,51 "

Стенка матки истончается; атрофии подвергаются в первую очередь мышечные клетки; соединительная ткань, наоборот, увеличивается. Проявляются изменения склеротического характера.

В секреторной фазе трансформация эндометрия резко ослабляется в своей интенсивности и, наконец, прекращается; слизистая остается длительно в стадии пролиферации преовуляторного типа. При изучении гистологической картины эндометрия женщины в менопаузе Фуа (Foix) нашел в 86% атрофический эндометрий, в 10% — пролиферацию, и только в 3% эндометрий был в стадии секреции. Часто встречается картина, не соответствующая определенной стадии цикла, картина железисто-кистозной гиперплазии, а также простой гиперплазии (рис. 62). Э. Новак отмечает, что в некоторых случаях атрофического эндометрия в менопаузе можно обнаружить участки гиперплазии, которая предшествовала атрофическим процессам. Эти участки остаются вследствие недостаточной десквамационной способности слизистой оболочки. Если атрофия эндометрия при естественной менопаузе наступает довольно поздно, то после кастрации эти изменения в эндометрии происходят довольно рано.

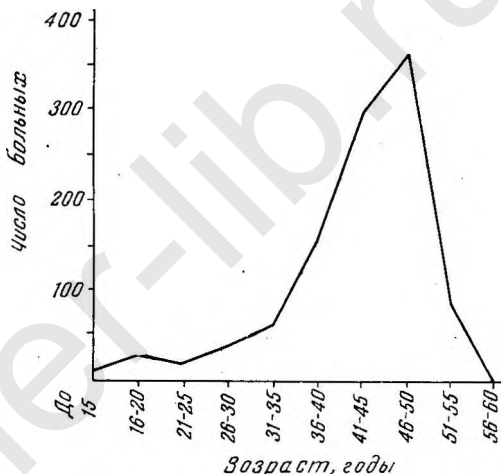


Рис. 62. Развитие железистой гиперплазии слизистой оболочки матки в зависимости от возраста больных (по Шредеру).

Спирт (Speert, 1949) и Мак Брайд (McBride) различают следующие изменения в слизистой оболочке матки в менопаузе: 1) истинную железисто-кистозную гиперплазию, которая наступает у женщины не ранее чем через год после окончательного установления менопаузы; 2) простое кистозное расширение желез, которое часто наблюдается в этом возрасте. Эти формы, согласно гистологической структуре, по своему характеру не активны, так как причиной их возникновения и развития являются механические факторы (ovula Nabothi эндометрия). В этих случаях отсутствуют участки регрессивной гиперплазии.

Эндометрий женщины в менопаузе чаще всего атрофичен. Митозы, которые при этом иногда встречаются, указывают, что в эндометрии еще не окончательно исчезло восприятие к эстрогенным гормонам; часто встречаются полипы эндометрия, однако без признаков их активности. Строма всегда зоаниофильна и представляет отчетные фиброциты, пропитанные кровью. Спиральная извилистость артериол исчезает, но венозная сеть длительное время остается и расположена близко к поверхности слизистой. Разрывы этих вен являются причиной частых кровотечений в периоде менопаузы. К сожалению, гистологические исследования соскобов часто не проливают никакого света на происхождение этих кровотечений.



**Влагалище.** Вполне понятно, что нельзя встретить нормальную гистологическую картину влагалища у женщин, у которых эндометрий атрофичен и явно не функционирует. Точно так же происходит процесс сморщивания влагалища во всех его отделах. Эпителий становится плоским, более низким, теряет эластичность тканей.

Биопсия слизистой влагалища не дает никаких преимуществ по сравнению с изучением картины цитологических мазков отделяемого влагалища.

Однако цитологическая картина вагинальных мазков вряд ли может точно отразить баланс половых гормонов. Дело в том, что интерпретация картины вагинальных мазков осложняется целым рядом привходящих, но весьма важных моментов. Цитологическая картина вагинальных мазков зависит от степени чистоты влагалищного отделяемого, рН вагинального содержимого, степени изменения слизистой влагалища при длительном ее заболевании, особенно при трихомонадном кольпите. Вместе с тем надо сказать, что эстрогенные гормоны играют большую роль в определении характера цитологической картины. Уменьшение экскреции фолликулярного гормона ведет к снижению содержания гликогена во влагалищной стенке и уменьшению количества палочек Дедекерлейна, повышению рН, увеличению количества лейкоцитов и бактерий, уменьшению количества поверхностных клеток, уменьшению индекса ацидофильных и кариопикнотических клеток. Эти изменения происходят весьма медленно при физиологической менопаузе, но наступает очень быстро, через 6—8 недель после хирургической кастрации и приблизительно через 4 месяца после лучевой кастрации.

Папаниколау и Шор описывают 6 типов цитологической картины менопаузы, Пюндель (Pundel) наблюдал 5 типов, Вид (Wied) — 7 типов, Траут (Traut) объединяет все изменения в 3 типа (реакции).

Приведем классификацию Пюнделя, который объединил все изменения в цитологической картине в 5 типов:

1) **Начальная стадия менопаузы;** картина предменструальной фазы, со значительным цитоллизом и наличием палочек Дедекерлейна.

2) **Менопауза средних сроков:** появление промежуточных клеток, смешанных с поверхностными.

3) **Длительная менопауза** — менее 5% поверхностных клеток, появление лейкоцитов.

4) **Клетки мужского типа.** Гиперплазия базальных и промежуточных клеток; продолжают преобладать клетки поверхностного слоя; клетки среднего и глубокого слоев базофильны, увеличиваются в размерах; лейкоциты отсутствуют; эти клетки появляются при лечении значительными дозами андрогенов, а также при гиперфункции надпочечников.

5) **Атрофические клетки** при длительной менопаузе; они состоят исключительно из клеток базального слоя и лейкоцитов.

Практически эта классификация может быть, по Эрнсту (Ernst), сведена к трем типам клеток:

1) **Недлительная менопауза:** поверхностные клетки с большими ядрами, преимущественно базофильные.

2) **Менопауза средней продолжительности:** клетки промежуточного характера с содержанием около 10% поверхностных клеток, преимущественно базофильные.

3) **Длительная менопауза атрофической формы:** наличие исключительно базальных и парабазальных клеток, ядра интенсивно окрашивающиеся, наличие лейкоцитов; эти клетки можно назвать клетками глубокой менопаузы.

В пременопаузе ошибка в трактовке цитологической картины может получиться при первом типе по Пюнделю. Ошибка может заключаться в сходстве с клетками беременности (навикулярными) и их значительной тенденцией к цитолизу. Бактериальный цитолиз происходит преимущественно в присутствии палочек Дедерлейна, в то время как автолиз (протелиз) происходит в отсутствии молочнокислых палочек. Этот автолиз атрофических клеток происходит главным образом в менопаузе. Такой ошибки можно избежать, применив в течение нескольких дней местное введение антибиотиков.

Влагалище более чувствительно к эстрогенам, чем эндометрий, и если яичник вырабатывает уменьшенное количество эстрогенных гормонов, то даже при минимальных его дозах влагалище может сохранить нормальные цитологические свойства в течение еще длительного времени. Это, конечно, отражается на цитологической картине влагалищных мазков и ошибочно создает весьма оптимистическое суждение о функции яичников; применение даже очень маленьких доз эстрогена может надолго сохранить картину гиперфолликулинемии. Особенно необходимо учитывать это обстоятельство в климактерическом возрасте и в менопаузе, когда уже не образуется желтого тела и не экскретируется прогестерон и в то же время в организме женщины кумулируются эстрогены. Поэтому при учете и обсуждении цитологической картины влагалищных мазков необходимо добиваться наиболее объективной оценки картины, исключения возможных ошибок и строго учитывать количество вводимого гормона для лечения климактерического синдрома (см. далее классификацию Папаниколау и Шор типов вагинальных мазков в менопаузе и последовательные изменения в них в процессе терапии эстрогенами).

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛИМАКСЕ И МЕНОПАУЗЕ

При обсуждении вопроса о гормональных изменениях во время климакса необходимо учесть не только функцию яичника и особенно тесно связанную с ней деятельность гипофиза, но и функцию надпочечников и щитовидной железы. Менопауза всегда связана с одновременным изменением секреторной деятельности (гипер- или гипо-) передней доли гипофиза. Конечно, легче всего изучать все нарушения с точки зрения изменения функции двух желез — яичника и гипофиза, чем учитывать при этом 5 или 6 других факторов, тем более что число комбинаций в этих нарушениях весьма значительно. Усиление деятельности гипофиза часто сопровождается активацией секреции АКТГ, что ведет к повышению функции надпочечников. Можно отметить фазу активации гонадотропных гормонов, изменяющую состояние половой железы (яичника) и фазу понижения функции щитовидной железы.

Высокие цифры гонадотропина можно обнаружить у женщин и в возрасте 80 лет, в то время как небольшое количество можно найти и при недавно наступившем климаксе. Однако в большинстве случаев выделение гонадотропина тем интенсивнее, чем более длительна менопауза. У женщин в менопаузе резко повышена гонадотропная функция гипофиза (И. А. Эскин, 1936). Женщина в менопаузе в среднем выделяет тотального гонадотропина в 10—20 раз больше, чем женщина, которая еще менструирует. Долгое время полагали, что в моче при менопаузе преобладает фолликуло-стимулирующий гормон, так как у инфантильных или гипофизэктомированных животных экстракт из мочи вызывал быстрый рост фолликула без значительной стимуляции интерстициальной части желез. Однако эта разница заключалась больше в сенсibiliзации яичника, чем в отсутствии

лютеинизирующего гормона. Инъекции вытяжек из мочи женщины в менопаузе гипофизэктомированным самкам показали, что моча этих женщин содержит оба активных гонадотропных гормона в обычных соотношениях. Повышенная секреция гонадотропных гормонов соответствует титрам фолликулостимулирующих и лютеинизирующих гормонов, если они оба имеются.

В менопаузе женщины выделяют в течение 24 часов от 0 до 3 мг эстрогенов. Л. Г. Лейбсон (1958) нашел у женщины, в менопаузе в течение 6 лет, 107  $\mu$  эстрогенов. Небольшие количества эстрогена могут длительно выделяться у животных даже после удаления надпочечников и гипофизэктомии. Прегнандиол выделяет от 0,5 до 0,8 г в 24 часа. В течение всей нормальной лютеиновой фазы выделяется в среднем около 4 мг прегнандиола в сутки. Выделение кортикостероидов и 17-кетостероидов после 30-летнего возраста уменьшается как у женщин, так и у мужчин; отметить какие-либо особенности, характерные для менопаузы, не удастся. Это плохо согласуется с тем, что пишет Ботелло Лузиа о повышении экскреции 17-кетостероидов во время менопаузы. Этот автор указывает, что надпочечники являются „третьей гонадой“, которая берет на себя функцию стареющего яичника. Его гипотеза еще не подтверждена, тем более что стимуляция хорионическим гонадотропином функции и надпочечника еще не доказана.

В свое время Б. Цондек определил три фазы гормонального состояния женщины в переходные годы ее жизни и в менопаузе. Он различал:

1) гиперфолликулярную фазу, когда в организме женщины обнаруживается большое количество эстрогенного гормона;

2) гипогормональную фазу, когда обнаруживается крайне незначительное количество как эстрогенного, так и гонадотропного гормона; их настолько мало, что они далеко не всегда обнаруживаются, а если они в организме имеются, то в таких незначительных количествах, что практической роли не играют;

3) гипергонадотропную фазу, когда в организме эстрогенный гормон не обнаруживается, но имеется значительное образование гонадотропного гормона.

Первые две фазы нестойкие и скоропреходящие, третья фаза постоянна. Деление на эти три фазы не лишено схематизма, однако в повседневной практической деятельности врача учет означенных фаз дает ему возможность назначить необходимую гормональную терапию. Мы нашли гиперфолликулярную фазу у женщин, находившихся в менопаузе, в 4%, гипогормональную — в 10%, гипергонадотропную — в 82% и нормальную экскрецию обоих гормонов (эстрогенного и гонадотропного) — в 4% случаев.

На основании приведенных данных можно сделать следующие заключения:

1) климактерический синдром может наступить при наличии в организме эстрогенного гормона даже в значительных количествах, превосходящих нормальное его содержание вне менопаузы; климактерический синдром может быть и при наличии в организме не только эстрогенного, но и гонадотропного гормона;

2) менструации в некоторых случаях могут закончиться при продолжающемся образовании в организме эстрогенного гормона, т. е., по-видимому, вначале нарушается функция эндометрия и прекращаются менструации, а затем прекращается выработка эстрогенов; это является вторым вариантом механизма наступления менопаузы;

3) термин „явления выпадения“, под которым обычно понимают климактерический синдром на почве „выпадения“ эстрогенного гормона, при современных наших знаниях не может считаться правильным, так как кли-

мактерический синдром может наступить при наличии в организме эстрогенного гормона, прогестерона и гонадотропных гормонов;

4) огульное назначение эстрогенного гормона всем больным, страдающим климактерическим синдромом, научно не обосновано; его нельзя назначать тем женщинам в климаксе и менопаузе, которые находятся в гиперфолликулярной фазе, так как организм таких женщин достаточно насыщен эстрогенами.

Действительно, многие женщины, страдающие климактерическим синдромом в тяжелой форме и применяющие в это время для лечения эстрогены, не только не чувствуют облегчения от этого метода лечения, но, наоборот, у них наступает резкое ухудшение общего состояния, учащаются приливы и усиливается потливость. Следовательно, гормональная терапия климактерического синдрома должна быть дифференцирована. В ряде случаев хороший эффект получается от применения мужского полового гормона и гормона желтого тела.

В настоящее время нет никаких оснований считать климактерический синдром следствием только гормональных нарушений. Вопрос обстоит значительно сложнее, чем об этом думали раньше. Нет сомнения в том, что климактерический синдром проявляется как результат нарушения функции гипоталамической области, вегетативных центров. Выпадение (resp. резкое снижение титра) только одного овариального гормона не может служить причиной проявления климактерического синдрома, столь разнообразного и многостороннего. В каждом отдельном случае при резком снижении или отсутствии овариального гормона нарушение функции организма проявляется в зависимости от целого ряда причин, главным образом от его адаптационных свойств к измененной ситуации. Кастрация в юношеском возрасте не дает непосредственных явлений выпадения. Особенно интересным является то обстоятельство, что у этих женщин климактерический синдром проявляется к 40—50 годам, т. е. к тому возрасту, когда этот синдром наступил бы физиологически при наличии в организме яичников. Без сомнения, причиной изменений, наступающих в климактерическом возрасте, является в первую очередь нарушение центрального характера, т. е. изменения в гипоталамической области, коре и подкорковой области.

Как известно, в климактерическом периоде и в менопаузе выделяется значительное количество гонадотропных гормонов передней доли гипофиза, что объясняется резкой недостаточностью в организме эстрогенов. Многие авторы рассматривают этот избыток гонадотропных гормонов как первопричину наступления климактерического (resp. менопаузального) синдрома.

Особенно это относится к фолликулостимулирующему гормону передней доли. Однако не удастся провести параллели между интенсивностью синдрома и количеством выделяющегося фолликулостимулирующего гормона. Наоборот, нужно полагать, что повышенное выделение фолликулостимулирующего гормона является не причиной, а следствием менопаузального синдрома. Многообразие симптомов в связи с возрастными изменениями говорит об универсальности патологического состояния, сопровождающего климакс и менопаузу, состояния, специфичного не только для климактерия. Клиническая картина этих симптомов может быть объяснена только сложными нейрогормональными изменениями во всем организме. Они могут быть вызваны нарушениями функции гипоталамической области, которые в свою очередь могут явиться следствием изменения в гипофизе, щитовидной железе (гипо- и гипертиреоз), а также тяжелых инфекционных заболеваний, недостаточного или неправильного питания (недостаток белков, витаминов и др.).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИМАКСА И/ МЕНОПАУЗЫ

**Нарушение менструальной функции.** Нарушение менструальной функции в большинстве случаев является первым признаком начинающегося климакса. Прекращение менструаций может наступить внезапно (критически) после того, как у женщины менструации приходили в нормальные сроки, а кровянистые выделения были в достаточном количестве. В других случаях прекращение менструаций происходит постепенно (литически); в таких случаях менструальная функция постепенно в течение 1—2 лет ослабляется. Это ослабление может происходить двояко, как в виде урежения менструаций, т. е. удлинения межменструальных промежутков (менструации наступают через 2—3 месяца), так и уменьшения количества теряемой при менструации крови. Нередко ослабление менструальной функции проходит в виде сочетания обоих моментов, т. е. урежения менструации и одновременно уменьшения количества теряемой крови.

Помимо указанных изменений, нужно отметить и еще п е р е м е ж а ю щ и й с я, если можно так его назвать, характер прекращения менструаций. Правда, он наблюдается реже. Суть этого заключается в том, что у некоторых женщин перед окончательным наступлением менопаузы наблюдаются периоды перемежающейся аменореи, т. е. у них в течение некоторого периода менструации отсутствуют, а затем этот период сменяется периодом регулярных нормальных менструаций. Такие смены аменореи с нормальными менструациями продолжаются иногда 1—3 года. Иногда после длительной менопаузы, которая продолжается в течение 1—3 и даже более лет, можно отметить одно-двукратное с перерывами в 3—4 недели наступление кровянистых выделений типа менструаций. Такие кровянистые выделения, по-видимому, являются следствием овуляции случайно созревшего фолликула (секреции эстрогена и вслед за этим падение его титра) и не представляют опасности для женщины в смысле раннего признака новообразования. Такие кровотечения, наступающие только изредка во время длительной менопаузы, но сменяющиеся длительным (6—8 месяцев) отсутствием каких-либо кровянистых выделений, не характерны для рака. Мы наблюдали таких женщин весьма часто. В одном случае такие кровянистые выделения, наступавшие раз в 6—8 месяцев, имелись у женщины на 90-м году жизни, причем гистологическое исследование слизистой оболочки матки, полученной путем выскабливания, показало картину атрофии эндометрия без каких-либо признаков злокачественности.

Гораздо серьезнее представляются длительные, хотя бы только мажущиеся кровотечения, а также кровотечения в межменструальном периоде. Они не характерны для климактерического периода. Приписать причину таких кровотечений климаксу является ошибкой в диагнозе; такое легковесное отношение к профессиональному долгу врача может повести к запоздалому распознаванию рака матки. Нужно помнить, что интенсивное, но не длительное менструальное кровотечение скорее является следствием функциональных расстройств, а казалось бы, безобидные, незначительные мажущиеся кровотечения, длительно продолжающиеся, являются более серьезным подозрением на раковое новообразование.

Наступлению менопаузы предшествуют и другие изменения в половом аппарате женщины. Прекращение овуляции не идет синхронно с прекращением менструаций. Как и в периоде полового созревания, первые менструальные циклы весьма часто являются ановуляторными, точно так же в климактерическом возрасте учащаются случаи ановуляторных менструаций (кровотечений), вследствие чего возможность наступления беременности в этом периоде снижается. Однако это не всегда имеет место. Из-

вестны случаи, когда женщина беременеет не только в климактерическом периоде, но (правда, как известная редкость) и в периоде менопаузы, так как овуляция иногда наблюдается через много месяцев после наступления менопаузы. Доказательством этому служат случаи обнаружения картины секреторной фазы слизистой оболочки матки, полученной путем выскабливания по поводу маточного кровотечения в периоде менопаузы.

Механизмы прекращения менструаций, имеющие место непосредственно в половом аппарате женщин (если не говорить о механизмах центрального экстрагенитального характера), различны. Одним из наиболее частых вариантов является следующий механизм: первый этап — прекращение овуляции, второй — прекращение выработки яичниками эстрогенов, третий — прекращение менструаций, четвертый — атрофия слизистой оболочки матки. Механизм может осуществляться и по другому варианту: первый этап — атрофия слизистой оболочки матки (ее „старение”), второй — прекращение менструаций, третий — прекращение созревания фолликулов и тем самым прекращение овуляции и образования эстрогенов.

Представленные варианты весьма схематичны. В действительности, их по-видимому, больше. Приписывать эстрогенам столь большое значение, как это делается многими, в наступлении климактерического синдрома нет достаточных оснований, тем более что после прекращения менструаций образование эстрогенов в организме женщины еще продолжается.

Ботелла Ллузия указывает, что в климаксе и менопаузе не прекращается выделение половых гормонов, а теряется ритм их выделений. Менструации прекращаются не потому, что прекращается выделение фолликулярного гормона, а потому, что отсутствуют „ударные” поступления в кровь эстрогенных гормонов; при этом ритм цикла ослабляется или теряется. Наличие эстрогенной активности в климактерии можно выяснить тремя методами: 1) определением эстрогенов в моче; 2) по гистологической картине эндометрия; 3) по цитологии влагалищных мазков. Все эти три исследования показывают, что где-то в организме менопаузной женщины продолжают образовываться эстрогены.

Увеличение образования андрогенов можно определить следующими тремя путями: 1) путем обнаружения физической и духовной склонности к „омужествлению”; 2) путем определения андрогенов в моче; 3) путем определения 17-кетостероидов по фракциям. Этими исследованиями доказывается, что андрогены в климаксе увеличиваются и резко увеличиваются к концу климакса, а в менопаузе уменьшаются. Гистологическое исследование показывает, что те области надпочечников (особенно *zona fasciculata*), которые продуцируют половые гормоны в климаксе и менопаузе, развиты сильнее, что говорит о повышении активности надпочечников вследствие разражения гипофиза.

Изменения в менструальной функции могут наступить вследствие нарушения в образовании как эстрогена, так и прогестерона. Поэтому мы позволим себе распределить изменения в менструальном цикле в зависимости от нарушения: 1) функции фолликула; 2) функции желтого тела.

Нарушения в образовании эстрогенов. Причина этого нарушения заключается: а) в слабости развития фолликула; б) в персистенции фолликула; в) в чрезмерно быстром темпе созревания фолликула, часто сопровождающемся мелкокистозным преобразованием яичника. Эти три момента весьма характерны для климактерического периода женщины. При слабости развития фолликула, когда образуется очень мало эстрогенного гормона, нет достаточной импульсации со стороны яичника к нормальному регенеративным процессам в эндометрии. Следовательно, при десквамации слизистой (во время менструации) нет достаточных гормональных импульсов к регенерации эндометрия и, таким образом,

начавшееся в срок менструальное кровотечение длительно не прекращается.

При персистенции фолликула отмечается длительная нерегулярная пролиферация эндометрия, что ведет к так называемой железисто-кистозной гиперплазии слизистой оболочки матки. Это часто является причиной функциональных маточных кровотечений в переходном периоде (около 30% всех климактерических кровотечений). Увеличение выделения эстрогенов оказывает свое влияние не только на эндометрий, но и на мышцу матки. Длительная и значительная импульсация эстрогена вызывает увеличение матки с склонностью к метропатии, и наоборот, уменьшение секреции эстрогена приводит к атрофическим процессам; сократительная способность мышцы матки снижается, что опять-таки ведет к удлинению срока кровотечения. В тех случаях, когда желтое тело не образуется и, таким образом, выделения прогестерона не происходит, причиной кровотечения является не повышенное образование эстрогенного гормона (не абсолютная гиперфолликулиния), а недостаточная продукция прогестерона, что ведет к о т н о с и т е л ь н о й гиперфолликулинии.

Слабое желтое тело является причиной начала его ранней деградации, вследствие чего начинается частичная отслойка эндометрия и наступают мажущие кровянистые выделения еще задолго (за 6—8 и больше дней) до наступления менструации, т. е. ко времени окончательной деградации желтого тела. При этом десквамация происходит неравномерно на всех участках эндометрия, что приводит к удлинению, затягиванию маточных кровотечений. Гормональный генез этих нарушений как следствие дистрофии яичника или неправильной гормонотерапии не должен быть идентифицирован с простой гиперплазией или раком. Маточные кровотечения, которые сопровождают эти изменения, следует объяснить резким падением титра гормонов, а не самой гиперплазией, тем более что вся слизистая целиком не подвергается гиперплазии. С другой стороны, известно, что большие дозы эстрогенов в состоянии вызвать прекращение кровотечения. Этот механизм (приостановка кровотечения большими дозами эстрогенов) опровергает теорию возникновения менструации вследствие падения титра эстрогенов. Если падение гормонов происходит медленно, устанавливается аменорея, и, наоборот, если титр падает резко и полностью, кровотечение продолжается.

Все авторы указывают на то, что около 40% кровотечений, наступающих через год после установления менопаузы, имеют канцерозный характер. Бревнер и Миллер (Brewer, Miller), изучившие 211 случаев кровотечения в менопаузе, в 27% нашли злокачественные новообразования. Вот почему во всех случаях маточных кровотечений, особенно в климаксе и менопаузе, необходимо произвести углубленное обследование, чтобы перед назначением гормональной терапии исключить злокачественное новообразование.

## **КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ И МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ**

Течение климакса и установление менопаузы в большинстве случаев проходит физиологически, постепенно, без резких изменений в функциях организма женщины; последний постепенно адаптируется к изменениям функции гипоталамуса и гормональной деятельности желез с внутренней секрецией. В таких случаях климактерический период у женщины проходит безболезненно, без страданий и жалоб и, конечно, не требует никакого лечения. В других случаях климактерический период осложняется целым рядом патологических явлений, объединяющихся в понятие „климактерический синдром“.

Ввиду того что климактерический синдром наблюдается как в периоде угасания менструальной функции (в климаксе), так и при сохранившемся нормальном менструальном цикле, а также в менопаузе, не следует говорить: „осложнения климактерического периода”. Правильнее обозначать его как „климактерический синдром”, „менопаузальный синдром”, что по существу одно и то же. Мы привыкли говорить о „климактерическом синдроме”; пусть этот термин временно остается, но следует договориться о том, что те симптомы, которые вложены в это понятие, характерны для него независимо от нормальной, нарушенной или законченной менструальной функции. „Климактерический синдром” весьма „обширен”. Не обязательно, чтобы у одной и той же женщины наблюдался весь комплекс явлений, характерных для этого синдрома; достаточно нескольких симптомов из этого синдрома, чтобы поставить соответствующий клинический диагноз.

Многочисленные и совершенно различные симптомы переходного возраста женщины говорят о том, что резкое снижение содержания эстрогенного гормона не является единственным фактором, вызывающим столь различные проявления, входящие в понятие климактерического синдрома. Нарушение функции гипоталамуса и тем самым вегетативных центров, регулирующих столь разнообразные функции человеческого организма, как углеводный, жировой, белковый обмены, не могут быть объяснены лишь нарушением функции яичников. Эти проявления настолько разнообразны, что говорить только о каких-то специфических симптомах не приходится, и в настоящее время, как мы уже указали, все эти нарушения объединяют под названием „климактерический или менопаузальный синдром”. Под этим термином следует понимать все те нарушения функции организма, которые наступают во время инволюционной фазы, или же те явления, которые к этому времени явно ухудшаются в своем течении.

Гесс (Hess) говорит о дизэнцефальном координационном нарушении, что ведет к проявлению различных симптомов, в частности имеющих место в климактерическом возрасте и в менопаузе. Эти изменения в дизэнцефальной области находятся в тесной зависимости от изменений в коре головного мозга и подкорковой области. Если обратиться к функции передней доли гипофиза в климактерическом периоде, то интересным является то обстоятельство, что увеличение выделения гонадотропного гормона сопровождается уменьшением АКТГ, и наоборот, наступает, если можно так выразиться, секреторная „перестановка”; при этом усиливается секреция одного гонадотропного гормона и одновременно уменьшается интенсивность выделения другого гонадотропного гормона. Такие изменения, ведущие к понижению секреции АКТГ, являются причиной пониженной адаптации организма женщины, находящейся в климактерическом периоде, к тем физиологическим и психическим изменениям, которые имеют место в этот период ее жизни. В частности, как следствие уменьшения АКТГ наступают различные заболевания, которые издавна связывают с климаксом, например, *arthropathia ovaripriva*, *osteoarthritis deformans climacterica* и др. Недостаток АКТГ может вызывать понижение функции надпочечника, что ведет к наступлению симптомов, сходных с теми, которые имеют место при адиссоновой болезни (адинамия, астения, гипогликемия, нарушение водного и минерального обмена, пигментация и др.).

В тех случаях, когда после снижения выделения фолликулостимулирующего гонадотропного гормона вновь повышается секреция АКТГ, может наступить гиперфункция надпочечников с проявлениями синдрома Иценко—Кушинга. Такая гиперфункция надпочечников характери-



зается не только усилением выделения кортикостероидов, но и таких гормонов, как прогестерон, эстрогены, андрогены и др.

Гонадная функция надпочечников, по-видимому, более чувствительна к гонадотропному гормону, чем к АКТГ. Возможно, что надпочечник после прекращения функции яичника особенно значительно проявляет свои викарирующие свойства (надпочечник как так называемая третья гонада). С другой стороны, снижение функции, а тем более полное прекращение выделения эстрогенов может повести к повышенной экскреции тиреотропного гормона. В этом случае наступает клиническая картина гипертиреоза (беспокойство, тахикардия), а также другие симптомы повышенной функции гипофиза (например, сахарный диабет; Бартельгеймер). Это разнообразие явлений опять-таки указывает на нарушение гипоталамической области как на причину столь многочисленных и разнообразных симптомов.

Нарушения высшей нервной деятельности при патологическом течении климактерия в нашем институте разрабатываются в течение нескольких лет. Ю. Ф. Змановским проводятся исследования с помощью различных условнорефлекторных методик. У 75 больных с климактерическими расстройствами различной тяжести изучены особенности сосудистых, фотохимических условных рефлексов и системных двигательных реакций с предварительной инструкцией. В результате этих исследований выявлено следующее.

При длительности расстройств не более 3—4 лет происходит ослабление внутреннего коркового торможения, когда затруднено дифференцирование условных раздражителей; угашение условных рефлексов осуществляется медленно. При длительности климактерических расстройств до 7—8 лет снижается общий корковый тонус, когда образование не только тормозных, но и положительных условных рефлексов становится очень трудным. В этом периоде чаще всего наблюдаются фазовые явления в высшей нервной деятельности. И, наконец, при более длительном существовании климактерических расстройств в высших отделах центральной нервной системы начинает превалировать запредельно-охранительное торможение. На этом этапе и условные и безусловные рефлексы выражены очень слабо.

Для того чтобы выяснить крайне важный вопрос о том, является ли изменение в центральной нервной системе, особенно в гипоталамусе, следствием только возрастных изменений или же нарушения, характерные для климактерического синдрома, являются следствием других причин, мы совместно с М. Л. Крымской и сотрудниками лаборатории нейрогуморальной регуляции А. Д. Соловьевой, С. В. Уголевой и др. изучили группу женщин молодого и среднего возраста, у которых еще возрастные изменения не имели места, но которые страдали четко выраженным климактерическим синдромом (прекращение менструации, приливы жара, поты, упорные головные боли, понижение работоспособности, нарушение обмена веществ).

При изучении патологии диэнцефальной области этой группы были выявлены следующие клинические синдромы: нейро-эндокринный, вегетативно-сосудистый и нейродистрофический (классификация Н. И. Гращенкова). Отсутствие менструаций, нерегулярные менструации в основном отмечались у больных с нейро-эндокринным синдромом, т. е. у больных с преимущественным поражением средних отделов гипоталамуса. У этих больных наряду с симптомами органического поражения мозга, выраженными эндокринными проявлениями (нарушение жирового, водно-солевого и других обменов) и вегетативно-сосудистой патологией в виде кризов и пароксизмов имелись нарушения менструального цикла. Больные

с поражением диэнцефальной области подвергались тщательному клиническому и клинико-физиологическому исследованию с использованием различных функциональных нагрузок, разработанных в лаборатории нейро-гуморальной регуляции.

Группа больных с ранним климаксом по развитию заболевания не является однородной. Часть больных по клинической картине сходна с диэнцефальными больными, т. е. часто наблюдаются сочетание нейро-эндокринных нарушений с вегетативно-сосудистыми дистониями и отсутствием менструаций в молодом возрасте. У другой группы начало заболевания в большинстве случаев связано, по-видимому, с первичным нарушением функции полового аппарата с последующим нарушением менструального цикла и более поздним появлением вегетативно-сосудистого и астено-невротического синдромов (вторичные явления). Последние симптомы сходны с синдромами у больных с первичной диэнцефальной патологией; это позволяет предположить, что у больных с ранним климаксом имеется нарушение функции диэнцефального (гипоталамического) отдела головного мозга.

Заинтересованность диэнцефальной области (первичной или вторичной) в раннем климаксе подтверждается изменениями нейро-гуморальных показателей (уровень адреналина, ацетилхолина, кортикостероидов, гистамина, сергонина), а также сдвигами в электроэнцефалограмме.

Интересно отметить, что механизмы реакции, вызванные раздражением гипоталамической области, через некоторое время становятся автономными, независимыми от того раздражения, которое было вначале и давно уже прекратилось. На этом построена наша концепция рационального лечения функциональных маточных кровотечений путем циклического введения гормонов, уподобляя тем первичным ритмам, которые имели место в менструальной функции данной женщины до наступления метропатии. Мы вызываем не только циклические гормональные изменения, но и ответную реакцию гипофиза и гипоталамической области также циклического характера. Проводя такую терапию, т. е. введение гормонов в течение 4—5 циклов, мы тем самым обновляем, воспитываем и закрепляем те циклические рефлекторные реакции в центральной нервной системе, которые имеют место при физиологическом гипофизарно-овариально-менструальном цикле. Эти рефлексы автоматизируются и в дальнейшем продолжают регулярно проявляться соответственно воспитанным циклическим ритмам.

Предложенный нами метод лечения функциональных маточных кровотечений оправдал себя в большом числе случаев, о чем мы писали (1953) и докладывали на X Всесоюзном съезде акушеров и гинекологов в Москве (1957). Этим обстоятельством (сохранением нормальной функции гипоталамуса и гипофиза) объясняется наступление климактерического синдрома только к 45—50 годам у тех женщин, которые были кастрированы много лет назад.

На основании изложенного нужно прийти к заключению, что климактерический (resp. менопаузальный) синдром состоит из трех групп нарушений: 1) нервно-психические симптомы, раздражительность, нервозность, психическая недостаточность, лабильность, бессонница, чувство страха, депрессия, отсутствие или повышенный аппетит; 2) сердечно-сосудистые симптомы, главным образом мигрень, мелькание перед глазами, бессилие, гипертония, отек, парестезии, ангиоспазм, дермографизм, потливость, приливы; 3) эндокринные симптомы: легкие формы функциональных нарушений надпочечников и щитовидной железы обычно в виде гиперфункции, чем объясняются и некоторые другие симптомы, как усталость, чувство хо-

лода, изменение веса тела, наклонность к похуданию, заболевания суставов и др.

Очень важно учесть, что многие из этих симптомов встречаются не только в климактерическом возрасте, но и в периоде полового созревания, в начале беременности, а также в дни перед менструацией (пременструальный синдром). Так, в менопаузе наблюдаются частые артриты, а в пубертатном периоде — изменения в суставах, неправильный рост костей (Келлер 2). Эти явления в различные периоды жизни девушки и женщины весьма сходны с синдромом Шеллонга при нарушении функции гипоталамической области.

Можно отметить два диаметрально противоположных взгляда на те изменения в функциях организма женщины, которые имеют место в климактерическом периоде. Одни врачи не склонны рассматривать ряд явлений (приливы, потливость и др.) как следствие (проявление) уменьшения или исчезновения эстрогенного гормона, и вместо того чтобы применять специфическую гормональную терапию, они в течение длительного времени безуспешно назначают симптоматические средства. Другие, наоборот, не только расширяют понятие о климактерическом синдроме, что включают в него почти все заболевания, встречающиеся в климактерическом возрасте женщины и в большинстве случаев не зависящие от уменьшения или отсутствия эстрогенного гормона. В этот синдром они включают не только приливы к лицу и ко всему телу, потливость, нарушения вазомоторного характера, но и такие симптомы и состояния, как головокружение, ослабление зрения, потеря работоспособности и другие, которые далеко не всегда являются прямым следствием уменьшения эстрогенного гормона, но часто наблюдаются в климактерическом периоде. Разноречивые мнения встречаются и в назначении гормональной терапии при климактерических расстройствах. Так, Новак (1954) утверждает, что женщины старше 40 лет, у которых еще сохранилась регулярная менструальная функция, но наступили вазомоторные нарушения (приливы, обильные поты), только в единичных случаях должны пользоваться гормональной терапией. Наоборот, Кауфманн (Kaufmann, 1951) придерживается того взгляда, что почти половина всех женщин, которые жалуются на климактерические явления, нуждается в применении гормонов.

Очень трудно провести точное разграничение между обычными симптомами естественного климакса и патологически выраженными явлениями. Если регистрировать те явления, которые наблюдаются в менопаузе, то создается неправильная картина влияния выпадения половой функции на весь организм в целом, тем более что большинство этих явлений относится к тем функциональным аномалиям и расстройствам в отдельных органах и системах органов, которые наблюдаются весьма часто в этом возрасте. У нас до сих пор нет данных о тех женщинах, хорошо переносящих климактерический возраст, так как они не обращаются к врачам. Но повседневные наблюдения и большой опыт врачей дают возможность наметить основные, характерные для климакса, симптомы, а также те, которые только сопровождают эти основные симптомы и являются как бы побочными. Однако мы еще далеки от того, чтобы строго разграничить их; наша задача заключается в том, чтобы углубленно проводить эту работу и составить правильную симптоматиологию, номенклатуру и систематику указанного симптомокомплекса.

Симптомами, являющимися действительно прямым следствием исчезновения (правильнее сказать, значительного снижения) в организме эстрогенного гормона, нужно признать „п р и л и в ы”, т. е. жар, приливающий к лицу, охватывающий плечи, шею и все туловище, а в тяжелых случаях — частые приливы ко всему телу. Другим специфическим симп-

томо́м климактерия́ нужно признать п о т л и в о с т ь — частые, профузные поты, когда потоотделение на лице и груди настолько интенсивно, что превращается в быстротекущие струйки жидкости. Эти симптомы наблюдаются в любое время дня, а особенно интенсивно они бывают выражены ночью (возможно, вследствие преобладания вагуса в ночное время). Оба эти основных климактерических явления часто сопровождаются резким чувством беспокойства, угнетенности и страха (явления п с и х и ч е с к о г о порядка), зависящие от нарушения функции коры головного мозга. Возможно, что усиливающиеся явления приливов и пота в ночное время также зависят от угнетения функции коры и усиления функции подкорковой области.

Хотя эти нарушения функции центральной нервной системы как непосредственное следствие нарушения функции яичника некоторыми авторами и отрицаются, все же их можно объяснить нарушением эндокринной корреляции. Вследствие резкого снижения в организме фолликулярного гормона нарушается функция передней доли гипофиза в смысле начинающейся ее гиперфункции. Согласно современным представлениям, гипофиз тесно связан с гипоталамусом; те изменения, которые мы наблюдаем в функции гипофиза в климактерическом периоде у женщины, являются следствием изменений в функции гипоталамуса и, таким образом, они носят центральный характер.

Все те изменения, которые проявляются в климактерическом возрасте у женщины и объединяются термином „климактерический синдром” в широком смысле этого слова, как, например, ожирение, запоры, нервозность, головные боли, плохой сон, сердцебиение, т. е. изменения в общем состоянии организма, могут являться следствием нарушений, имеющих место не в гипофизе, а в гипоталамусе. Вполне допустимо, что эти явления могут быть и результатом нарушения эндокринного баланса на почве резкого снижения фолликулярного гормона. Кроме того, необходимо указать на ряд других явлений, осложняющих течение климактерического периода, как, например, артриты, гипертония, диабет, которые не являются прямым следствием выпадения эстрогенного гормона. Эти заболевания в одних случаях имеют место до наступления климакса (resp. менопаузы), в других — проявляются к началу климакса, а во время климактерического периода и менопаузы наступает значительное ухудшение в клиническом течении этих заболеваний, причем лечение их значительно облегчается применением специфических терапевтических методов в комбинации с эстрогенами.

Резюмируя эту часть наших обсуждений, нужно прийти к заключению, что изменения в женском организме в климактерическом периоде можно разделить на три категории.

1. Изменения, являющиеся прямым следствием резкого уменьшения или исчезновения из организма эстрогенов; к ним относятся приливы к лицу, шее, груди, более редко приливы ко всему телу и потливость, часто профузный пот, иными словами, явления в основном вазомоторного характера.

2. Изменения, сопровождающие основные симптомы патологически протекающего климакса (resp. менопаузы). К ним относятся: ожирение, головная боль, плохой сон, запоры, общая нервозность, страхи. Эти симптомы, не имеющие прямого отношения к резкому снижению в организме эстрогенов, могут, однако, являться следствием нарушения гормонального баланса (как следствие значительного снижения в организме титра эстрогенных гормонов) и тем самым нарушения функции гипофизарно-гипоталамической области.

3. Течение ряда заболеваний, как артриты, гипертония, диабет и др.,

не имеющих прямого отношения и не являющихся прямым следствием снижения эстрогенов, все же значительно ухудшается в климактерическом периоде (resp. менопаузе). Специальные методы лечения этих заболеваний становятся значительно более эффективными при комбинировании их с половыми гормонами.

Хотя депрессивное состояние, плохой сон, зуд в половых органах не являются прямым результатом эндокринной дисфункции, а только частной формой проявления климактерического (менопаузального) синдрома, нужно признать, что эстрогенная терапия и, в частности, местное применение эстрогенов в виде мазей для лечения зуда половых органов нередко дает весьма хорошие результаты.

Однако не только сопровождающие климактерий симптомы (головная боль, раздражительность, головокружение, т. е. симптомы функционального невроза, не являющиеся прямым следствием „падения титра“ эстрогенного гормона), но даже основные симптомы (приливы, потливость), являющиеся прямым следствием снижения концентрации эстрогенов, т. е. те симптомы, которые, казалось бы, обязательно должны иметь место у всех женщин после того, как они перестают менструировать, все же у большинства женщин не наблюдаются. Таким образом, фолликулярный гормон, по-видимому, далеко не во всех случаях является ответственным за те изменения, которые принято называть климактерическим синдромом, тем более что, как указывалось выше, даже после окончания менструации у многих женщин обнаруживается в моче и крови эстрогенный гормон.

Взгляд на климактерический синдром как на следствие потери менструации является весьма распространенным, но научно не обоснованным. Этот синдром представляет собой результат изменения во всем организме, а не только в яичнике. Каждому занимавшемуся вопросами климакса известно, что климактерический синдром, даже резко выраженный, может наступить еще тогда, когда менструальная функция сохранена полностью, сохранены привычные циклы, интенсивность менструального кровотечения не снижена, а вместе с тем очень многие симптомы, характерные для климакса, проявляются в полной мере: приливы по несколько раз в день, особенно ночью, обильные поты и пр. Однако можно наблюдать очень большое число женщин, у которых менструации уже давно прекратились, а вместе с тем никаких патологических симптомов ухудшения общего состояния у них не наблюдается. В то время как некоторые женщины не только тяжело переживают наступивший климакс и с особенным страхом ожидали его приближения, для других менопауза является благополучным периодом, выражающимся в улучшении общего состояния. Эти женщины окружены детьми и внуками, которые полны уважения и любви к своей матери и бабушке.

Течение климакса различно у астеников и пикников. У астеников больше выражена гипертиреоидная форма, в то время как у пикников больше выражены гипотиреоидные явления. Пикники, у которых половая функция хорошо выражена, длительно сохраняется и, по-видимому, медленно угасает, переносят климактерический период без значительных нарушений. Точно так же у инфантильных женщин климактерий в большинстве случаев проходит с незначительно выраженными симптомами. Это объясняется тем, что у инфантильных женщин в течение всей их жизни ощущался дефицит в половых гормонах и поэтому значительной перемены при резком падении и практически даже исчезновении овариального гормона не наблюдается, так как организм очень быстро адаптируется к этим незначительным для этих женщин гормональным изменениям. Незначительно выраженные нарушения в климактерическом возрасте наблюда-

ются также у женщин с гипопластическим строением (*status hypoplasticus*), так как у этих женщин функция яичника слабо выражена и сексуальная жизнь для них не играет большой роли.

Наиболее выраженный синдром наблюдается у астенических женщин, раздражительных, резко воспринимающих различные изменения внутренней и внешней среды. Для этих женщин особенно характерны вазомоторные и нервно-психические изменения; весьма часто у них наблюдается нарушение функции щитовидной железы. Тяжело переносят климактерический период женщины интерсексуального типа. У них во время климактерического периода наблюдается усиление вирильных черт; наступают тяжелые вазомоторные явления, похудание и др.

**Психический компонент.** В жизни женщины много нервно-психических переживаний тесно связано с функцией половой системы. Это вполне понятно, если учесть материнство, которое связано с беременностью, родами, кормлением ребенка. Менструальная функция, даже регулярная, привлекает к себе внимание женщины. Таким образом, генеративные, вегетативные и эндокринные функции играют значительную роль в жизни и психике женщины. Потеря менструации рассматривается многими женщинами как катастрофа в ее жизни.

Всякая перестройка организма в определенной фазе жизни девушки, женщины даже в физиологических условиях требует от организма известного напряжения функций жизненно важных органов и систем. Это одинаково относится как к периоду полового созревания, беременности, так и к периоду климактерия и менопаузы. Некоторые женщины приписывают этим изменениям особенное значение и переоценивают происходящие в организме явления, главным образом во время климакса, рассматривая эти изменения как признак ненормальности, как патологическое состояние. Эта фаза жизни женщины усугубляется нервно-психическими переживаниями, которые имели место до наступления климакса. По этому поводу Зельгейм говорил, что женщина с осложненной жизнью переживает осложненный климакс, и наоборот.

Большое значение имеет и то обстоятельство, что женщина представляет себе, будто потеря менструальной функции является причиной всех тяжелых явлений переходного возраста, что при современном нашем представлении совершенно неправильно. Разговоры с подругами о тяжести климактерического периода заставляют женщину со страхом ожидать его наступления. Наступление климактерического синдрома особенно часто наблюдается ранней весной — в феврале — марте и несколько реже осенью — в сентябре — октябре. Можно думать, что учащение наступления климактерического синдрома ранней весной является следствием весеннего гиповитаминоза, усталости после зимнего периода, значительного снижения солнечной радиации. Наоборот, более редкое наступление и выражение климактерического синдрома в осеннее время объясняется насыщением организма естественными витаминами, отдыхом в летнее время и т. п.

## **ИСКУССТВЕННАЯ МЕНОПАУЗА**

Естественный климакс и естественная менопауза могут наступить без значительно выраженных симптомов и патологических реакций в организме. При этом климактерический период проходит без особых осложнений, менструальная функция постепенно ослабевает в своей интенсивности и, наконец, наступает менопауза. Иначе обстоит дело в случаях искусственного климакса. После хирургического удаления яичников

или разрушения рентгеновыми лучами фолликулярного аппарата яичника наступает резкое и внезапное исчезновение из организма эстрогенных гормонов (конечно, если не учитывать тех незначительных количеств эстрогенов, которые могут вырабатываться в организме женщины вне яичников, по-видимому, корой надпочечников). Такое значительное падение или исчезновение из организма эстрогенных гормонов вызывает резко выраженные симптомы, характерные для менопаузы — приливы жара, обильный пот, которые крайне тяжело переносятся, так как организм совершенно не подготовлен к резким изменениям, наступившим внезапно, без стадии постепенной адаптации к новым гормональным ситуациям.

Несколько иначе обстоит дело в случаях наступления менопаузы после удаления матки. Хотя при этом женщина перестает менструировать (отсутствие матки), но яичники продолжают в течение известного времени функционировать. Давно известно, что после удаления матки яичники в скором времени теряют свою функциональную способность. Это соответствует как клиническим данным (наступление климактерического и менопаузального синдрома), так и гистологической картине яичников после удаления матки.

Гистологические исследования яичников после удаления матки производились главным образом на экспериментальных животных и в виде исключения, в случаях вторичной лапаротомии через некоторое время после ампутации или экстирпации матки у человека. К сожалению, до настоящего времени у нас не было достаточно авторитетных исследований, посвященных вопросу о функции яичника после удаления матки, не было данных о секреции половых гормонов яичниками, оставшимися после операции.

Мы позволим себе очень кратко привести некоторые данные, посвященные этому вопросу. Так, Максвелл длительно наблюдал 500 женщин с удаленной маткой и пришел к следующим выводам: 1) при оставлении яичников и труб климактерические расстройства в смысле как их чистоты, так и интенсивности соответствуют этим же симптомам, возникающим при физиологической менопаузе; 2) оставленные после удаления матки яичники не подвергаются дегенеративным изменениям; 3) из 171 женщины только у 12 через несколько лет после удаления матки можно было отметить увеличение яичников; 4) вазомоторные расстройства были отмечены у 42% женщин, у которых была удалена матка.

И. Шапиро (1938) сообщает о 18 случаях удаления матки, где явления выпадения наблюдались в незначительном проценте случаев. Н. А. Подзоров обследовал 221 из 529 оперированных больных и нашел следующее: у 105 больных, у которых была удалена матка и оставлены яичники, явления „выпадения” наблюдались у 40% женщин. М. Д. Гутнер (1938) отмечает, что среди обследованных им после операции удаления матки 200 женщин (в клинике Г. Г. Гентера) приливы, потливость, головные боли наблюдались у 45%. Либман в течение многих лет наблюдал 200 женщин после ампутации матки и установил, что в  $\frac{2}{3}$  случаев женщины не предъявили никаких жалоб на явления „выпадения”. В  $\frac{1}{3}$  случаев были следующие жалобы: потливость, ожирение, повышенная нервная возбудимость и приливы. Н. Верхацкий наблюдал у 210 обследованных им женщин с удаленной маткой и сохраненными яичниками в 51% резко выраженные симптомы „выпадения”, а в 20% — умеренно выраженные симптомы.

А. А. Коган (1927, 1939) считает, что явления выпадения после удаления одной только матки без яичников встречаются реже и не так заметно выражены, как при удалении яичников. Этот автор обследовал 100 жен-

щин, подвергшихся операции удаления матки с оставлением у них яичников. У 47% женщин им были отмечены явления „выпадения“, из них симптомы вазомоторного порядка встретились в 93,6%. У 43% женщин явления „выпадения“ наступили через месяц, а у 54% — через 2—6 месяцев после операции. Что касается продолжительности этих симптомов, то А. А. Коган определяет их в среднем в 2—4 месяца; в дальнейшем они ослабевают, а затем совершенно исчезают.

И. Шапиро (1938) отмечает, что после удаления матки у женщин в возрасте до 40 лет симптомы выпадения встречаются реже, чем у женщин, у которых матка была удалена в возрасте старше 40 лет. Необходимо отметить, что жалобы больных на ухудшение зрения, повышенную нервозность, а также нарушение обмена веществ этот автор относит к случайным заболеваниям, не связанным с отсутствием матки. Попова-Дюмина указывает, что после удаления матки с оставлением обоих придатков или одного из них появление климактерических симптомов сразу после операции наблюдалось в 36,4% случаев; в 63,6% явления климактерия наблюдались через 1—2 года после операции.

Таким образом, ряд вопросов, связанных с функцией яичника после удаления матки, окончательно еще не решен, а суждение о функции оставшихся яичников основывалось главным образом на клинических симптомах и экспериментальных данных, полученных на животных.

Принимая во внимание достижения последних лет в области эндокринологии, а также уточнение методик определения гормонов, мы предложили М. Л. Цырульникову произвести ряд исследований с целью определения функции яичников после удаления матки с тем, чтобы ответить на следующие вопросы: 1) какие климактерические симптомы встречаются после удаления матки; 2) существует ли зависимость между возрастом женщины в момент удаления матки, характером произведенной операции и климактерическими симптомами; 3) оказывает ли влияние возраст и характер операции на продолжительность климактерических симптомов; 4) оказывает ли влияние на половое чувство женщины удаление матки.

М. Л. Цырульников (1946, 1947) изучил функцию яичников после удаления матки как в эксперименте на животных, так и у женщин. Для этого он проделал ряд гормональных исследований (многочисленные определения эстрогенов и гонадотропного гормонов) у женщин после удаления матки, главным образом по поводу фибромиомы и детально изучил симптомы, характерные для менопаузы у женщин, перенесших гистерэктомию. На основании произведенных исследований он пришел к ряду чрезвычайно важных выводов. В результате экспериментальной части своих исследований М. Л. Цырульников пришел к заключению, что после удаления матки у животных оставшиеся яичники микроскопически значительно увеличиваются, на их поверхности появляются увеличенные фолликулы с кровоизлиянием в них, желтые тела. Морфологическая структура яичников заметно изменяется уже к концу 2-го месяца после удаления матки. К этому времени уменьшается количество примордиальных фолликулов, разрастается соединительнотканная строма и образуются крупные желтые тела, фолликулы кистозно изменены. К концу 3-го месяца происходит обильное разрастание соединительной ткани стромы яичников и значительное увеличение желтых тел при резком уменьшении и почти полном отсутствии примордиальных фолликулов.

Что касается клинических наблюдений, проведенных М. Л. Цырульниковым в нашей клинике, то они в основном сводятся к следующему. Климактерические симптомы после удаления матки наблюдаются почти у половины всех оперированных женщин (51,3%). Эти симптомы могут



иметь место во всех возрастных группах женщин, однако, чем старше женщина, тем чаще проявляются эти симптомы. Для иллюстрации приведем табл. 23.

Т а б л и ц а 23

Симптомы и возраст в момент удаления матки

Возраст в момент удаления матки, годы	Число женщин	Из них с климактерическими симптомами	
		число	% к возрасту
До 30	23	6	26,0
31—35	39	14	36,9
36—40	85	48	56,4
41—45	48	33	68,7
	195	101	(51,7%)

Как видно из табл. 24, климактерические симптомы встретились в 51,7% и могут иметь место во всех возрастных группах, но все же можно отметить, что чем старше женщины в момент удаления матки, тем чаще у них наблюдаются климактерические симптомы. До 30-летнего возраста климактерические симптомы встретились у 26%, в возрасте 31—35 лет — у 36,9%, 36—40 лет — у 56,4% и 41—45 лет — у 68%.

На возникновение климактерических симптомов, несомненно, оказывает влияние характер произведенной операции: наиболее благоприятные результаты в этом отношении получаются при надвлагалищной ампутации матки с сохранением обоих яичников, климактерические симптомы наступили у 40,9% женщин. Наихудшие результаты наблюдаются после полного удаления матки; в этом случае климактерические симптомы наступили у 75% женщин. Количество оставляемой яичниковой ткани играет известную роль в наступлении климактерических явлений. Так, при оставлении обоих яичников климактерические явления наступают в 45,7% случаев, при оставлении же только одного яичника симптомы наблюдаются в 58,8% случаев. Время наступления климактерических симптомов зависит от возраста женщины в момент удаления матки и давности произведенной операции. Чаще всего климактерические симптомы наблюдаются после операции у женщин в возрасте старше 45 лет и давности операции после 1—2 лет.

Что касается характера симптомов, то у больных после удаления матки, так же как и при наступлении естественного климакса, чаще всего встречается симптом приливов к голове и ко всему телу (в 42,5%). Интенсивность климактерических симптомов не всегда и не все время остается одинаковой. В значительном большинстве случаев с течением времени интенсивность симптомов постепенно ослабевает. Что касается продолжительности наличия указанных симптомов, то они неодинаково продолжают у различных женщин. Диапазон составляет от 1 месяца до 3 лет, причем более чем у половины больных длительность климактерических симптомов в среднем исчисляется в 6—12 месяцев (табл. 24).

Как видно из табл. 25, продолжительность климактерических симптомов чрезвычайно разнообразна и колеблется от 1 месяца до 2—3 лет, причем наиболее частой (30,6%) является срок от 5—6 месяцев.

Продолжительность климактерических симптомов после удаления матки

Продолжительность симптомов	До 1 месяца	До 2 месяцев	До 3 месяцев	До 4 месяцев	До 5—6 месяцев	До 7—12 месяцев	До 1—2 лет	До 2—3 лет	Всего
Количество случаев	1	5	11	10	31	25	14	4	101
%	0,9	4,9	10,8	9,9	30,6	25,2	13,8	3,9	100

Если время наступления климактерических симптомов зависит от возраста женщины в момент удаления матки, продолжительность климактерических симптомов не только не зависит от возраста женщины в момент операции, но и не связана с характером и давностью произведенной операции. Нужно полагать, что продолжительность климактерических симптомов зависит главным образом от общего состояния организма в целом, полноценности функций отдельных его органов и систем, в особенности центральной и вегетативной нервной системы.

Половое чувство у женщин после удаления матки изучалось многими авторами, причем почти все отмечают, что *libido* может измениться как в сторону ослабления, так и в сторону усиления. Половое чувство: не изменилось у 99 (50,8%); усилилось у 69 (35,4%); ослабло у 27 (13,8%). Как видно из этих данных, половое чувство не изменилось в 50,8%, изменилось — в 49,2% случаев, причем усиление отмечено в 35,4% и ослабление — в 13,8%.

В результате проведенных М. Л. Цырульниковым в нашей клинике гормональных исследований женщин, у которых была удалена матка, им выявлено 4 типа экскреции половых гормонов.

Первый тип характеризуется выделением как эстрогенных, так и гонадотропных гормонов. Такая экскреция гормонов указывает на гормональную активность яичников, следовательно, оставшиеся яичники после удаления матки сохранили свою функцию.

Второй тип характеризуется выделением только эстрогенных гормонов; гонадотропные гормоны при этом не определяются. Этот тип экскреции половых гормонов указывает на начавшуюся первую фазу нарушения функции яичника, т. е. на первую фазу по Б. Цондеку. В этой фазе функция яичников весьма активна, продуцируемые яичником эстрогены выделяются в повышенном количестве (гиперфолликулиновая фаза).

Третий тип характеризуется резким снижением в моче титра как эстрогенных, так и гонадотропных гормонов (так называемая агормональная стадия).

Четвертый тип характеризуется выделением только гонадотропных гормонов; эстрогенные гормоны при этом определяются в ничтожных количествах. Этот тип экскреции наблюдается при прекращении овариальной функции.

В результате гормональных исследований 51 женщины после удаления матки у 18 женщин было установлено выделение эстрогенных и гонадотропных гормонов, у 5 — одних эстрогенных гормонов, у 5 — резкое снижение выделения, а практически отсутствие как гонадотропных,

так и эстрогенных гормонов, и у 23 женщин — экскреция одних гонадотропных гормонов.

На основании данных, полученных при гормональном обследовании женщин после операции удаления матки, а также в результате клинических наблюдений над ними, нужно считать, что функциональная активность яичников, оставленных после гистерэктомии, может продолжаться довольно значительное время. У молодых женщин, у которых матка была удалена до 35-летнего возраста, функция яичников сохранялась весьма продолжительное время (у некоторых женщин свыше 7 лет). Эти данные получены были в клинике в 1945 г.

10/VII 1953 г. вопрос о функции яичников после удаления матки обсуждался на заседании Гамбургского акушерско-гинекологического общества. Напп (Napp) в докладе, посвященном этому вопросу, сообщил, что двухфазная (в фолликулярной и прогестероновой фазах) температура после удаления матки (при оставлении одного яичника) наблюдается более чем у половины оперированных больных в различные сроки после операции. У 22% женщин после операции наблюдается так называемый „полиовуляторный тип” менструации с 14-дневными интервалами, что свидетельствует о частом созревании фолликулов.

Выступавшие в прениях подтвердили наблюдения Наппа о сохранении функции яичников на длительное время после операции ампутации матки. Так, Гинзельманн (Hinselmann) сообщил, что удаление матки в возрасте до 30—40 лет не дает явлений „выпадения”. Р. Кордуа (Cordua) на том же заседании сообщил, что яичники длительно функционируют после ампутации матки. Наконец, Бергман (Bergmann) в 1954 г. опубликовал работу, в которой сообщает, что функция яичников после удаления матки снижается не сразу, а постепенно и становится тем ниже, чем больше прошло времени с момента операции. Все эти работы были произведены путем применения теста (измерение утренней температуры) менее достоверного, чем определение титра гормонов, в клинике М. Л. Цырульниковым. Хотя приведенные данные немецких авторов и подтверждают наши, все же нужно считать нашу методику значительно более точной и достоверной.

В результате удаления матки у женщин до 35-летнего возраста нарушения активности яичников наступают в 53,6%, а у женщин старше 35 лет и до 45 лет — в 71,9%. О первых проявлениях нарушения функций оставленных яичников можно судить по отсутствию определенной закономерности в экскреции эстрогенов и гонадотропных гормонов, той закономерности, которая наблюдается при нормальном менструальном цикле. Чем больше времени проходит с момента удаления матки, тем реже сохраняется функция яичников. Через 3 года после удаления матки функция яичников сохраняется у 80% женщин, через 3—5 лет — у 31,7%, более чем через 5 лет — у 19,1% женщин.

Оперативная методика удаления матки, несомненно, оказывает влияние на функцию оставленных яичников. Так, надвлагалищная ампутация матки без сохранения кусочка слизистой оболочки в возрасте до 35 лет приводит к полному прекращению функции яичников в 26,6%, а в возрасте старше 35 лет — в 57,6% случаев. Надвлагалищная ампутация матки с сохранением даже маленького кусочка слизистой оболочки способствует более длительному сохранению гормональных функций оставленных яичников. С целью предупреждения преждевременного нарушения яичников после удаления матки производится пересадка небольшого лоскута эндометрия в канал шейки матки. Этот метод, предложенный в 1915 г. Франклем, в СССР применяется Э. М. Каплуном, С. Б. Голубчиным, Н. Верхацким, нами, а также другими исследователями

с хорошим результатом, так как эта модификация операции сохраняет не только менструальную функцию женщины (правда, в ослабленной форме), но и яичниковую функцию и ее нормальные соотношения с экскретируемыми гонадотропными гормонами передней доли гипофиза.

Гиперфолликулиновая и агормональная фазы, по-видимому, являются нестойкими, скоропреходящими состояниями. Гормональная функция оставленных яичников в значительной мере зависит от общего состояния организма в целом. Так, можно наблюдать быстрое наступление гипогормональной фазы у молодых женщин в возрасте до 35 лет и в то же время почти правильную регулярную экскрецию эстрогенных и гонадотропных гормонов у женщин в возрасте старше 35 лет. Симптомы климактерического характера после удаления матки с оставлением одного или обоих яичников наблюдаются, как правило, при гипогормональном статусе, в то время как при других гормональных состояниях они встречаются не всегда. То обстоятельство, что так называемые климактерические симптомы встречаются и при экскреции эстрогенных гормонов, говорит о том, что наступление этих симптомов не всегда зависит от выпадения функции яичника. По-видимому, они являются следствием ряда нарушений функционального характера, главным образом центральной и вегетативной нервной системы. Поскольку климактерические симптомы могут наблюдаться при различных гормональных состояниях, терапия этой патологии исключительно фолликулярным гормоном является нецелесообразной. Терапия климактерических расстройств является только тогда рациональной, когда учтены индивидуальные особенности в деятельности эндокринных желез и когда она направлена на регулирование функции целостного организма.

Наступление климактерических симптомов весьма часто сопровождается нарушением функций нервной системы и, по-видимому, является следствием нарушений функций центральной и вегетативной нервной системы. Состояние функции вегетативной нервной системы у женщин после удаления матки носит характер дистонии с различными видами нарушений: диссоциации, флюктуации и инверсии.

Дистоническое состояние функции вегетативной нервной системы у женщин после удаления матки носит различный характер, зависящий от возраста женщины, давности операции, общего состояния целостного организма. В возрасте до 35 лет функция вегетативной нервной системы характеризуется дистонией с преобладанием парасимпатического фона. В возрасте старше 36—40 лет преимущественным состоянием функции вегетативной нервной системы является дистония с преобладанием симпатического фона. При экскреции только гонадотропного гормона, что наблюдается в случае полного угасания функции яичника, функция вегетативной нервной системы чаще находится в состоянии дистонии с преобладанием симпатического фона. Точно так же как после удаления матки наблюдаются различные гормональные фазы экскреции половых гормонов (см. описанные выше 4 типа гормональной деятельности), функция вегетативной нервной системы у женщин, которым произведена гистерэктомия, при наличии климактерических симптомов может носить различный характер дистонии.

Если при выраженных климактерических явлениях, наступивших после кастрации, применение эстрогенов логично и не вызывает сомнений, то при наличии климактерических расстройств, при естественно наступившем климаксе или в случаях менопаузы вследствие удаления матки терапия одними только эстрогенами не показана, а во многих случаях даже противопоказана. Если судить о том, какая гормональная фаза является причиной наступления климактерического синдрома,

то получится довольно разнообразная картина. Конечно, проще всего было бы выяснить какую-нибудь одну гормональную фазу (иными словами, какой-нибудь один вид гормональной пертурбации), ответственную за те тяжелые изменения, которые происходят в организме женщины в климактерическом периоде. Это было бы проще в смысле диагностики и определения этиологических механизмов образования синдрома, а следовательно, легче в смысле применения рациональных методов лечения.

Новак утверждает, что наступление климактерического синдрома зависит не столько от резкого падения титра эстрогенного гормона, сколько от накопления значительных количеств гонадотропного гормона, т. е., по его мнению, климактерический синдром чаще всего наблюдается в гипергонадотропной фазе. По данным М. Л. Цырульникова, резко выраженные климактерические явления наблюдаются главным образом в агормональной фазе.

Мы наблюдали климактерический синдром во всех гормональных стадиях. Исчезновение резко выраженных явлений приливов жара и значительно выраженной потливости, которые сопровождалось сердцебиением, чувством страха и резко проявлялись в гиперфолликулярной фазе, было достигнуто только путем введения значительных доз прогестерона. Применявшаяся до этого другими врачами эстрогенная терапия ухудшала общее состояние больных. Вместе с М. Л. Цырульниковым мы наблюдали значительное количество женщин, страдавших климактерическими явлениями в агормональной фазе, особенно женщин после удаления матки по поводу фибромиом. Наибольшее число женщин с климактерическими явлениями находится в гипергонадотропной фазе. По нашим данным, полигонадотропная фаза наблюдалась у 82% женщин, находившихся в менопаузе. Что касается интенсивности климактерических расстройств, то наши и Цырульникова наблюдения дают возможность полагать, что наиболее резкие проявления климактерического синдрома наблюдаются в агормональной фазе, однако частота этих явлений, конечно, преобладает в гипергонадотропной фазе.

## КЛИМАКС И ГИПЕРТОНИЯ

Необходимо выяснить два вопроса: 1) является ли климакс причиной гипертонии; 2) насколько вазомоторные изменения, присущие климаксу, нередко симулируют гипертонию, являясь причиной неустойчивости кровяного давления. Нужно сказать, что при обсуждении этого вопроса необходимо учесть, что в климактерическом возрасте вообще очень часто наблюдаются заболевания сердца и сосудов, а также почек. Конечно, на обычном амбулаторном приеме весьма трудно разграничить симптомы, вытекающие непосредственно из состояния климактерия, с теми симптомами, которые являются сопутствующими в указанном возрасте, однако путем тщательного наблюдения и исследования необходимо в первую очередь всегда исключить хронический нефрит, сморщенную почку, артериосклероз.

Вопрос о гипертонии во время климакса дебатировался до сих пор. Одни авторы утверждают, что во время климакса в качестве явления „выпадения” наблюдается повышение кровяного давления и, следовательно, это патологическое состояние они включают как составную часть в симптомокомплекс климакса. Другие не могли установить явной связи между климаксом и гипертонией, вследствие чего они не включают его в климактерический синдром. Шикеле считает, что 40% всех женщин в климактерическом периоде страдает гипертонией. По Зеефельду, у

$\frac{1}{4}$  женщин в климактерическом возрасте кровяное давление на 15 мм выше нормального. Киш исследовал 253 женщины в возрасте между 42 и 52 годами и нашел у 138 нормальное кровяное давление (до 140 мм), у 54 — временные повышения его и у 61 — длительное повышение кровяного давления (выше 140 мм). Но особенно важно, что среди этих последних многие страдали хроническим нефритом, нефросклерозом, аортитом, артериосклерозом и различными заболеваниями сердца. Вольштейн исследовал 31 женщину в климактерическом возрасте и не нашел ни одного случая повышения кровяного давления, которое можно было бы связать с климаксом. Э. Штрассман наблюдал в течение первого года климакса повышение кровяного давления в единичных случаях до 200 мм без артериосклероза или сморщенной почки.

Шлезингер, Дизель и Цондек твердо придерживаются мнения, что для климакса характерны перемежающиеся изменения в кровяном давлении, следовательно, вопрос идет не об истинной, чистой форме гипертонии (гипертонической болезни), а об изменениях в зависимости от общего состояния организма, нервно-психических состояний, т. е. о таких перемежающихся повышениях кровяного давления, которые могут меняться даже в течение дня. Трудно объяснить, почему не у всех женщин в климактерическом возрасте наступает гипертония, а только у части их, если причина повышения кровяного давления усматривается в прекращении функции яичника, которое имеет место у всех без исключения женщин в связи с возрастными изменениями.

**Гипертензия.** В менопаузе и климаксе гипертония аналогична гипертонии, имеющей место при тиреотоксикозах. Характерным является следующее. Повышение артериального давления относится в основном к максимальному давлению, без увеличения минимального. Форма гипертонии лабильная, переходящая, меняется под влиянием различных факторов, главным образом эмотивных. Глазное дно нормальное. Функциональная способность почек не выходит за пределы физиологической функции. Электрокардиограмма в этих случаях не представляет отклонения от нормы.

Этот тип гипертонии часто встречается у женщин-пикников и у больных с фибромиомой матки. Больные очень хорошо реагируют на лечение седативными и антиспазматическими средствами. Механизм происхождения такой гипертонии в менопаузе еще недостаточно ясен. По-видимому, имеет место нарушение функции вегетативно-эндокринной системы эндокринно-симпатического характера. Альбо-Фернэ (Albeaux-Fernet) полагает, что причиной гипертонии являются наступающие одновременно три изменения в организме женщины в климактерическом периоде и во время менопаузы: 1) увеличение циркулирующей крови; 2) обременение организма большими количествами хлористого натрия; 3) ожирение.

На заседаниях Всесоюзного общества эндокринологов, Московского общества акушеров и гинекологов, а также в медицинской печати мы неоднократно настаивали на том, что гипертония не является следствием выпадения овариальных гормонов, а течение гипертонической болезни не улучшается под влиянием эстрогенов. Тайлор (Taylor) не включает гипертонию в число климактерических осложнений, а Чиара (Chiara) предлагает изъять термин „климактерическая гипертония” с тем, чтобы это патологическое состояние ввести в группу заболеваний, зависящих от нарушения адаптационных способностей организма.

По поводу этого положения приходится выслушивать много возражений, особенно со стороны терапевтов, которые охотно отсылают женщин в состоянии климакса и менопаузы с повышенным артериальным давлением к гинекологам. Вместе с тем нужно указать, что те тера-

певты и эндокринологи, которые углубленно занимались этим вопросом (В. Г. Баранов, 1949, 1951, и др.), пришли к правильному заключению, что гипертензия в климактерическом периоде жизни женщины является следствием нарушения функции гипоталамуса.

Вопросу о так называемой „климактерической гипертензии” посвящено значительное количество работ как отечественных, так и зарубежных авторов. В. М. Коган-Ясный (1948), И. С. Вайнберг и М. К. Даль (1946), Е. М. Тареев (1948), В. А. Шатов и Р. А. Вартапетов (1948), Дюма (Dumas, 1937), Уайт (White, 1946) и др. признают существование климактерической гипертонии. В. Г. Баранов, В. М. Дильман и Е. И. Горювая (1949, 1951) не считают климакс причиной гипертонической болезни. М. Л. Хесина (1949) на основании своих исследований пришла к заключению, что у женщин с климактерическим синдромом повышение артериального давления наблюдается редко, главным образом в первые годы климакса.

В. Г. Баранов и В. М. Дильман (1949) на основании тщательно проведенных исследований артериального давления у большого числа женщин в возрасте от 40 до 49 лет установили следующую. У женщин в возрасте 40—44 лет с наступившей менопаузой средний уровень максимального давления на 2,6 мм и минимального — на 1,3 мм больше, чем у женщин с сохраненными менструациями. Частота повышения артериального давления в первой группе больше, чем во второй; по максимальному давлению — на 8,46%, по минимальному — на 3% и по любому из показателей — на 6,4%. У женщин в менопаузе в возрасте 45—49 лет средний уровень максимального артериального давления на 1,9 мм и минимального — на 0,9 мм больше, чем у женщин с сохраненным менструальным циклом. Частота повышения артериального давления в первой группе больше, чем во второй: по максимальному давлению — на 2%, по минимальному — на 0,5% и по любому из показателей — на 1,1%. Небольшая разница как в среднем уровне, так и в частоте повышения артериального давления у женщин обеих групп в возрасте 45—49 лет не дает основания для признания патогенетической роли климакса в развитии гипертонии.

Частое появление симптомов климактерического невроза у женщин с сохраненным менструальным циклом, отсутствие прямой зависимости между понижением продукции фолликулина и повышением продукции пролана, с одной стороны, и между этими симптомами — с другой дает этим авторам право предположить, что первичные проявления климакса зависят от функциональных нарушений со стороны высших вегетативных (гипоталамических) нервных центров.

Мы (1958) исследовали артериальное давление у 300 женщин в менопаузе в возрасте 48—50 лет. В результате исследования получены следующие данные: артериальное давление до 130/70 мм было у 130 женщин, от 135/75 до 140/75 мм — у 76, от 140/80 до 160/80 мм — у 68, свыше 180/90 мм — у 26. Следует считать, что у первых двух групп обследованных женщин (207 человек, или 69%) артериальное давление (до 140/75 мм) было в пределах нормы; у третьей группы (68 человек, или 22,5%) артериальное давление было весьма умеренно повышено (140/80—160/80 мм), соответственно возрасту обследованных; повышенное артериальное давление можно было отметить лишь у четвертой группы (26 человек, или у 8,5%).

Изучая в течение ряда лет вопрос о гипертонии в климактерическом возрасте у женщины, мы не смогли установить зависимости гипертонической болезни ни от менструальной функции, ни от экскреции эстрогенов. Мы согласны с В. Г. Барановым, В. М. Дильман и Е. И. Горювой в том, что изменения в кровяном давлении в климактерическом возрасте

женщины зависят не от изменений в половой сфере, а от функциональных нарушений в гипоталамической области.

М. Б. Рафалович (1957) производил наблюдения над 83 женщинами, из которых 62 подверглись операции расширенной абдоминальной экстирпации матки и яичников и 21 женщина подверглась операции надвлагалищной ампутации матки с экстирпацией обоих яичников. В первой группе женщин наблюдалась гипертония (максимальное артериальное давление выше 140 мм) — у 12, т. е. у 19,4%. При этом у больных в возрасте от 20 до 29 лет гипертония не наблюдалась, у больных в возрасте от 30 до 39 лет она была отмечена только в 8% случаев, от 40 до 49 лет — в 13%, 50 лет и старше — в 58%. Таким образом, этот автор наблюдал учащение гипертонии, связанной с возрастом, без связи с хирургическим вмешательством. Среди больных второй группы повышение максимального давления более 140 мм наблюдалось у 5 человек (22%), гипертония носила характер атеросклеротической гипертонии и наблюдалась только у женщин от 47 лет и выше.

Гипертония, выявленная у женщин ко времени наступления климакса, характеризуется незначительной флюктуацией, транзиторной формой гипертензии. Если гипертония существовала раньше, то она обычно ко времени климакса несколько усиливается в смысле повышения как максимального и минимального артериального давления, так и частоты так называемых кризов. Нужно сказать, что формы гипертонии, которые выявляются ко времени наступления климакса, обычно преходящие и являются в большинстве случаев результатом изменившихся общих реакций организма, в том числе и вазомоторных. Вследствие этого такие формы гипертонии в связи с адаптацией организма к условиям переходного возраста постепенно проходят; максимальное артериальное давление редко повышается больше 160 мм, к тому же и часто флюктуирует. В таких случаях эстрогенная терапия вполне показана, так как в основе такой перемежающейся гипертонии лежат вазомоторные изменения климактерического характера, т. е. изменения, связанные со значительным снижением эстрогенного титра или практически с исчезновением фолликулярного гормона из организма.

При климактерической гипертонии эстрогены вводят в виде фолликулина или эстрадиола по 5000 МЕ внутримышечно 2—3 раза в неделю — всего 10—12 инъекций. Мы могли неоднократно отметить, что в случаях истинной гипертонической болезни при кровяном давлении 190—200 мм и выше эстрогенная терапия, несмотря на длительное ее применение, не приносит пользы. Таким образом, применение эстрогенной терапии показано в тех случаях, когда гипертония носит перемежающийся характер и выявилась только во время климакса или менопаузы.

Не только гипертония, но и сопутствующие явления (головные боли, мигание в глазах, чувство тяжести в груди и т. д.) скорее зависят от вазомоторных изменений, которые наблюдаются в климактерическом возрасте вследствие изменений в дизэнцефало-гипофизарной области. Лабильность, неустойчивость вазомоторов является причиной нередко наступающих болезненных судорог и резких болей по ходу больших сосудов. Эти боли ощущаются главным образом в области шейных и сонной артерий, а также аорты, в сосудах нижних конечностей. Боли в области аорты могут вызывать ощущение судорожных болей в области сердца, однако они не являются признаком настоящей грудной жабы. Эти вазомоторные изменения преходящие, однако, если они длительно продолжаются, то могут в дальнейшем явиться начальной стадией тяжелой гипертонии. При часто повторяющихся вазомоторных кризах стенки малых артерий поражаются, наступает их гиалиновое перерождение и истинная гипер-



тония. В зависимости от локализации сосудов, претерпевающих эти изменения, могут поражаться отдельные органы и системы органов. При этом вовсе нет необходимости, чтобы обязательно были поражены почки.

## КЛИМАКС И ДИАБЕТ

Штольпер мог отметить у женщин в климактерическом возрасте снижение толерантности к сахару, особенно страдающих явлением „выпадения”. Визель считает климакс крайне редкой причиной диабета, а Наунинг отрицает роль климакса в возникновении диабета.

У нас нет достаточно веских данных, чтобы утверждать или отрицать климакс как причину возникновения диабета. Однако мы можем с полной уверенностью утверждать, что течение диабета резко ухудшается во время климакса и менопаузы, а в некоторых случаях сахарная болезнь, возможно, протекавшая до того латентно, резко проявляется в климактерическом возрасте.

Нарушения климактерического характера не ограничиваются прекращением функции яичника и изменениями в функции гипофиза. Климактерический синдром является следствием нарушения гипоталамической области, влияющего на самые разнообразные стороны жизнедеятельности целостного организма, в том числе и на функцию поджелудочной железы.

Лечение диабета в климактерическом возрасте и в менопаузе, особенно в гипергонадотропной стадии, значительно эффективнее при комбинации инсулина с эстрогенами, чем одним только инсулином. Мы могли отметить в некоторых случаях заметное снижение сахара в крови у больных при введении инсулина после подготовки эстрогенами (на так называемом „фолликулиновом фоне”) или одновременно с эстрогенами (фолликулин, синэстрол и октэстрол), в то время как применение одного только инсулина оказалось неэффективным.

## КЛИМАКС И ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа в климактерическом возрасте нередко увеличивается, но повышение веса железы во время климакса не означает повышения функции щитовидной железы, а является следствием значительного развития соединительной ткани. Однако нельзя забывать о возможности развития в климактерии струмы. В климактерическом возрасте отмечается наряду с микседемой также и базедовизм. В одних случаях имеет место понижение, а в других — повышение основного обмена. Клинически наблюдаются как гипо-, так и гипертиреоз; при этом одни явления могут перейти в другие.

Нарушение функции щитовидной железы влечет за собой появление ряда симптомов, приписываемых некоторыми авторами климактерическому возрасту. У женщины наступает тревожное состояние, бессонница, повышается основной обмен, выявляются некоторые признаки сердечно-сосудистого характера, которые могут быть ошибочно приняты за первичное заболевание сердечно-сосудистой системы. Прогноз при гипертиреозе в климаксе благоприятный.

В климактерическом возрасте в менопаузе во многих случаях наблюдается значительное отложение жира. Пониженная функция щитовидной железы, помимо других симптомов микседемы, нередко приводит к универсальному ожирению. При гипофизарной недостаточности жир больше

откладывается в верхней части тела, в то время как конечности остаются свободными. С другой стороны, нередко наблюдается похудание и изменение в скелете, когда последний как бы становится шире. В таких случаях меняются формы женщины: она как будто бы растет вширь, в то время как отложение жира у нее отсутствует; ее формы становятся угловатыми и резко очерченными.

При явлениях гипертиреоза хороший эффект оказывает комбинация эстрогенов по 5000 МЕ 2 раза в неделю, всего 10—12 инъекций с приемом пилюль, содержащих микройод. По окончании инъекций эстрогенов прием микройода продолжается. При явлениях гипотиреоза, сопровождающегося ожирением, пониженным основным обменом, рекомендуется комбинация эстрогенов (по 5000 МЕ 2 раза в неделю, всего 10—12 инъекций) с тиреоидином (постоянная консультация с эндокринологом, терапевтом).

## КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ АРТРИТЫ

В климактерическом возрасте, а также в менопаузе некоторые женщины начинают жаловаться на боли в суставах. Изменения и нарушение функции чаще наблюдаются в коленных суставах и суставах пальцев, реже — в шейных позвонках и плечевом суставе. При объективном исследовании можно отметить припухание области коленных и других суставов и покраснение кожи в этих местах; при активных и пассивных движениях ощущается умеренная, а иногда и значительная боль. В большинстве случаев эти явления имеют место еще до наступления климакса и менопаузы и только обостряются в связи с теми изменениями во всем организме, которые развиваются при угасании функции яичника, т. е. в связи с уменьшением и исчезновением эстрогенного гормона, а также в связи с общими возрастными изменениями, весьма рано отражающимися на функции суставов. Нередко в таких случаях имеются старые подагрические и ревматические заболевания, течение которых ухудшается в климаксе и менопаузе. Однако при повторных исследованиях на большом материале отмечаются типичные формы менопаузальных артритов, что дает возможность проводить дифференциальную диагностику между инфекционными деформирующими и сенильным артритами.

Для климактерических и менопаузальных артритов характерно следующее. Вначале боли ощущаются в коленных суставах, часто в мелких суставах конечностей, а затем в других суставах, комбинация с геберденовскими узелками, крепитация при движении. На рентгеновском снимке пролиферативные изменения в суставах при отсутствии воспалительных явлений и периартритических изменений. В таблицах Шарко бросается в глаза частота хронических заболеваний суставов в климактерическом возрасте женщины по сравнению с этими заболеваниями у мужчин. В отличие от инфекционных эндокринные формы артритов дают временные ремиссии, ограничения процесса.

Лайяни (Layani) описывает три наиболее часто встречающихся типа ревматоидных заболеваний: 1) хронический эволютивный полиартрит; 2) артрозы; 3) заболевание суставов вследствие нарушения обмена веществ. Основываясь на этих трех вариантах „климактерического ревматизма“, он приводит следующие данные. В 75% хронический эволютивный полиартрит поражает женщин в возрасте от 45 до 50 лет. Клиницисты, основываясь на том, что во время беременности происходит ремиссия заболевания, полагают, что причиной заболевания являются половые гормоны. Лайяни считает, что гиперплазия надпочечников

и повышенное выделение ими гормонов является истинной причиной этих изменений. Кастрация не предрасполагает к наступлению ревматических заболеваний и лечение эстрогенами не приносит улучшения. Хорошие результаты получены от применения АКТГ и кортикоидов. Возможно, что гормон роста (соматотропный гормон) играет большую роль в развитии хрящевых тканей — это то обстоятельство, которое заставляет полагать, что артрозы наиболее часто развиваются при гормональных пертурбациях и, следовательно, в менопаузе. Нужно полагать, что в патогенезе этой патологии соматотропный гормон играет первичную роль, а эстроген — уже вторичную. Климактерический ревматизм хорошо поддается лечению гормонами роста и эстрогенами. Олбрайт полагает, что эстрогены оказывают положительное влияние на кальциевый обмен и стимулируют остеобласты.

Какова бы ни была этиология артритов, будь то изменения в обмене веществ или хронические инфекционные процессы, гормональная терапия дает хорошие результаты. Эстрогенные гормоны при длительном их применении приносят значительное облегчение больным и усиливают эффект от применения других методов лечения (физиотерапия, грязи, диета и пр.). Малые дозы эстрогенов хотя и дают хорошие результаты, но нужно помнить, что они не обладают бактериолитическими свойствами и, вполне понятно, не в состоянии ликвидировать инфекцию, являющуюся причиной заболевания суставов. Следовательно, эстрогенная терапия должна обязательно комбинироваться с другими методами лечения (медикаментозными, антибиотиками, массажем, физиотерапией и др.).

Эстрогены применяются в виде фолликулина или эстрадиола-дипропионата по 5000—10 000 МЕ внутримышечно 2—3 раза в неделю, всего 8—10 инъекций. В застарелых, далеко зашедших случаях процесс переходит на суставы фаланг с образованием синовитов и форм, не отличимых от гипертрофических, деформирующих артритов.

## **ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В КЛИМАКСЕ И МЕНОПАУЗЕ**

Эстрогенная терапия в этих случаях не дает блестящих результатов, однако некоторое облегчение она может принести.

## **НЕУДЕРЖАНИЕ МОЧИ В МЕНОПАУЗЕ**

Фолликулярный гормон повышает тонус сфинктера мочевого пузыря; гиперемия ткани, образующаяся под влиянием фолликулярного гормона, приводит к образованию своеобразного польстера в области сфинктера. Уменьшение гиперемии в климактерическом периоде, а также процесс сморщивания половых органов, в частности влагалища, часто ведут к нарушению кровообращения в области мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, наступлению явлений недержания мочи и образованию цистита.

Наряду с тем что эстрогенные гормоны повышают тонус и усиливают сократительную способность матки и труб, эти гормоны также усиливают тонус сфинктера и повышают тонус мышцы мочевого пузыря, вследствие чего уменьшается гипотоническое состояние детрузора мочевого пузыря и тем самым уменьшается емкость мочевого пузыря. Гофман (Hoffmann, 1940) и Трейте (Treite, 1940) могли отметить, что под влиянием эстрогенного гормона у пожилых женщин емкость мочевого пузыря уменьшается в среднем на 35%, что объясняется усилением тонуса мышц мочевого пузыря.

Гофман (Hoffmann, 1940) указывает на известную зависимость между опущением стенки влагалища и мочевого пузыря у пожилых женщин и уменьшением или исчезновением эстрогенного гормона в климаксе и менопаузе. Повышение емкости мочевого пузыря (атония детрузора), а также атонию мочеточников во время беременности некоторые авторы объясняют содержанием в организме беременной значительного количества прогестерона, который, как известно, угнетает сократительную способность не только матки, но и мочевого пузыря. Применение эстрогенов для лечения неудержания мочи у пожилых женщин, в особенности страдающих опущением влагалища, может дать хорошие результаты. Эстрогены применяются в виде фолликулина или эстрадиола по 3000—5000 МЕ 3 раза в неделю, всего 8—10 инъекций.

## КЛИМАКС И ГЛАУКОМА

В климактерическом возрасте и менопаузе у женщин отмечается более частое заболевание глаукомой, чем в более раннем возрасте. Если заболевания суставов в переходном возрасте и менопаузе у женщин встречаются значительно чаще, чем у мужчин, то заболевания глаз у женщин в этом возрасте встречаются реже, чем у мужчин. Вообще отмечено, что питание и окружающая обстановка меньше влияют на зрение женщины, чем мужчины. Ввиду того что во время беременности, когда в женском организме имеются значительные количества прогестерона, глаукома не наблюдается, начали применять гормон желтого тела для лечения глаукомы как у женщин, так и у мужчин. Прогестерон применяется большей частью местно (вливание на конъюнктиву глаза).

Мы полагаем, что глаукома в климаксе и менопаузе является следствием изменений не только местного характера. Его генез, конечно, носит центральный характер; причина его заключается в нарушении функции гипофизарно-гипоталамической области. Из этих соображений при глаукоме, особенно в случаях, когда это заболевание сопровождается другими симптомами климактерического синдрома, мы назначаем инъекции прогестерона и эстрогенов. Курс лечения состоит из инъекций 2 раза в неделю по 3000—5000 МЕ фолликулина или эстрадиол-пропионата вместе с 5—10 мг прогестерона (всего 10—12 инъекций). При этом можно отметить не только снижение внутриглазного давления, но и значительное улучшение общего самочувствия больных.

## ЛЕЧЕНИЕ

Как указывалось выше, большинство женщин при наступлении естественного климакса не чувствуют каких-либо значительно выраженных тягостных симптомов и, таким образом, не нуждаются в специальном лечении. Существует также категория женщин, которые в климактерическом возрасте ощущают незначительные приливы, иногда головокружение. Таким женщинам достаточно назначить небольшой курс эстрогенных препаратов перорально с тем, чтобы добиться исчезновения этих симптомов и улучшения общего состояния. Приблизительно 10% всех женщин климактерического возраста приходится иногда проводить длительные курсы гормональной терапии для того, чтобы облегчить их состояние. Таким образом, имеются три категории женщин в климактерическом возрасте и менопаузе: 1) женщины, легко переносящие климактерический период без осложнений — их большинство; 2) женщины с нерезко выраженными климактерическими симптомами; 3) женщины

с резко выраженными климактерическими явлениями; их меньшинство, в среднем около 10%.

По нашим данным, климактерические явления — приливы, потливость, сердцебиение и др. — наблюдаются главным образом в первые 3 года климакса и менопаузы у 66,3% всех женщин, предъявляющих жалобы. Через 3 года менопаузы эти явления встречаются значительно реже — только у  $\frac{1}{3}$  всех обследованных нами женщин.

Лечение климактерического синдрома одними только гормонами является неправильным. Не говоря уже о том, что в значительном проценте случаев можно добиться весьма хороших результатов общими мероприятиями, не прибегая к гормональной терапии, во всех случаях, когда даже гормональная терапия показана, она должна явиться только частью комплексного лечения.

Климактерий является физиологической перестройкой нейро-гуморальной системы организма женщины, перестройкой целостного организма; он является периодом напряженной функции. Задачей лечения является выработка мероприятий, направленных на восстановление нарушенных нейро-гуморальных систем не путем одностороннего действия, а комплексных методов для установления равновесия лабильных реакций организма, учитывая многообразие явлений, включающихся в понятие „климактерический синдром“.

Прежде чем приступить к тому или иному методу лечения, необходимо провести с больной беседу, объяснив ей сущность изменений, происходящих в организме женщины в переходном периоде ее жизни, разъяснить, что эти явления не представляют опасности для жизни, что они преходящи: организм должен приспособиться к тем явлениям, которые возникают в связи с возрастными изменениями; адаптировавшись к новым условиям, организм вскоре будет нормально функционировать, и все тягостные явления пройдут. Многие женщины со страхом ожидают наступления климакса не столько в силу тягостных симптомов, сколько в силу сознания старения организма. Нужно убедить женщину в том, что уменьшение интенсивности и даже потеря менструаций не обязательно сопровождаются дряхлением организма, что при надлежащем режиме и общих гигиенических мероприятиях можно сохранить здоровье, работоспособность. Психотерапией не всегда должен заниматься только психиатр. Хороший личный контакт между врачом и больной является залогом успеха лечения.

Если режим дня, распорядок работы и отдыха являются непереносимыми условиями здоровой жизни человека в любом возрасте, то в климактерическом возрасте женщины это является *conditio sine qua non*. Пищу необходимо принимать в определенные часы дня. Пищевой рацион должен заключать в себе значительное количество овощей с ограничением мяса, мясных супов, экстрактивных веществ. Очень многие женщины в климаксе и менопаузе страдают запорами. Причины этих запоров весьма разнообразны, однако нам хотелось бы здесь указать на некоторую зависимость этих запоров от гормональных причин. Как известно, в климактерическом возрасте и в менопаузе у женщин часто наблюдаются дизурические явления вследствие атонизации детрузора и сфинктера мочевого пузыря, что объясняется недостаточностью эстрогенного гормона. Введение эстрогенных гормонов усиливает тонус мускулатуры мочевого пузыря, усиливает сокращение сфинктера, в ряде случаев дает хороший эффект в смысле устранения дизурических явлений. Подробно об этом будет сказано в дальнейшем, но здесь мы хотели бы провести известную аналогию между ослаблением тонуса мочевого пузыря и кишечника, вследствие чего наступают запоры.

Регулирование функции кишечника является неотложной задачей врача при лечении климактерических явлений. В этом отношении диета с преобладанием овощей, а также черного хлеба может оказаться эффективной. Салаты из сырых овощей (салат, капуста, редис, морковь, свекла) обладают двойными свойствами: они, с одной стороны, содействуют витаминизации организма, а с другой — являются прекрасным средством для борьбы с запорами. При упорных запорах приходится назначать натощак слабительные соли (*Magnesia sulfurica*) — одну чайную ложку на  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  стакана воды.

Горячие ножные ванны перед сном, а также общие ванны приносят значительную пользу. Здесь хотелось бы отметить следующее обстоятельство. Если большинство женщин переносит общую ванну перед сном и хорошо спят после нее, то некоторые, наоборот, после ванны, принятой перед сном, спят плохо; таким женщинам общие ванны необходимо принимать утром или днем.

К сожалению, к 40—45 годам женщины обычно перестают заниматься спортом и физкультурой даже в тех случаях, если они до этого активно занимались этим полезным делом. Уменьшение движений, застойные явления в малом тазу ухудшают общее состояние, понижают процессы обмена веществ, предрасполагают к запорам, ожирению. Утренняя физкультурная зарядка является неперменным ингредиентом общих гигиенических мероприятий климактерического возраста. Морские купания, умеренное плавание также являются эффективными. Особенно рекомендуются прогулки, легкая физкультура, а в случаях ожирения — диета, массаж.

Для урегулирования диэнцефало-нейро-гормональной функции с успехом применяются средства, обладающие седативными свойствами. Они не должны быть сильными, не должны резко воздействовать на центральную нервную систему и снижать работоспособности. Рекомендуется комбинировать фармакологические средства согласно следующим трем принципам: 1) средства, действующие седативно, снижающие возбудимость коры головного мозга и вегетативных центров; 2) средства, действующие анальгетически и спазмолитически; 3) наркотические средства. Комбинируя эти три типа веществ, можно получить хорошие результаты. Мы не являемся сторонниками применения наркотиков даже при резко выраженном синдроме.

Хороший результат, как показывает наш многолетний опыт, особенно при головных болях, головокружениях, дает следующая микстура, которую мы применяем в течение многих лет:

Rp. Inf. rad Valerianae ex	10,0	} 200,0
et fol. menthae ex	4,0	
Natrii bromati	3,0	
Magnesii sulfur	1,0	
Pyramidoni	0,8	
Coffeini n. benz.	0,4	
DS. 3 раза в день по 1 столовой ложке		

Ионы магния (при малых концентрациях раствора) сами по себе действуют успокаивающе на нервную систему; кроме того, они потенцируют и удлиняют действие брома, поэтому комбинация брома с малыми дозами магнезии является весьма рациональной. Пирамидон в растворе значительно эффективнее, чем в порошках. В тех случаях, когда прием порошка пирамидона не дает положительного результата, применение его в виде раствора очень скоро снимает тягостные ощущения тяжести, головной боли. Микстуру назначают 3 раза в день по 1 столовой ложке; на курс 6—8 флаконов.

Антиаллергическая терапия еще мало обоснована и применяется в ограниченных случаях.

Ввиду того что ряд климактерических осложнений выражается в тахикардии, гипертермии и гипертензии, в настоящее время считают, что эти состояния являются следствием повышенного симпатического тонуса. Применяемые некоторыми авторами симпатиколитические средства приносят значительное облегчение в состоянии этих больных. Однако все симпатиколитические средства требуют добавления барбитуратов. Рекомендуются при этом серпазил — препарат с высокими парасимпатикотоническими свойствами и, что особенно важно, удлинненным действием; в противоположность барбитуратам он действует слабо гипнотически, некоторое урежение пульса не играет здесь большой роли. Серпазил вызывает брадикардию также у больных гипертиреозом, у которых одновременно и понижается основной обмен. Климактерические осложнения часто носят характер базедовизма, что вполне оправдывает применение в таких случаях серпазила.

А. Хузер и Р. Веннер (A. Huser, R. Wenner, 1956) применяли серпазил для лечения климактерических расстройств. Они отмечают, что даже в малых дозах по 0,1 мг серпазила 3 раза в день у  $\frac{4}{5}$  больных, которые подверглись этому лечению, наблюдались хорошие результаты. Серпазил можно применять и при нарушениях менструаций и наличии мастопатии. Авторы считают, что чем раньше наступил климакс, тем лучшие результаты можно ожидать от применения серпазила. Особенно хорошие результаты получены в случаях бессонницы и легких форм преходящей гипертонии. Нормальное кровяное давление не является противопоказанием к применению серпазила. А. Хузер и Р. Веннер указывает, что из всех фармацевтических средств серпазил является наилучшим при лечении указанных нарушений в климактерическом возрасте женщины.

### **Витамины как ингредиент комплексного лечения**

При лечении больных с климактерическим синдромом получены хорошие результаты от применения витамина А, хотя механизм действия не ясен. Полагают, что этот витамин регулирует обмен половых гормонов. Хорошие результаты получены при применении больших доз витамина D. Положительный результат объясняется эстрогеноподобным эффектом, получаемым при применении этого гормона.

Витамин Е обладает свойством усиливать действие эстрогенов и прогестерона. Повышение выделения кортизона после введения витамина Е в результате стимуляции АКТГ не подтверждено. По-видимому, витамин Е оказывает влияние на выделение лютеинизирующего гормона и тем самым на функцию желтого тела. Он подавляет выделение фолликулостимулирующего гормона, что очень важно, так как, по мнению многих авторов [А. Штадтмюллер (A. Stadtmüller), 1951 и др.], во время климакса и менопаузы выделение фолликулостимулирующего гормона резко повышается. Х. де Ваттевилль, Р. Борт и М. Гзелль (H. de Watteville, R. Borth, M. Gsell, 1950) применяли для лечения климактерического синдрома dl- $\alpha$ -токоферол-ацетат. При этом они могли отметить усиление выделения прегнандиола, что эти авторы объясняют усилением метаболизма прогестерона вследствие антиоксидативного свойства токоферола. Однако нужно сказать, что, несмотря на улучшение общего состояния в менопаузе при применении витамина Е, уменьшение фолликулостимулирующего гормона под влиянием этого витамина не установлено [Е. Гитш (E. Gitsch), 1954]. Вероятно, витамин Е регулирует функцию передней доли гипофиза [Р. Беккманн, Р. Биллих и Г. Мартин (R.

Beckmann, R. Billich, H. A. F. Martin), 1952]. Терапевтический эффект, по-видимому, зависит от обезвоживающего действия на соединительно-тканные элементы и улучшение капиллярного кровообращения [Е. Шюте (E. Shute), 1948]. Некоторые авторы приписывают витамину Е гипотензивное действие.

Мы уже неоднократно говорили о том, что витамин Е оказывает не столько положительное „детородное” влияние на организм женщины, сколько способствует улучшению обмена веществ в организме. Он влияет меньше на гонадотропную функцию передней доли гипофиза и значительно больше — на функцию диэнцефало-гипофизарной системы в смысле улучшения регуляции обмена веществ. На основании этого можно сказать, что витамин Е не обладает специфическим эффектом действия на женские половые железы ни непосредственно, ни через переднюю долю гипофиза. Он влияет главным образом на межтучный обмен веществ, хотя точного объяснения мы до сих пор не имеем.

Действие витамина Е на течение климактерия и менопаузы неодинаково. У некоторых больных получен хороший и даже прекрасный результат при его применении, у других эффекта не было. Результат зависит не только от дозировки, так как в некоторых случаях хороший эффект получен от применения 20—30 мг. Однако можно установить, что все же с увеличением дозы эффект улучшается, поэтому в настоящее время витамин Е обычно назначают 100 и более мг ежедневно. Положительной стороной применения витамина Е является то обстоятельство, что его можно назначать в тех случаях, когда эстрогены противопоказаны, т. е. когда имеется миома, эндометриоз или когда женщина перенесла операцию по поводу рака. Положительной стороной этой терапии является и то обстоятельство, что витамин Е не вызывает никаких пролиферационных процессов в эндометрии и побочных явлений. Комбинация витамина Е с половыми гормонами, в особенности с эстрогенами, основана на том, что этот гормон усиливает эстрогенный эффект, хотя это обстоятельство не всеми подтверждается.

### Гормональная терапия

Гормональная терапия климактерического синдрома общепризнана. Наиболее широко применяется эстрогенная терапия. При этом можно отметить две крайности: одни врачи весьма широко применяют эстрогены даже в тех случаях, когда женщина не нуждается в них и когда эстрогены явно ухудшают ее общее состояние, другие, наоборот, боятся применять эстрогены даже в тех случаях, когда это необходимо и может принести большую пользу, необоснованно приписывая им канцерогенные свойства. И то, и другое является крайностью.

Постараемся разобраться в этом чрезвычайно важном вопросе. Если эстрогены весьма широко и без достаточных оснований применяются гинекологами для лечения аменореи, то для лечения климактерических явлений эстрогены широко и часто, к сожалению, без достаточных оснований в значительных дозировках применяются не только гинекологами, но и терапевтами, невропатологами, психиатрами, дерматологами, не учитываяющими подчас вследствие недостаточных знаний механизмов действия этих гормонов ни действительных показаний к применению женского полового гормона, ни необходимых и допустимых дозировок.

Если 15—20 лет назад увлечение гормонотерапией не представляло большой опасности ввиду того, что выпускавшиеся в то время препараты содержали минимальное количество эстрогенов (50—100—200 МЕ



в 1 мл), то в настоящее время, когда наша фармацевтическая промышленность выпускает высокоактивные препараты с высокой дозировкой (эстрадиола по 10 000 МЕ в 1 мл, синэстрола по 100 000 МЕ в 1 мл 1% раствора и 200 000 единиц в 1 мл 2% раствора), применение без достаточных оснований и точных знаний механизмов действия этих препаратов может принести вред, о чем мы уже неоднократно писали и высказывались на заседаниях научных обществ. Помимо этого применение эстрогенов без обоснованных показаний даже в малых количествах часто не приносит пользы, а в некоторых случаях даже ухудшает состояние больной, поэтому такая необоснованная эстрогенная терапия дискредитирует метод эстрогенотерапии.

Другая категория врачей не применяет эстрогенов в климактерическом периоде женщины из-за боязни индуцирования рака. Нужно сказать, что вопрос о возможной опасности образования злокачественной опухоли под влиянием эстрогенной терапии даже у людей с отягощенной наследственностью не может быть решен на основании современных знаний, так как в настоящее время мы не располагаем достоверными данными о действительно канцерогенных свойствах эстрогенов. Поэтому непонятна столь категорично проводимая некоторыми авторами ссылка на опасность применения эстрогенов. Консерватизм и сугубая осторожность, не имеющие под собой достаточно убедительной почвы, лишают больных эстрогенной терапии в тех случаях, когда она показана.

Фолликулярный гормон вызывает ряд изменений в целостном организме в виде влияния на обмен веществ, сосудистую систему, вегетативно-нервную систему, психику. Хорошие результаты, получаемые при применении половых гормонов, влияющих на организм в целом, лишний раз подтверждают, что климактерический синдром является не чисто гормональной проблемой.

Еще недавно мы, как и большинство авторов, полагали, что эффект, получаемый при лечении климактерического синдрома половыми гормонами, базируется на подавляющем действии этих гормонов на гонадотропную функцию передней доли гипофиза. Однако благоприятные результаты, полученные нами при лечении очень малыми дозами (200—250 МЕ) этинилэстрадиола, заставляют нас пересмотреть вопрос о роли половых гормонов в отношении их действия на функцию гипофиза в климаксе и менопаузе. По-видимому, большую роль играет количество вводимых гормонов. Нужно полагать, что небольшие дозы половых гормонов, оказывающих в климактерическом возрасте положительный клинический эффект, не проявляют своего угнетающего эффекта на переднюю долю гипофиза. Следовательно, терапевтический эффект не всегда зависит от антигонадотропного действия. Это тем более вероятно, что минимальная доза стильбэстрола, необходимая для уменьшения выделения гонадотропинов, в 2 раза выше той дозы, которая необходима для того, чтобы исчезли климактерические симптомы.

Назначая гормоны, большинство авторов обосновывает применение их как заместительную терапию или же как способ использования их антагонистических свойств. Мы неоднократно указывали на регулирующие свойства гормонов. На этом положении основан принцип нашего метода лечения так называемых функциональных маточных кровотечений. Путем систематических, строго циклических введений эстрогенов и прогестерона нам удается воспитать и закрепить физиологические процессы в гипоталамусе и гипофизе. Эти ритмические рефлекссы со стороны центральной нервной системы сохраняются и после окончания гормональной терапии. Возможность восстановления менструального ритма, этого сложного биологического процесса, путем использо-

вания регулирующего действия циклической гормональной терапии мы доказали путем наблюдения над большим числом больных. При лечении больных с климактерическими расстройствами основной задачей является именно регулирование нарушенных функций, в первую очередь гипоталамуса и гипофиза. Поэтому гормональная терапия климактерического синдрома должна базироваться не на заместительной, а на регулирующей роли гормонов.

Женщины, у которых определяется очень малое количество или отсутствие эстрогенов, реагируют уже на введение небольших доз фолликулярного гормона. У них может наступить маточное кровотечение после введения незначительных доз эстрогенов. Без сомнения, индивидуальная реакция на эстрогены играет большую роль, но заранее выявить эти индивидуальные особенности весьма трудно. В интенсивности развития пролиферативного процесса, помимо доз вводимых эстрогенов, особую роль играет фактор времени [Бушбек (Buschbeck), 1954]. Если долгое время вводить эстрогенные гормоны, то процессы пролиферации развиваются весьма интенсивно, поэтому необходимо избегать очень длительного применения эстрогенного гормона с тем, чтобы не вызвать кровотечения. Учитывая значение фактора времени, применение половых гормонов можно проводить в различных вариантах. В одних случаях эстрогены вводят с определенными промежутками (12—14 дней), в других же — циклически, сменяя или комбинируя их с прогестероном. Последний вариант, конечно, лучший, так как он соответствует физиологическим изменениям в организме женщины; кроме того, введение прогестерона нивелирует пролиферационные свойства эстрогенов. Особенно часто наблюдается кровотечение после подсадки (имплантации) таблеток эстрогенов (диэтилстильбэстрола, эстрадиол-дипропионата и др.).

Полагая, что после угасания функции яичника эстрогены могут вырабатываться в надпочечнике, а рецепторные аппараты половых органов еще функционируют, ежедневную потребность в эстрогенах для корригирования дефицита в них, по-видимому, следует определить в 1000 МЕ и даже меньше. Если после кастрации (но не после удаления матки с оставлением яичников) обосновано применение значительных доз эстрогенов (10 000—20 000 МЕ), то при естественном климаксе для регулирования функциональных нарушений рекомендуется начать эстрогенную терапию с небольших доз. Мы получали очень хорошие результаты при применении 200 МЕ этинилэстрадиола в день. Принимая во внимание значение фактора времени при применении эстрогенов, даже небольшие дозы этих препаратов не следует применять в течение длительного времени. Как только прекращаются тягостные явления, гормональную терапию приостанавливают и в случае необходимости (если через некоторое время возобновляются явления климактерического синдрома) повторяют лечение теми же небольшими дозами.

Показания к применению гормональной терапии. Строгое схематизирование гормональной терапии в климактерическом возрасте не всегда дает благоприятный эффект. Казалось бы, что наиболее рационально придерживаться тех гормональных фаз в климактерическом периоде и в менопаузе, которые в свое время были разработаны Цондеком: гиперфолликулярная, гипогормональная и гипергонадотропная фазы. Однако далеко не во всех случаях эти фазы чередуются и не всегда они ясно выражены. Необходимо помнить, что вся проблема климактерия не укладывается в нарушениях исключительно эндокринного характера. Нарушения вазомоторного или обменного характера не могут быть связаны только с возрастом больной и стадией климакса; они могут наступить тогда, когда менструальная функция

еще не нарушена, менструации наступают регулярно в соответствующие для данной женщины сроки. С другой стороны, синдром может наступить и через многие годы после угасания яичника.

Гормональный индекс и даже динамические гормональные изменения не являются решающими в определении степени нарушения центральной регуляции и не являются точными показаниями к той или иной терапии. Изменения в гормональном балансе и в соотношениях между отдельными гормонами и их фракциями представляют значительный теоретический интерес и иногда объясняют некоторые явления патологической климатерии. Однако определение гормонов не всегда дает достаточные основания для точного установления гормональной терапии. Поэтому при назначении гормональной терапии не следует строго придерживаться определенных схем; необходимо каждый раз учитывать характер нарушений, их интенсивность, особенности организма данной больной, ее реактивность, психику. Схемы гормональной терапии являются только примерными шаблонами для общей ориентировки в принципах применения гормонов. Это в равной мере относится к терапии как климактерического и менопаузального синдрома, так и аменореи, метростазии и других заболеваний женской половой сферы.

Как было указано выше, применение гормональной терапии показано в тех случаях, когда имеется резко выраженный синдром, а при легких формах синдрома можно ограничиться назначением определенного режима, диеты, общеукрепляющих мероприятий, медикаментозных средств, обладающих седативным действием. Только в тех случаях, когда эти средства не дают положительного эффекта, следует применять гормональную терапию.

Для выработки рациональной гормональной терапии правильнее произвести расследование гормонального баланса, особенно эстрогенного, прогестеронового и гонадотропных гормонов. Если это в данной обстановке невозможно, необходимо произвести исследование цитологической картины влагалищных мазков. В зависимости от гормональной фазы или цитологической картины назначают соответствующие гормоны. В полифолликулярной фазе эстрогены не показаны; наоборот, с хорошим успехом в таких случаях могут быть применены андрогены (тестостерон-пропионат или метилтестостерон), а также прогестерон или прегнин. В гипогормональной фазе хорошие результаты дает применение комбинации эстрогенов с гормоном желтого тела. В гипергонадотропной фазе применяются эстрогены, и притом не столько в качестве замещения отсутствующего фолликулярного гормона, сколько с целью регулирования функции гипофиза и уменьшения образования гонадотропного гормона.

### Лечение эстрогенами .

При назначении эстрогенов мы отдаем предпочтение естественным гормонам перед их синтетическим аналогом. Стильбены (синэстрол, диэтилстильбэстрол и др.) хотя и являются эстрогенами, но не обладают свойством биологического воздействия на весь организм в целом. При лечении аменореи, при создании так называемого „фолликулярного фона” для стимуляции родов мы всегда применяем естественные эстрогены, в редких случаях назначаем стильбены, но при обязательном условии добавления к ним естественных эстрогенов. При климактерическом синдроме применение естественных эстрогенов благодаря их общестимулирующим свойствам особенно важно и ценно. Ведь в таких случаях основная задача — не вызвать менструации (это было бы большой ошибкой!), а регулировать нарушенные нейро-эндокринные процессы.

Эстрогены оказывают хорошее действие при нарушении жирового обмена. Ожирение часто наблюдается в период климакса и менопаузы. Значительное отложение жировой клетчатки отмечается и при аменорее в молодом возрасте. Овариальная гипофункция, а тем более выключение функции яичника всегда связаны с нарушением жирового обмена. Нередко трудно сказать, что является первопричиной, является ли ожирение следствием гипофункции яичников, или наоборот. Похудание улучшает (повышает) функцию яичника, а введение эстрогенов регулирует жировой обмен. Так или иначе при ожирении и нарушении функции яичников мы часто комбинируем применение эстрогенов с назначением диеты, ограничивая в ней потребление углеводов и жиров. В некоторых случаях одно только похудание вследствие строгого соблюдения диеты дает хороший результат в смысле регулирования функции яичника.

В тех случаях, когда синдром нерезко выражен, мы обычно не прибегаем к эстрогенной терапии, ограничиваясь назначением режима и медикаментозных средств, обладающих главным образом седативными свойствами. В некоторых случаях, при отсутствии положительного эффекта от этих мероприятий, мы назначаем малые дозы эстрогенов внутрь или под язык: по  $\frac{1}{20}$  таблетки<sup>1</sup> синэстрола или октэстрола (500 МЕ или по 200—250 единиц этинилэстрадиола под язык ежедневно в течение 15—20 дней, до прекращения приливов, пота и других симптомов. Такой метод лечения малыми дозами эстрогенов весьма эффективен и его можно повторять по мере рецидивирования патологических явлений. Для лечения тяжелых климактерических расстройств эстрогены применяются как внутримышечно, так и перорально и сублингвально, а также путем имплантации под кожу прессованных таблеток или же посредством инъекции водной взвеси кристаллов эстрогенов. Внутримышечно вводят фолликулин по 10 000 МЕ через день, всего 8—10 инъекций. Если симптомы исчезают, инъекции прекращают. Через некоторое время, если симптомы повторяются, можно повторить такой же курс.

При лечении большими дозами эстрогенов нельзя резко обрывать введение гормона, так как резкое падение титра эстрогенов может повлечь за собой маточное кровотечение. Поэтому, применяя метод лечения эстрогенами по 10 000 МЕ и более, необходимо, заканчивая курс гормонотерапии, постепенно нивелировать дозировку эстрогенов (2—3 инъекции по 500—1000 МЕ с промежутками между инъекциями в 2—3 дня).

Вместо инъекций фолликулина лучше применять эстрадиол дипропионат, который также является эстрогенным препаратом, но в отличие от фолликулина обладает пролонгированным действием. Его можно поэтому вводить не ежедневно, а через 3—4 дня, т. е. 2 раза в неделю, всего 4—6 инъекций, и так же, как фолликулин, повторять по возобновлении симптомов.

Для того чтобы избавить женщину от подчас тягостных инъекций или в тех случаях, когда по некоторым причинам производить инъекции затруднительно, можно назначить внутрь синэстрол или октэстрол по одной таблетке (в одной таблетке содержится 1 мг, или 10 000 МЕ эстрогена) в день через час после еды. У некоторых женщин стильбены вызывают тошноту, рвоту, головную боль, общее плохое самочувствие, поносы. Эти побочные токсические явления наблюдаются в среднем у 15—20% женщин. В таких случаях стильбены нужно отменить и перейти на инъекции фолликулина или эстрадиола.

---

<sup>1</sup> Практически больной предлагают растолочь 1 таблетку синэстрола или октэстрола с 1—2 чайными ложками сахарного песка и полученный порошок разделить на 15—20 частей.

По нашим наблюдениям, синэстрол менее токсичен, чем диэтилстильбэстрол, но вместе с тем он менее активен. При назначении таблеток для сублингвального употребления имеется опасность бесконтрольного их применения. В одном случае резко выраженного климактерического синдрома больная по назначению врача с успехом принимала таблетки синэстрола. Больная, интеллектуально развитая, культурная женщина, но далекая от знаний медицины, особенно эндокринологии, без консультации с врачом принимала ежедневно таблетки синэстрола в течение 6 месяцев подряд, вследствие чего у нее наступило маточное профузное кровотечение. В другом случае как следствие бесконтрольного приема таблеток диэтилстильбэстрола наступили резкие явления нарушения функции печени.

Имплантацию таблеток стильбенов рационально производить в тех случаях, когда менопауза наступила после удаления матки, когда имплантация не вызовет маточного кровотечения. Если матка не удалена, то во избежание возможного кровотечения лучше вводить водную суспензию кристаллов эстрогена, после чего кровотечение наблюдается редко.

Как фолликулин и эстрадиол, так и стильбены необходимо комбинировать с бромидами, с физиотерапией и другими общеукрепляющими средствами. Гормональную терапию целесообразно начинать с инъекции масляных растворов гормонов. Наблюдая клиническое течение, реактивность организма и другие его индивидуальные особенности, в дальнейшем можно перейти на применение кристаллов или таблеток под систематическим контролем врача.

В последние годы участились публикации о хорошем действии экстрактов из яичников, обладающих всеми естественными факторами овариальной функции. Экспериментальные данные говорят о крайне незначительном содержании фолликулярного гормона в яичнике, поэтому с точки зрения количественного значения эстрогенов применение таких экстрактов, казалось бы, нерационально. Но в настоящее время большая роль отводится неспецифическим раздражающим веществам, которые экстрагируются вместе с основным гормоном и дают терапевтический эффект; в этом отношении они значительно важнее, чем сами половые гормоны. В механизме их действия некоторые усматривают климактерические реакции, происходящие при биосинтезе гормонов. По тем же обстоятельствам большое значение получило применение экстрактов из плаценты. А. Э. Мандельштам указывает на хорошие результаты, полученные им при лечении климактерического синдрома мочой беременных, вводимой с клизмой. Моча перед введением кипятилась, следовательно, гонадотропный гормон тем самым разрушался, а фолликулярный как термоустойчивый оставался неразрушенным. Применяя этот метод, А. Э. Мандельштам весьма часто отмечал ослабление или прекращение явлений климактерического невроза.

Для оценки действия эстрогенов при лечении климактерического и менопаузального синдрома крайне желательно контролировать эффективность вводимых гормонов путем исследования цитологической картины влагалищных мазков. Хотя метод исследования влагалищных мазков не обладает большой точностью и представляет широкие вариации в трактовке реакций влагалища на вводимые дозы эстрогенов, все же его можно использовать в качестве контроля для регулирования дозировки эстрогенов, а также (что очень важно) для дифференциальной диагностики между истинным климактерическим синдромом и нервно-психическим заболеванием другой этиологии.

Папаниколау и Шор различают следующие типы, характерные для влагалищного секрета во время лечения эстрогенами.

1. Атрофический менопаузальный тип наиболее часто встречается после операции удаления яичников, при прогрессирующих атрофических процессах в половом аппарате; в мазке обильное количество лейкоцитов и „глубоких клеток”, количество эритроцитов непостоянное; слизь в умеренном количестве, много бактерий.

2. Промежуточный тип: преобладают поверхностные клетки, имеющие неправильную форму, с широким ядром, встречающиеся группами; много плохо сохранившихся лейкоцитов; эритроциты могут отсутствовать; умеренное количество слизи, много бактерий.

3. Слизистый тип: обильное выделение слизи, нередко окрашенной кровью; выпадение фибрина; глубокие и поверхностные клетки в одинаковом количестве, однако иногда преобладают первые; очень много лейкоцитов и бактерий, разбавленных в большом количестве отделяемой слизи.

4. Предменструальный тип: скопление эпителиальных клеток неправильной формы со сравнительно широкими ядрами; изредка встречаются глубокие клетки; значительное количество плохо сохранившихся лейкоцитов; эритроциты могут отсутствовать; большое число бактерий; в общем картина весьма сходна с картиной, наблюдаемой в нормальных предменструальных выделениях.

5. Тип *Bacillus vaginalis*: обилие бактерий, напоминающих влагалищную палочку Дедерлейна; глубоких клеток мало или совсем нет, преобладают поверхностные клетки с относительно широкими ядрами. Особенностью этого типа является фрагментация клеток с освобождением большого количества ядер; лейкоцитов мало, изредка встречаются эритроциты; умеренное количество слизи.

6. Псевдолейкопенический тип: значительно выраженная лейкопения; изредка встречающиеся лейкоциты, обычно фрагментированные; преобладает поверхностный тип клеток неправильной формы или слитых в кучки; ядра широкие, хотя и встречаются клетки с малыми ядрами.

Путем введения эстрогена Папаниколау и Шору удалось добиться, что характерные для менопаузы влагалищные выделения приобретали лейкопенический тип (широкие плоские ороговевшие клетки с узкими пикнотическими ядрами). Таким образом, эти авторы могли доказать, что эстрогенный гормон обладает свойством превращать влагалищные выделения, характерные для менопаузы, в тип выделений, характерный для нормально менструирующей женщины ко времени непосредственно перед овуляцией. Следовательно, по изменению картины и характера мазков можно в известной мере судить о степени насыщенности организма эстрогенами и о необходимости изменения дозировки эстрогенов в сторону их увеличения или уменьшения. Ввиду того что картина мазков обычно меняется параллельно изменениям характера клинических симптомов, такой метод контроля и, следовательно, корригирования лечения эстрогенами является весьма ценным.

На основании приведенной классификации Папаниколау и Шор предложили разработанную ими таблицу типов мазков в менопаузе и тех характерных и последовательных изменений, которые можно наблюдать при лечении менопаузальных расстройств эстрогенами. Эта таблица весьма наглядна и может помочь практическому врачу в оценке и регулировании применяемой им эстрогенной терапии (табл. 27).

По данным И. Д. Ариста (1944), А. Н. Равиковича (1944), А. Э. Мандельштама (1947) и других отечественных авторов, исследование влагалищных мазков дает возможность на основании изменений цитологической картины иметь суждение о результатах гормональной терапии климактери-

Классификация типов влагалищных мазков в менопаузе и динамические их изменения в процессе лечения эстрогенами (по Папаниколау и Шору)

Ингредиенты влагалищного отделяемого	Мазки в менопаузе до лечения		Эффект от лечения и характер мазков			
	типичные атрофические изменения	варианты	ранний эффект	умеренно выраженный эффект	хорошо выраженный прогрессивный эффект	полный эффект
Слизь	В умеренном количестве, редко обильная	В умеренном количестве	Обильная	Умеренное количество или мало	Умеренное количество или мало	Умеренное количество или мало
Лейкоциты	Много	Много или умеренное количество. Редко лейкопения	Мало, количество уменьшается; фибрин	Количество прогрессивно уменьшается	Относительная лейкопения	Лейкопения
Эритроциты	Умеренное количество; реже много, нередко фибрин	Большой частью в небольшом или умеренном количестве	Без изменений; количество нарастает; появляется фибрин	Количество уменьшено или отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Прозрачность отделяемого	Мутное или грязное, обильная микрофлора	Мутное или грязное, обильная микрофлора	Без перемен	Прогрессирующее просветление отделяемого	Более прозрачное отделяемое	Прозрачное отделяемое
Глубокие клетки	Много	Встречаются или отсутствуют	Количество без перемен или уменьшено	Количество уменьшено или отсутствует	Отсутствуют или встречаются очень редко	Отсутствуют
Поверхностные клетки	Различные количества клетки неправильной формы; у большинства клеток большие ядра	Тот же тип; встречаются клетки с узкими ядрами	Тот же тип, но число клеток уменьшено	Контуры более четкие; много вытянутых и навискулярных форм	Плоские клетки с четкими контурами; увеличивается число клеток с небольшими ядрами	Плоские клетки с хорошо выраженными контурами; преобладают клетки с маленькими пикнотическими ядрами
Группирование (скупивание клеток)	Умеренное	Часто встречаются густые кучки	Без особых перемен	Встречаются рассеянные клетки, реже группы клеток	Клетки более рассеянные. Часто встречаются изолированные клетки	Небольшие группы клеток, много изолированных клеток
Типичные ороговевшие клетки	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Обычно отсутствуют, но могут появляться	Различные количества	Много

ческих осложнений. Эти авторы рекомендуют широко применять метод изучения влагалищных мазков при введении эстрогенов в период климакса и менопаузы.

### Лечение андрогенами

Для регулирования функции передней доли гипофиза в гипергонадо-тропной или же в гиперфолликулиновой фазе можно применить мужской гормон.

Под влиянием андрогенов наступают изменения в обмене веществ, наблюдаются также при применении андрогенов: задержка воды, хлористого натрия, азотистых веществ, что нередко ведет к увеличению веса тела. Отмечается резкое повышение *libido* и общей возбудимости; проявляются маскулинизирующие свойства андрогенов. После прекращения терапии эти явления очень быстро проходят. Тенденция к маскулинизации весьма индивидуальна. Граница дозировки, вызывающей маскулинизацию, 300 мг в месяц, однако встречаются женщины, у которых и меньшие дозы андрогена вызывают побочные явления. Обычно мы назначаем инъекции по 25 мг тестостерон-пропионата 1—2 раза в неделю, что составляет 100—200 мг в месяц. При этой дозировке тестостерон-пропионата мы не отмечаем его маскулинизирующего действия.

Вместо внутримышечных инъекций тестостерон-пропионата можно назначить таблетки метилтестостерона (по 5 мг в таблетке) по 2 таблетки 3 раза в день (т. е. 30 мг) под язык. Мужской половой гормон рационально применять в тех случаях, когда назначение эстрогенов нежелательно (при наличии фибромиомы матки, после экстирпации матки и придатков по поводу рака матки, яичников и др.).

В последнее время во избежание вирилизующих явлений применяется метиландростендиол, который не вызывает указанных побочных явлений, однако его андрогенная активность значительно ниже тестостерона, вследствие чего требуется введение больших доз этого препарата. Вместе с тем нужно отметить, что терапевтический эффект в некоторых случаях наступает и при применении небольших доз метиландростендиола. Это обстоятельство дает повод полагать, что действие его не основывается на способности тормозить гонадотропную функцию гипофиза, а по-видимому, он обладает общестимулирующими свойствами.

### Лечение препаратами желтого тела

В течение последних 10 лет (как это в свое время было опубликовано в печати<sup>1</sup>), мы с успехом вводим больным в гиперфолликулиновой фазе прогестерон по 5—10 мг через день, всего 10—15 инъекций на курс.

### Лечение комбинацией гормональных препаратов

В 1938 г. Демарест и Капитэн (Desmarest et Capitain) предложили лечить климактерические расстройства комбинацией эстрогенов с андрогенами. В дальнейшем хорошие результаты от этой терапии были получены Гейстом и Сальмоном (Geist, Salmon, 1941), Гринблатом и Куперманом (Greenblatt, Cooperman, 1946) и др. Можно назначать 0,1—0,2 мг стильбена и 5—10 мг метилтестостерона под язык 1—3 раза в день (в зависимости от тяжести клинических симптомов). Такое сочетание предохраняет от осложнений при применении одних только эстрогенов.

<sup>1</sup> Советская медицина, 1951, № 8, стр. 8.



Французские авторы рекомендуют применять комбинации эстрогенов с прогестероном (10 мг тестостерон-пропионата + 5 мг прогестерона в одном шприце).

В последние годы мы с успехом применяем комбинацию из трех гормонов: эстрогенов, андрогенов и гормона желтого тела. Таким образом, мы вводим те три гормона, которые вырабатываются в недостаточном количестве в яичнике, находящемся в климактерическом периоде, в стадии угасания его функции; 25 мг тестостерон-пропионата, 1 мг эстрадиол-дипропионата и 10 мг прогестерона набирают в один шприц (так называемый тройной гормон) и инъектируется внутримышечно 1—2 раза в неделю. Этот метод дает очень хорошие результаты даже при тяжелых климактерических нарушениях и вместе с тем гарантирует от возможных маточных кровотечений при лечении одними только эстрогенами.

акusher-lib.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Абурель Е., Петреску В. Д. Акушерство и гинекология. М., 1958, № 4.
- Агаронов А. М. Акушерство и гинекология, 1947, № 5.
- Агаронов А. М. Труды I Закавказского съезда акушеров и гинекологов в 1930 г. Ереван, 1931.
- Айрапетьянц Э. Ш. Проблемы кортико-висцеральной патологии. М., 1949.
- Айрапетьянц Э. Ш. и Крыжановская Е. Ф. Сборник научных работ Центрального института акушерства и гинекологии. Л., 1947.
- Айрапетьянц Э. Ш. Физиологический журнал СССР, 1951, III, 37, № 2.
- Алексеева Л. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 1, 55; № 3, 11.
- Алексеевко Б. и Равикович А. Акушерство и гинекология, 1938, № 7—8.
- Алешин Б. В. и Николайчук С. В. Тезисы докладов V Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. М., 1949.
- Алпатов В. В. Акушерство и гинекология, 1950, № 2.
- Андросова Е. Н. Акушерство и гинекология, 1956, № 4.
- Анисимова А. П. Акушерство и гинекология, 1945, № 1.
- Аничков С. В. и Беленький М. Л. Учебник фармакологии. Медгиз, 1955.
- Апетов С. А. Акушерство и гинекология, 1956, № 4.
- Апетов С. А. Проблемы эндокринологии, 1957, № 6.
- Арист И. Д. Сборник работ по акушерству и гинекологии. Медгиз, 1944.
- Арист И. Д. Акушерство и гинекология, 1948, № 2.
- Астахов С. А. Диэнцефало-гипофизарная система и функция яичников. Медгиз, 1941.
- Атабек А. А. Акушерство и гинекология, 1952, № 4.
- Атабек А. А. и Старкова Н. Т. Проблемы эндокринологии, 1956, № 6.
- Бакшеев Н. С. и Бецанич Ю. И. Доклады и сообщения Ужгородского государственного университета. Серия медицинская 1. Ужгород, 1957.
- Бакшт Г. А. Беременность и обмен веществ. Монография. Л., 1929.
- Бакшт Г. А. и Вейхер З. Ф. Акушерство и гинекология, 1947, № 2.
- Баранов В. Г. Болезни эндокринной системы и обмена веществ. Медгиз, 1955.
- Баранов В. Г., Дильман В. М. Клиническая медицина, 1949, № 7.
- Баранов В. Г. и Горовая Е. И. Терапевтический архив, 1951, № 3.
- Барышников И. А., Закс М. Г. и др. Журнал общей биологии, 1951, т. XII, № 6.
- Беккерман И. Я. Акушерство и гинекология, 1948, № 1.
- Белешапко П. А. Акушерство и гинекология, 1950, № 6.
- Белешапко П. А. и Решетова Л. А. Акушерство и гинекология, 1956, № 5.
- Беляева К. Г. Акушерство и гинекология, 1958, № 6.
- Брауде И. Л. Акушерство и гинекология, 1937, № 5.
- Брауде И. Л. Акушерство и гинекология, 1945, № 1.
- Брауде И. Л. Советская медицина, 1950, № 3.
- Бродская С. А. Советская медицина, 1957, № 4.
- Боженкова Т. А., Ивашова З. В., Пуртова А. М. Акушерство и гинекология, 1948, № 5.
- Бутомо В. Г. Акушерство и гинекология, 1959, № 2.
- Буханов Я. Г. Акушерство и гинекология, 1945, № 4.
- Вагнер Л. Б. Акушерство и гинекология, 1956, № 2.
- Вайнберг И. С. и Даль М. К. Эндокринная система при гипертонической болезни. Л., 1946.
- Вартапетов Р. А. Акушерство и гинекология, 1940, № 1; Врачебное дело, 1941, № 1.

- Василевский Г. К. Акушерство и гинекология, 1956, № 6.
- Васнецов Н. С. Гранулезоклеточные опухоли яичников. Одесса, 1952.
- Васюкова Е. А. Церебрально-гипофизарные заболевания. М., 1952.
- Виноградова Ю. А. Акушерство и гинекология, 1958, № 1.
- Вихляева Е. М. Советская медицина, 1959, № 2.
- Волосков П. и Гагарина И. Труды Всесоюз. ин-та ветеринарии. М., 1940, XV.
- Вопросы акуш. и гинекол. под ред. Н. Л. Гармашевой. Труды АМН СССР. М., 1950.
- Вопросы нейро-гуморальной регуляции физиологических и патологических процессов женской половой сферы. Под ред. К. М. Фигурнова. Медгиз, 1956.
- Вундер П. А. Акушерство и гинекология, 1950, № 2.
- Вундер П. А. и Лапшина В. Ф. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии 1955, № 3.
- Вылегжанин А. И. Акушерство и гинекология, 1951, № 4.
- Гамбаров Г. Г. Акушерство и гинекология, 1937, № 3.
- Гамбашидзе С. К. Материалы к физиологии интерорецепторов половой сферы. Грузмедгиз. Тбилиси, 1951.
- Гармашева Н. Л. см. 1) Вопросы акушерства и гинекологии, 2) Рефлекторные реакции женского организма.
- Ганул Л. А. Акушерство и гинекология, 1956, № 5.
- Гековева, Сыева и Докумов С. Акушерство и гинекология, 1958, № 6.
- Гиллерсон А. Б., Вотякова Е. К. Акушерство и гинекология, 1958, № 4.
- Гиневич А. М. Вопросы материнства и младенчества, 1939, № 11.
- Глазунов М. Ф. Опухоли яичников. Медгиз, 1954.
- Голубева О. А. Акушерство и гинекология, 1937, № 8.
- Гольберт В. Вопросы экспериментальной и клинической онкологии. М., 1953.
- Гофман А. И. Акушерство и гинекология, 1936, № 3.
- Гофштейн Р. А. Акушерство и гинекология, 1953, № 4.
- Гречишкина А. Н., Двиганов З. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 4.
- Гробель В. Ф. Акушерство и гинекология, 1956, № 1.
- Груздев В. С. Arch. f. Gyn., 1903, 70.
- Гуревич Е. И. Сборник работ Ленинградского акушерско-гинекологического института. 1948.
- Гурский Ю. Н. и Ордынец Г. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 6.
- Гуртовой Л. Е. Акушерство и гинекология, 1946, № 1.
- Гуртовой Л. Е. Врачебное дело, 1948, № 5.
- Гурылева С. Г. Сборник работ Ростовского акушерско-гинекологического общества, Ростов на-Дону, 1945.
- Гутнер М. Д. Функциональное маточное кровотечение Красноярск, 1956.
- Даниахия М. А., Павкина А. Г., Сумовская А. Е., Молоткова В. В. и Иловайская К. С. Акушерство и гинекология, 1958, № 6.
- Данилов И. В. Сборник работ Казанского медицинского института, 1939, т. V—VI.
- Данилов И. А. Акушерство и гинекология, 1945, № 2.
- Дозорцева Г. Л. Советская медицина, 1949, № 1.
- Дозорцева Г. Л. Функциональная диагностика в акушерстве и гинекологии на основе цитологических исследований. Минск, 1952.
- Дризгалович С. Е. и Моцак А. С. В сб.: Вопросы акушерства и гинекологии. Труды Академии медицинских наук СССР. М., 1950.
- Друкаров И. Л. Советский врач, 1936, № 17.
- Дыхно М. А. Акушерство и гинекология, 1936, № 5 и 8.
- Дыхно-Лейбзон Р. А. Акушерство и гинекология, 1947, № 6.
- Егоров А. Н. Акушерство и женские болезни, 1934, т. XXIX, кн. 6.
- Жданов И. Д. Психозы послеродового периода, Дисс. М., 1896.
- Железнов Б. И. Акушерство и гинекология, 1949, № 6.
- Железнов Б. И. Акушерство и гинекология, 1956, № 4.
- Железнов Б. И. Акушерство и гинекология, 1958, № 3.
- Жорданиа И. Ф. Фармакология и токсикология, 1939, т. II, № 1.
- Завадовский Б. М., Азилов Г., Липчин Л. и Уник В. Проблемы зоотехники и экспериментальной эндокринологии. М., 1934, в. I.
- Завадовский Б. М., Казарновская Е. О., Штамлер С. М. Гормональные методы диагностики беременности сельскохозяйственных животных. М., 1936.
- Завадовский Б. М., Несмеянова-Завадовская Е. Г., Плодовская Л. А. и Бычков Н. Я. Советская медицина, 1950, № 1.
- Завадовский Б. М. Акушерство и гинекология, 1951, № 4.
- Завадовский М. М. Гормональный метод стимуляции многоплодия овец, Сельхозгиз, 1941.

- Захарьева В. А. Акушерство и гинекология, 1958, № 1.
- Зорина А. А. Сборник трудов „Проблемы морфологии нервной системы”. Под ред. Б. А. Долго-Сабурова. Медгиз, 1956.
- Израильсон Р. М. Акушерство и гинекология, 1938, № 3.
- Израильсон Р. М. Акушерство и гинекология, 1947, № 6.
- Израильсон Р. М. Ановуляторные (эстрогенные) маточные кровотечения. Тезисы диссертации. М., 1952.
- Ильин Ф. Н. Сборник работ по акушерству и гинекологии. Изд. Наркомздрава РСФСР, 1921.
- Ирд Е. А. Вопросы онкологии, 1958, т. 4, № 5.
- Исиченко Н. А. Проблемы эндокринологии, 1955, № 2.
- Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. М., 1945.
- Каганович И. И., Кватер Е. И., Варшавский А. Г. Труды Карагандинского медицинского института. Караганда, 1957.
- Какушкина Е. А. и Татарко Т. Т. Доклады Академии наук СССР, 1947, 55, 3.
- Какушкина Е. А. и Орлова В. Г. Доклады Академии наук СССР, 1956, т. 21, в. 1; Лабораторное дело, 1958, № 2.
- Калантарова Е. К. и Ордынец Г. В. Акушерство и гинекология, 1948, № 3.
- Калантарова Е. К. В сб.: Новости медицины. Акушерство. М., 1950, в. 16.
- Каминский Б. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 2.
- Кан К. Доклады Академии наук СССР, 1939, 23, 5.
- Каплун Э. М. Гормональная диагностика беременности. Л., 1947.
- Каржавина Е. Г. Советская медицина, 1949, № 4.
- Картозия Т. М. Акушерство и гинекология, 1959, № 5.
- Кватер Е. И. Труды Московского общества акушеров и гинекологов. М., 1926.
- Кватер Е. И., Рафалькес С. Б. и Сольницкая С. Е. Труды VII Всесоюзного съезда акушеров и гинекологов. М., 1926.
- Кватер Е. И. и Петрова Е. Н. В сб.: Acta Gynaecologica. М., 1930.
- Кватер Е. И. Труды IX Всесоюзного съезда акушеров и гинекологов. М., 1937.
- Кватер Е. И. Советская медицина, 1940, № 12.
- Кватер Е. И. и Гливенков В. Ф. Акушерство и гинекология, 1941, № 7—8.
- Кватер Е. И. Акушерство и гинекология, 1945, № 1.
- Кватер Е. И. Акушерство и гинекология, 1946, № 6.
- Кватер Е. И. и Каганович И. И. Акушерство и гинекология, 1947, № 4.
- Кватер Е. И. Советская медицина, 1951, № 8.
- Кватер Е. И. и Соколова И. Ф. Советская медицина, 1935, № 12.
- Кватер Е. И. Советская медицина, 1955, № 2.
- Кватер Е. И. Советская медицина, 1955, № 9.
- Кватер Е. И. Советская медицина, 1957, № 2.
- Кватер Е. И. Советская медицина, 1958, № 2.
- Кватер Е. И. Вагинизм, БМЭ, изд. II, 1958.
- Кватер Е. И. Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии М., 1956.
- Кекчеев К. Х. и Сыроватко Ф. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1939, т. 7, в. 4.
- Келлат Г. А., Черхнеховская М. Д. Акушерство и гинекология, 1957, № 3.
- Киршенблат Я. Д. и Соловьев В. С. Акушерство и гинекология, 1954, № 1.
- Киршенблат Я. Д. Проблемы эндокринологии, 1956, № 6.
- Клейн С. М. Труды Смоленского государственного медицинского института, 1952, т. IV, стр. 281—286.
- Кленицкий Я. С. Экспериментальный рак шейки матки. Медгиз, Л., 1944.
- Кленицкий Я. С. Акушерство и гинекология, 1948, № 1.
- Ковтунова Л. Г. Акушерство и гинекология, 1959, № 1.
- Коган А. А. Акушерство и гинекология, 1927, № 1.
- Коган А. А. Акушерство и гинекология, 1939, № 7.
- Коган-Ясный В. М., Спивак Р. Я., Шатов В. А. Терапевтический архив, 1948, XX, в. 3.
- Козлов Ю. Г. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, № 6.
- Колесов А. П. Акушерство и гинекология, 1947, № 4.
- Коноплев В. П. Вопросы онкологии, 1959, т. 5, № 2.
- Константинович Н. В. Акушерство и гинекология, 1940, № 2.
- Краевская И. С. Акушерство и гинекология 1953, № 3.
- Круглова М. М. Акушерство и гинекология, 1945, № 1.
- Круглова М. М. и Красновская Э. И. Советская медицина, 1949, № 9.
- Крымская М. А. Акушерство и гинекология, 1950, № 5.

- Кузьменко Е. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, № 3, стр. 107—110.
- Кузьмина Е. М. Вестник хирургии имени И. И. Грекова, 1952, т. 72, в. 6, стр. 29—35.
- Кукин Н. Н. Архив биологических наук, 1938, т. 52, № 3, стр. 149—156.
- Кукин Н. Н. Реферативные научно-исследовательские работы АМН СССР, 1949, № 6, стр. 51.
- Кукин Н. Н. и Клячко В. Р. Вопросы онкологии. М., 1953, в 6, стр. 166—182.
- Кулаго О. И. Акушерство и гинекология, 1958, № 6.
- Куликовская А. А. Тезисы докладов научной сессии Центрального научно-исследовательского института акушерства и гинекологии. Л., 1945.
- Курчин П. М. Акушерство и гинекология, 1957, № 3.
- Кусаинова Г. К. Акушерство и гинекология, 1956, № 2.
- Кустарев Н. П. Акушерство и гинекология, 1957, № 3.
- Ламперт Ф. М. Хирургия, 1947, № 4, стр. 21—26.
- Ламперт Ф. М. Клиническая медицина, 1949, № 10.
- Ландау Я. М. Акушерство и гинекология, 1951, № 4.
- Лебедева Н. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1936, 15, 4.
- Лебедева Н. В кн.: Вопросы эндокринологии. М., 1936.
- Левинтова С. Е. Сб. реферативных научных работ по детским инфекционным болезням и педиатрии. Л., 1951, стр. 97—98.
- Лейбсон Л. Г. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, № 5, стр. 60—64.
- Лейбсон Л. Г. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, № 2, стр. 91—102.
- Лельчук П. Я. Акушерство и гинекология, 1953, № 5.
- Лесной С. К. Акушерство и гинекология, 1959, № 3.
- Либерфарб А. С. Труды эндокринологической лаборатории Всесоюзного института животноводства. М., 1934, т. I, стр. 439.
- Ливергант Е. А. Акушерство и гинекология, 1941, № 5.
- Литвак С. Л. и Шлезингер А. Л. Акушерство и гинекология, 1952, № 2.
- Лобановская Л. И., Янкелевич Д. Е., Мирсагатова Р. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, № 3, стр. 87—91.
- Ломова Р. А. Акушерство и гинекология, 1958, № 4.
- Лорейн Джон А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 3.
- Лотис В. М. Акушерство и гинекология, 1949, № 6.
- Лукомский И. И. Сборник трудов кафедры акушерства Архангельского медицинского института, 1957, стр. 213—218.
- Лурье А. Ю. Сборник работ по акушерству и гинекологии. Медгиз, 1944.
- Магидей М. Д. Советская медицина, 1949, № 2.
- Магидей М. Д. Советская медицина, 1949, № 12.
- Магидей М. Д. О действии некоторых гормонов и витаминов на сократительную деятельность матки. Дисс. М., 1950.
- Майберг Р. М. Акушерство и гинекология, 1941, № 5.
- Малиновский М. С. О влиянии питуитрина на сокращения матки при родах. Дисс. Казань, 1913.
- Малиновский М. С. Сборник работ по акушерству и гинекологии. Медгиз, 1944.
- Малиновский М. С. и Кватер Е. И. Обезболивание родов. Медгиз, 1937.
- Малиновский М. С., Кушнир М. Г., Петрова Е. Н. Acta Gyn. M., 1930.
- Мамонтова Д. П. Акушерство и гинекология, 1958, № 1.
- Мандельштам А. Э. и Каплун Э. М. Врачебное дело, 1933, № 6—7.
- Мандельштам А. Э. Вопросы онкологии, 1934, 5, 99—114.
- Мандельштам А. Э. и Каплун Э. М. Токсикозы беременности и гормоны. Харьков, 1935.
- Мандельштам А. Э. Хорионэпителиома матки. Л., 1938.
- Мандельштам А. Э. Юбилейный сборник работ, посвященный 50-летию Государственного института усовершенствования врачей. Л., 1935.
- Мандельштам А. Э. Акушерство и гинекология, 1946, № 2.
- Мандельштам А. Э. Функциональная диагностика в гинекологии. Л., 1947.
- Мандельштам А. Э. Семиотика и диагностика женских болезней. Медгиз, 1959.
- Мандельштам В. А. Цитологическая диагностика рака матки. Петрозаводск, 1958.
- Маргулис М. С. и Кватер Е. И. Нервная система в биологии и патологии женской половой сферы. Госмедиздат, 1929.
- Маслова А. С., Плодовская Л. А. Акушерство и гинекология, 1957, № 4.
- Медведев Н. Н., Шабад Л. М. Доклады АН СССР. Новая серия, 1947, т. 58, № 6.

- Милку Шт., Вrabлеску А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 1.
- Михайлов В. П. Сборник работ по акушерству и гинекологии. Медгиз, 1944.
- Михайлов В. П. Сборник, посвященный действительному члену АМН СССР Н. Н. Аничкову. Медгиз, 1946.
- Мирсагатова Р. С. Акушерство и гинекология, 1952, № 4.
- Мирсагатова Р. С., Шейнерман М. Д. и Вартапетов Б. А. Акушерство и гинекология, 1953, № 3.
- Могилев М. В. Сборник трудов Центрального научно-исследовательского института акушерства и гинекологии. Л., 1938, т. IV.
- Могилев М. В. Инкрет яичника и его взаимоотношение с гонадотропным гормоном. Дисс. Л., 1939.
- Моисеенко М. Д. Акушерство и гинекология, 1950, № 2.
- Моисеенко М. Д. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, № 2.
- Моисеенко М. Д. Акушерство и гинекология, 1959, № 3.
- Морозов В. М. Журнал невропатологии и психиатрии, 1957, т. VII.
- Мэгун Г. Будущий мозг. ИЛ, М., 1960.
- Назаров И. Н. и Бергельс Л. Д. Химия стероидных гормонов. Изд. Академии наук СССР, 1955.
- Николаев А. П. и Беккерман И. Я. Акушерство и гинекология, 1939, № 1.
- Николаев А. П. Акушерство и гинекология, 1947, № 4.
- Николаев В. В. и Здравомыслов В. И. Акушерство и гинекология, 1937, № 9—10.
- Никольская А. А. Акушерство и гинекология, 1946, № 1.
- Некрасов С. М. Новости хирургии, 1926, III, 273.
- Нестерова В. Н. Акушерство и гинекология, 1958, № 6.
- Новости медицины: М., 1950, в. 16. Вопросы акушерства и гинекологии.
- Окинчиц Л. Л. Акушерство и гинекология, 1936, № 1.
- Окинчиц Л. Л., Роговенко С. С. Акушерство и гинекология, 1940, № 2.
- Ордынец Г. В. Акушерство и гинекология, 1950, № 5.
- Ордынец Г. В. Акушерство и гинекология, 1952, № 4.
- Ордынец Г. В. Доклад на Всесоюзном обществе эндокринологов, 1954.
- Орлова В. Г. и Наместникова В. Н. Акушерство и гинекология, 1959, № 2.
- Осипов В. П. В кн: Л. А. Кривский. Руководство по женским болезням. Изд. „Практическая медицина“. Л., 1926, стр. 179—183.
- Осякина-Рождественская А. И. Акушерство и гинекология, 1954, № 2.
- Осякина-Рождественская А. И. О транспорте яйца из яичника в матку. Л., 1947.
- Осякина-Рождественская А. И. Акушерство и гинекология, 1947, № 5.
- Павлов И. П. Полное собрание трудов. Изд. АН СССР, 1940—1949.
- Пейсахович А. М. Акушерство и женские болезни, 1933, 11, 121.
- Пеньков Г. В. Акушерство и гинекология, 1958, 1.
- Первова А. К. Акушерство и гинекология, 1953, № 6.
- Петербургский Ф. Е. Акушерство и гинекология, 1938, № 11.
- Петрова Е. Н. Новости медицины. В. 16, 1950.
- Петрова Е. Н. и Абрамова М. М. Акушерство и гинекология, 1949, № 2.
- Петрова М. К. Труды физиологической лаборатории акад. И. П. Павлова, 1936, № 6.
- Петров-Маслаков М. А. Влияние нарушений вегетативной нервной системы на состояние внутренних половых органов. Дисс. Л., 1945.
- Петров-Маслаков М. А. Советская медицина, 1954, № 4.
- Петченко А. И. Сборник трудов Ленинградского акушерско-гинекологического общества, 1945.
- Петченко А. И. Физиология и патология сократительной способности матки. Медгиз, 1948.
- Петченко А. И. Акушерство и гинекология, 1956, № 6.
- Пинес Л. А. Journ. Physiol., 1925, 32, 1.
- Плодовская Л. А. Акушерство и гинекология, 1953, № 5.
- Покровский В. А. Акушерство и гинекология, 1936, 1.
- Покровский В. А. Советская медицина, 1950, № 5.
- Попова Е. Ф. Акушерство и гинекология, 1948, № 5.
- Попова Е. Ф. Самопроизвольный угрожающий выкидыш. Медгиз, 1950.
- Преображенский А. П. Акушерство и гинекология, 1946, № 2.
- Преображенский А. П., Петрова Е. Н., Моисеенко М. Д. Акушерство и гинекология, 1947, № 5.

- Преображенский А. П. Акушерство и гинекология, 1948, № 2.
- Преображенский А. П. и Крымская М. Л. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, т. 25.
- Преображенский А. П. и Крымская М. Л. Клиническая медицина, 1949, 27, 2.
- Преображенский Н. А. и Генкин Э. И. Химия органических лекарственных веществ. М., 1953.
- Проняева К. В. Акушерство и гинекология, 1946, № 3.
- Радионченко А. А. Акушерство и гинекология, 1959, № 6.
- Рафаилович М. Б. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, № 1, стр. 85—87.
- Резницкая Е. Я. и Фомина П. И. Клиническая медицина, 1935, № 12, стр. 1832—1835.
- Рембез И. Н. Акушерство и гинекология, 1958, № 2.
- Рефлекторные реакции женского организма. Под ред. Н. А. Гармашевой. Медгиз, 1952.
- Рогович Н. К физиологии щитовидной железы. Труды II съезда русских врачей в Москве, М., 1887.
- Розанова Т. А. Акушерство и гинекология, 1957, № 6.
- Романова Е. П., Москович Э. Г., Малкова М. Н., Чернеховская М. Д. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1957, № 4, стр. 58—66.
- Ром И. Я. Акушерство и гинекология, 1959, № 2.
- Самойлова Е. Е. Акушерство и гинекология, 1951, № 4.
- Самойлова Е. Е. Акушерство и гинекология, 1954, № 2.
- Свечников Н. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 1.
- Святухина О. В. Вопросы онкологии, 1959, т. 5, № 11.
- Силин П. И. Акушерство и гинекология, 1937, № 6.
- Сироткина Р. Г. Акушерство и гинекология, 1939, № 10.
- Скебельская Ю. Б. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, № 2, 9—15.
- Слоим И. Я. Мастопатия. Госмедиздат УССР, 1955.
- Смирнова Е. И. Сравнительная характеристика нормальных и ановуляторных циклов. Дисс. М., 1950.
- Соколов Б. Невропатология и психиатрия, 1939, № 8.
- Соо В. А. Акушерство и гинекология, 1958, № 6.
- Ставская Е. Я. и Ходоровская З. Д. Акушерство и гинекология, 1940, № 9.
- Ставская Е. Я. Перенашивание беременности. Медгиз, 1949.
- Тарабухин М. М. Акушерство и гинекология, 1951, № 6.
- Тареев Е. М. Гипертоническая болезнь. М., 1948.
- Труевцева Г. В. Акушерство и гинекология, 1950, № 5.
- Труевцева Г. В. Акушерство и гинекология, 1954, № 2.
- Усоскин И. И. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 5.
- Уточникова Н. С. В кн.: Вопросы нейро-гуморальной регуляции физиологических и патологических процессов женской половой сферы. Медгиз, 1956.
- Уточникова Н. С. и Сыч Л. Д. Акушерство и гинекология, 1959, № 2.
- Файермарк С. Е. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1938, № 6.
- Файермарк С. Е. Акушерство и гинекология, 1949, № 1.
- Файермарк С. Е. Акушерство и гинекология, 1946, № 6.
- Файермарк С. Е. Метаболизм половых гормонов у женщины. Дисс. М., 1946.
- Федукович Н. Н. Акушерство и гинекология, 1959, № 1.
- Фельдербaum И. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, № 4, стр. 73—78.
- Фигурнов К. М. Акушерство и женские болезни, 1929, № 5.
- Фой А. М. Советская медицина, 1949, № 2.
- Хавин И. Г. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 6.
- Хажинский П. X. и Ершов С. И. Акушерство и женские болезни, 1933, т. 44, кн. 1.
- Халеева Т. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, № 4.
- Харитонов С. А. Акушерство и гинекология, 1945, № 1.
- Хесина М. Л. Советская медицина, 1949, № 5.
- Цондек Б. Гормоны яичника и передней доли гипофиза. М., 1938.
- Цырульников М. Л. Акушерство и гинекология, 1947, № 5.
- Цырульников М. Л. Функция яичника после удаления матки. Дисс. Москва—Горький, 1946.
- Чебоксаров М. О секреторных нервах надпочечника. Казань, 1910.
- Шапиро И. Акушерство и гинекология, 1938, № 6.

- Шапиро Я. С. Акушерство и гинекология, 1956, № 2.  
 Шашин М. М. Акушерство и гинекология, 1957, № 4.  
 Шашин М. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 4.  
 Шварцман Е. М. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1937, № 11.  
 Шейнерман М. Д. и Герштейн В. Г. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1947, № 4.  
 Шейнин П. И. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, № 6.  
 Шерешевский Н. А. Клиническая эндокринология. Медгиз, 1957.  
 Шифман Л. М. Акушерство и гинекология, 1958, № 6.  
 Школьный Г. К. Акушерство и гинекология, 1957, № 2.  
 Шмундак Д. Е. и Шейнерман М. Д. Акушерство и гинекология, 1947, № 4.  
 Шмундак Д. Е. Вартапетов Б. А. и др. Акушерство и гинекология, 1955, № 4.  
 Шмундак Д. Е. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 6.  
 Шуб Р. Л. Акушерство и гинекология, 1946, № 4.  
 Шушания П. Г. Акушерство и гинекология, 1947, № 2.  
 Шушания П. Г. Акушерство и гинекология, 1950, № 5.  
 Шушания П. Г. Zbl. f. Gyn., 1924.  
 Эскин И. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1936, т. 1, в. 4.  
 Эскин И. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1936, № 2; 1938, № 8; 1941, № 11; 1944, № 18.  
 Эскин И. А. Гормоны овариального цикла и нервная система. М., 1951.  
 Эскин И. А. и Фрейдович А. А. Акушерство и гинекология, 1950, № 2.  
 Эскин И. А., Михайлов Н. В., Святухина О. В. и Чебан М. Э. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, 10.  
 Эскин И. А. и Чебан М. Э. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, № 6.  
 Эскин И. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, № 1.  
 Эскин И. А. Успехи современной биологии, т. X—XI, 1956, в. 3 (6).  
 Эскин И. А. и Чебан М. Э. Доклады АН СССР, 1951, т. 77, № 2.  
 Эскин И. А. Успехи современной биологии, 1958, XLVI, в. 1 (4).  
 Эйбер Н. С. Акушерство и гинекология, 1951, № 4.  
 Эйбер Н. С. Акушерство и гинекология, 1953, № 3.  
 Эйбер Н. С. Акушерство и гинекология, 1956, № 4.  
 Эйбер Н. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, № 5.  
 Юдаев Н. А. Биохимия стероидных гормонов коры надпочечников. Медгиз, 1956.  
 Юдаев Н. А., Дружинина К. В. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1958, № 1.
- Abarbanel A. J. Clin. Endocr., 1948, 8, 615; 1949, 9, 676.  
 Albrecht O. В кн.: Haiban u. Seitz. Biol. u. Pathol. d. Weibes, 1957, Bd. 5. Н. 3, S. 163—204.  
 Albright F. Endocrinology, 1936, 20, 24.  
 Allen. Endocrinology, 1942, XXX, 942.  
 d'Amour. Amer. J. Obst., Gyn., 1940, 40, 958.  
 Ascheim S. u. Zondek B. Klin. Wschr., 1927, S. 1322.  
 Aschheim S. Klin. Wschr., 1928, No 31.  
 Aubertin E. Gaz. med. de France, 1939, 46, 687.  
 Bachman C. J. Biolog. Chem., 1939, 131, 463.  
 Balon O. Wiener med. Wschr., No 32—33.  
 Bargmann W. Zbl. f. Gyn., 1953, No 11.  
 Barthelheimer S. Zbl. Gyn., 1956, No 4, S. 158.  
 Barthelheimer S. Mediz. Klin., 1954, 49, 7, 245.  
 Bates u. Riddle. J. Pharmacol., 1935, LV, 365.  
 Beall D. Biochem. J., 1940, v. 34, 1293—1298.  
 Becker F. Schweiz. med. Wschr., 1950, No 17.  
 Becker M. u. Nebel J. Zbl. f. Gyn., 1954, No 1.  
 Beckmann R., R. Billich u. H. A. F. Martini. Zbl. f. Gyn., 1952, S. 888.  
 Behrens H. Histologische Studien am Endometrium. Leipzig, 1956.  
 Bender S. J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1947, 54, 6.  
 Bender S. Brit. Med. J., 1948, I, 683.  
 Benescke S. Virch. Arch., 1934, 294, S. 38—64.  
 Bergquist Nils. The gonadal function in female diabetics. Acta Endocrinol. Supplem., 1954, XIX.  
 Berteaud P. Bull. de la Federat. Soc. Gyn. Obst., 1953, t. 5, No 4.  
 Birnberg. Endocrinology, 1937, 21, 294.



- Bleuler M. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1949, 182, 536.  
 Bleuler M. Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart, 1954.  
 Blickenstorfer E. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1949, 182, 536.  
 Block. Acta endocrinol., 1951, ctr. 33.  
 Bongiovanni A. M. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1953, 92, 244.  
 Bonilla F. V., Ferrer Soler. Acta Gyn., Obst., Hisp. — Lus., 1955, 4, 377.  
 Borrone no Pontirolo. Zbl., 1956/27, S. 1078.  
 Bottella-Llusia. Medicina. Madrid, 1951, 19, 42; Rev. franc. Gynécol., 1951, 46, 240.  
 Boulin et autres. Semaine hôp. Paris, 1950, 26, 1031.  
 Bouwdijk van Bastiaanse M. A., Sidram J. S. J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1951, 58, 996—1002.  
 Breitner I. Zbl. f. Gyn., 1955, No. 1, S. 36.  
 Breuer H., Nocke W., Geissler G., Mitchell F. L. Klin. Wschr., 1957, 35, 672.  
 Brown I. B. Biochem. J., 1955, v. 60 N 2, p. 185—193.  
 Brown I. B. Lancet, 1956, I, 704.  
 Burrows H. Biological actions of sex hormones. Cambridge, 1945.  
 Buschbeck H. Zbl. f. Gyn., 1954, No. 36.  
 Bütner W. Arch. f. Gyn., 1937, 163, 487.  
 Cameron A. T. Recent advances in Endocrinology (русский перевод с 5-го издания. М., 1948).  
 Claesson L., Höggberg B., Rosenberg T. a. Westman A. Endocrinology, 1948, 1, No 1, S. 1—18.  
 Cohen H., Bartes R. W. Clin Endocrinol., 1947, v. 7, p. 701.  
 Cordua R. Zbl. f. Gyn., 1954, No 1, S. 34.  
 Coyle M. G., Mitchell F. L., Russel C. S. J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1956, 63, 4 (560—566).  
 Cretius K. Zbl. f. Gyn., 1957, No 7, S. 268.  
 Croll M. J. of Physiol., 1928, 66.  
 Dahlberg B. Nord. med., 1954, 51, 5, 174.  
 David. Acta Brevia Neerland, 1934, 4, 64.  
 Davis u. Fugo. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1947, 65, 83; 1947, 66, 34; 1948, 69, 436.  
 Delmas G. et Seiglian P. Bull. de la Federat Soc. Gyn. Obst., 1953, t. 5, No 4.  
 Denamur R. C. R. Soc. biol., 1953, p. 88—92.  
 Destmarest et Capitain. Presse Med., 1938, 46, 185.  
 Dibbelt L. u. Bucholz R. Geburtsh u. Frauenheilk., 1953, 13, 604; Zbl. f. Gyn., 1954, No 6.  
 Dicker S. E. a. Tyler Ch. J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1956, 63, 5, 690—696.  
 Djurišić S. Ginecologia, 1959, v. 147, N 2, 65—80.  
 Dockerty M. B., Maccarty W. C., Amer. J. Obst. Gyn., 1939, 38, 698.  
 Dodds, Goldberg, Lowson, Robinson. Proc. Roy. Soc. London, 1939, 127.  
 Drescher I. Zbl. f. Gyn., 1955, No 1, S. 36.  
 Dubrauszky V. u. Stoll P. Zbl. f. Gyn., 1957, No 5, S. 200.  
 Dumas A. Maladie hypertensive et syndromes hypertensives Paris, 1937.  
 Duncan G. G. Diseases of metabolism saunders, 1947.  
 Elert E. Wien. klin. Wschr., 1946, 1, 26.  
 Elert E. Zbl. f. Gyn., 1955, No 1, S. 37.  
 Elsner P. Ztschr. f. Geb., 139, 9; Zbl. f. Gyn., 1954, No 1.  
 Eschbach W. u. Negelein E. Zbl. f. Gyn., 1957, No 20, S. 805.  
 Evers Werner. Zbl. f. Gyn., 1954, No 7.  
 Ewald G. В кн.: Haban u. Seitz. Biol. u. Path. d. Weibes, Bd. 5, t. 3, S. 117—162.  
 Fels E. Zbl. f. Gyn., 1957, No 20, S. 804.  
 Fieser L. F. a. Fieser M. Natural products related to phenanthren (русский перевод: М., 1953).  
 Finkbeiner. Zbl. f. Gyn., 1956, No 7, S. 272.  
 Fish, Horwitz, Dorfman. Science, 1943, XCVII, 227.  
 Föllmer W. Zbl. f. Gyn., 1955, No 1, S. 36.  
 Forbes a. Hooker. Endocrinology, 1949, 4461; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1949, 70, 682.  
 Friedmann. Amer. J. Physiol., 1929, t. 97.  
 Furth I., Butlerworth I. S. Am. J. Cancer, 1936, 28, 66.  
 Geist S. H., Salmon U. J. J. Am. med. Assoc., 1941, 117, 2207.  
 Geschikter. Diseases of the breast. Philadelphia, 1945—1947.  
 Girard, Sandulesco. Helv. Chim. Acta, 1936, 19, 1095.  
 Gitsch E. Z. Geb. Gyn., 1954, 141, 79.  
 Goecke и сорп. Zbl., 1942, S. 1863; Arch. Gyn., 1933, 153, 233.  
 Goldziher, Henkin, Hamblen. Amer. J. Obst. Gyn., 1947, 54, 668.

- Goldzieher I. W. u. Roberts I. S. J. Clin. Endocr. a. Metabl., 1952, v. 12, 143—150.
- Goisis M., Ferruzzi M. Ann. obstetr. gynec., Milano, 1950, No 9.
- Greenblat, Kooperman. J. Clin. Endocr., 1946, 6, 675
- Griefahn S., Rimbach E. Zbl. f. Gyn., 1955, No 41.
- Gruber E. u. Rütiner I. R. Zbl. f. Gyn., 1954, No 32.
- Guidici E., Verna F. Riv. Ostetr., 1952, No 6.
- Haase H. H. u. Zorri U. Ztschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. 144, H. 3.
- Hans u. Verhagen. Zbl. f. Gyn., 1954, No 7.
- Hans, Goldzieher u. Hamblen. Amer. J. Obst. Gyn., 1947, 54, 820.
- Harris G. W. Zbl. f. Gyn., 1953, No 11.; J. Physiol. 1948, 107, 418—429.
- Hartleb H. Zbl. f. Gyn., 1954, No 6.
- Haskins A. L. u. Scherman A. L. Amer. J. Obst. Gyn., 1951, 61, 1150.
- Hauser A., Wenner R. Gynaecologia, 1956, v. 142, 5, 300—303.
- Hazelhorst. Arch. Gyn., 1936, 161, 81.
- Hedberg E. Nord. Med., 1954, 52, 30, 1019.
- Hellwig K. Zbl. f. Gyn., 1955, No 1, S. 37.
- Herrmann U. u. Geiser P. Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 148, H. 2.
- Herrmann U. u. Matter R. Zbl. f. Gyn., 1957, No 6, S. 240.
- Hertig A. T. J. clin. Endocrinol., 1944, 4, 581.
- Hess W. R. Zwischenhirn, Syndrome, Lokalisationen, Funktionen. Schwalbe. Basel, 1949.
- Hillarp N. A. Acta endocri nol. Scand. 1949, 2, 11—23.
- Hissaw F. L., Fevold H. L., Leonard S. L. Amer. J. Phys., 1931, p. 291.
- Hillarp N. A., Acta endocrinol. Scand. 1949, 2, 11-23.
- Hoffmann. Zbl. f. Gyn., 1940, No 16.
- Hoffmann F. Zbl. f. Gyn., 1954, No 6.
- Hoffmann F. Die Sexualhormontherapie in der Gynaecologie. Leipzig, 1959.
- Hoffmann Fr., Uhde G. Zbl. f. Gyn., 1954, 76, 50 (2196—2199).
- Hohlweg W. 2 Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinol., 1955.
- Hornung H. Zbl. f. Gyn., 1957, No 5, S. 189—191.
- Hoskins R. G. J. clin. Endocr., 1944, 4, 605.
- Hubert. Arch. Gyn., 1950, 177, 473.
- Huffman M. N., Thayer S. A., Doisy E. A. J. Biol. Chem., 1940, v. 1, 567—571.
- Huser A. u. Wenner R. Gynaecologia, 1956, v. 142, No 5, p. 300—303.
- Husslein, Schüller, Kraul u. and. Zbl. f. Gyn., 1953, No 3, 121—123.
- Hussain, Schüller. Arch. f. Gyn., 1956, Bd. 187, H. 3, S. 353.
- Ingel H. Gynaecologische Zytodiagnostik. Berlin, 1959.
- Ingram J. a. Novac E. Amer. J. Obst., 1951, 61, 774.
- Israel. J. Amer. Med. Assoc., 1938, 110, 1721.
- Ittrich S. Zbl. f. Gyn., 1960. 429; 1732.
- Jayle, Max F. Gyn. prat., 1956, VII, No 3, 145—155.
- Jones H. W. a. Georgeanna E. S. Amer. J. Obst. Gyn., 1954, 68, 1330.
- Jones a. Jones. Amer. J. Obst. Gyn., 1954, 68, No 5.
- Jorde W. Med. Klin., 1949, No 16.
- Kade H. u. Ditel H. Dtsch. med. Wschr., 1952, 77, S. 673—675.
- Karnaky K. L. Amer. J. Obst. Gyn., 1950, No 5.
- Kaufmann C. Dtsch. med. Wschr., 1951, 76, 519.
- Kaufmann C. u. Müller H. A. Dtsch. med. Wschr., 75, No 42, 1409.
- Kimmer. Zbl. f. Gyn., 1956, No 7, S. 272.
- Kisch Fr. Münch, med. Wschr., 1922, No 29.
- Klaften E. Arch. Gyn., 1932, 150, 643.
- Kleiner H., Vokaer R. Soc. R. Belge de Gyn. séance, 4, VII, 1959.
- Klopper A., Michie E., Brown J. B. J. Endocrinol., 1955, v. 12, N. 3, p. 209—219.
- Knoll W. U., Alberty-Teischow J. Endocrinology, 1955, v 12, N. 3, p. 209—219.
- Kober. Biochem. Z., 1938, 32, 357.
- Kofler E. Zbl. f. Gyn., 1954, No 51.
- Koger, Hurst u. Turner. Endocrinology, 1942, XXXI, 237.
- Konsuloff. Klin. Wschr., 1934, No 21.
- Koppen K. Die Einflüsse von Alter u. Krankheit auf die Ovarien. Leipzig, 1957.
- Kurzrock, Lass a. Smelser. Endocrinology, 1938, 23, 43.
- Layani F. et L. Durupt. La menopause I, 165, A. 10, Encycl. med. Chir. Paris.
- Lax H. Zbl. f. Gyn., 1955, No 1, S. 34—35.
- Leroux M., Michon C. et Brachet J. Bull. de la Federat. Soc. Gyn., Obst., 1953, t. 5, No 4.
- Limburg. Zbl. f. Gyn., 1956, No 7, S. 273.
- Loeckle W. E. Zbl. f. Gyn., 1953, No 11.

- Lipschütz A. Zf. Kr., 1924, Bd. 21, S. 850.  
 Lukens F. D. W. J. clin. Endocrin. u. Investigation, 1953, 13, 740.  
 Maengwyn-Daviens G. D. a. Weiner R. J. clin. endocrinol. metab., 1955, 15/9, 1150—1152.  
 Maier E. Dtsch. med. Wschr., 1956, 34, 1354—1356.  
 Marchetto G. Riv. Ostetr., 1952, No 3.  
 Markel I. E., Berg B. Anat. Records, 1942, v. 82, 431—432.  
 McBride J. M. J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1954, 61, 691.  
 McCorquodale D. W., Thayer S. N., Doisy E. A. J. Biol. Chem., 1936, v. 41, 435—447.  
 Merkel H. Dtsch. Ztschr. ges. gerichtl. Med., 1940, No 32.  
 Merriman W., Bviman R., Barnes L., Rotchild J. J. clin. endocrinol. 1954, v. 14, p. 1567—1569.  
 Mestwerdt. Zbl. f. Gyn., 1956, No 4, S. 156; 1956, No 7, S. 272.  
 Meyer R. Ztschr. Geburtsch., 1915, 77, 243, 505; Beitr. path. Anat. u. allg. Path., 1930, 84, 485; Amer. J. Obst. Gyn., 1933, 26, 505.  
 Migliavacca A. Zbl. f. Gyn., 1954, No 6.  
 Mikulicz Zbl. f. Gyn., 1943, S. 1001.  
 Mikulicz F. u. Kausch E. Zbl. f. Gyn., 1935, S. 2290; Arch. Gyn., 1950, 178, 283.  
 Mitchell F. L. Nature, v. 56, 690—698.  
 Mocquot P., Moricard R. Bull. Soc. d'Obst. et Gyn., 1936, v. 25, p. 787—791.  
 Moricard F. Gaz. Med. France, 1955, 62; 47.  
 Morton et al. J. Biol. Chem., 1941, CXL, 603.  
 Moszkowitsch. Arch. f. klin. Chir., 1927, Bd. 144, S. 138—611.  
 Müller C. Arch. Gyn., 1939, 169, 483.  
 Müller P. Encycloped. Medico-Chir., Paris 1951.  
 Mulvany I. H. J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1956, 63, 5, 714—724.  
 Napp I. H. Zbl. f. Gyn., 1954, No 1, S. 34.  
 Nathanson I. T., Towne L. E., Aub J. C. Endocrinology, 1941, v. 28, 851—865.  
 Nauning. Цит. по R. Schroeder.  
 Nemirowsky. Цит. по Schmölling.  
 Niemineva K. u. Pekkarinen A. Acta obst. gyn. Scand., 1953, 32, 4, 415.  
 Niendorf F. Geburtsch. u. Frauenheilk., 1951, No 11.  
 Noack H. Hormonelle Regulationen in der Trühschwangerschaft. Leipzig, 1958.  
 Novak E., Brawner I. N. Am. J. Obst., Gyn., 1934, 28, 637.  
 Novak E. R. J. Am. Med. Assoc., 1954, 156, 575; J. Am. Med. Assoc., 1935, 104, 1497.  
 Novak E. a. Reynolds S. J. Amer. Med. Assoc., 1932, 99, 1466.  
 Novak E. J. Amer. Med. Assoc., 1954, 156, 575.  
 Novak I. В кн.: Halban u. Seitz. Biol. u. Path. d. Weibes, 1928, Bd. 5, t. 4, S 1369—1528.  
 Ottow B. B. Lehrbuch der Geburtshilfe (Stoekel). Berlin, 1945, S. 356.  
 Palmer C. R. Soc. Biol., 1941, 135, 366.  
 Papanicolaou. Anat. Rec., 1945, 91, 293.  
 Peck S. I. Obst. Gyn. Philadelphia, 1955, 5/6, 796—800.  
 Pedersen-Bjergaard u. Tonnesen. Acta Endocrinol., 1948, 1, 38  
 Pedersen Jörgen, Jörgensen Gunnar. Acta Endocrinol., 1954, 15, No 4, 333—341.  
 Peel I. H., Oakley W. Brit. Congr. Obst., Gyn., 1950, 12, p. 161—188.  
 Philipp E. Dtsch. med. Wschr., 1953, S. 286; 1955, 80, 243.  
 Piaux G., Robey M. et Simonnet H. Gyn., Obst., 1953, t. 52, No. 5.  
 Plate W. P. Arch. Gyn., 1933, 153, 318—332.  
 Pontiroli. Prensa med. Argent., 1955, 42, 395.  
 Porter R. Am. J. Phys., 1953, 169.  
 Pots P. Aertzl. Wschr., 1953, 8, 1194.  
 Probstner A. Endocrinol., 1931, t. 8, 161—169.  
 Pundel J. P. Les frottis vaginaux endocriniens, Masson. Paris, 1952.  
 Pago T. (Siena) Zbl. f. Gyn., 1954, N 11, S. 447.  
 Risse T. Ztschr. Geb. Gyn., 1956, Bd. 16, H. 11.  
 Romantello G. Scr. Ostetr., 1952, No 5; Zbl. f. Gyn., 1954, No 1.  
 Roth O. Berl. klin. Wschr., 1918, 55, 305  
 Rubinstein H. a. Abarbanel A. Am. J. Obst. Gyn., 1939, 37, 709.  
 Runge H. Gynaekologische Zytologie. Dresden—Leipzig, 1954.  
 Sainton P., Simonnet H., Bruha L. Endocrinologie. Masson. Paris, 1952.  
 Salmen. Endocrinology, 1939, XXIII, 446; 1941, XXIX, 291.  
 Sas M. Klinische Anwendung der Sexualhormonbestimmungen. Leipzig, 1959.  
 Saurer A. Schweiz. med. Wschr., 1948, No 9  
 Schickelle. Die nervöse Ausfallerscheinungen der normalen u. frühzeitigen Menopause in ihren Beziehungen zur inneren Secretion. Handbuch d. Neurologie. Bd. 4, Berlin, Springer, 1913.

- Schild W u. G. W. Schild. Arch. f. Gyn., Bd. 188, H. 3.  
 Schlesinger O. Berlin. med. Ges., 1921, 2, 3.  
 Schmölling H. Zbl. f. Gyn., 1953, No 31.  
 Schröder R. Hdb. d. Gyn. von Veit-Stoeckel. Bd. 2, t. 2, München, 1928.  
 Schultze u. Rohnhof. Zbl. f. Gyn., 1930, S. 578.  
 Schultze G. K. F. Dtsch. med. Wschr., 1942, No 41/42.  
 Schuyer W. B. J. Am. J. Obst. Gyn., 1956, v. 71, No 5, 1132—1133.  
 Schweder, Kessler u. Tietze. Zbl. f. Gyn., 1933, 11.  
 Seguy J. Bull. Acad. Med., 1951, 135, 450.  
 Seguy J. La Sem. hôp. Paris, 1952, 28, 3537.  
 Seiglian P. Bull. de la Federat., Soc., Gyn., Obst., 1953, t. 5, No 4.  
 Selye H. Am. J. Psych., 1956, v. 113, No 5, p. 423—427.  
 Shute E. Surg., Gyn. a. Obst., 1948, 86, 1.  
 Sievers. Zbl. f. Gyn., 1956, No 4, S. 159.  
 Siegert. Zbl., 1949, S. 367.  
 Segaloff A. Rec. Progr. Hormon. Res., 1949, 4, 85.  
 Slusher M., Sidney R. Endocrinology, 1954, 55, No 3.  
 Smith O. W. Am. J. Obst. Gyn., 1948, No 5.  
 Smith G. W. a. Smith O. W. Am. J. Obst., Gyn., 1939, 38, 618; 1948, 56, 821  
 Snoeck J., Tangon R. u. Cordier N. Bull. Feder. Soc. Gyn., Obst., 1952,  
 t. 4, N 4, p. 627.  
 Snoeck J. Corp. Biologie du placenta. Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst., 1957, N 1-bis.  
 Sommerville, Clayton a. Marrian. Lancet, 1949, t. 1, 689.  
 Speert H. Surg., Gyn. a. Obst., 1949, 89, 551.  
 Stadtmüller A. Geburt. Frauenheilk., 1951, 11, 88.  
 Staemmler H. I. Zbl. f. Gyn., 1955, No 1, S. 37.  
 Stieve. Ztschr. f. mikroskop.-anatom. Forsch., Bd. 4, H. 2.  
 Stolper J. Gyn. Rundschau, 1913, Bd. 7.  
 Stolte L. A. M., Bakker J. H. J. u. Verboom E. Ned. T. Verlosk, 1955,  
 45/3, 274—300.  
 Strassmann E. Arch. f. Gyn., Bd. 125.  
 Sturgis S. a. Albrught F. Endocrinology, 1940, 26, 102.  
 Szarka S. Zbl. f. Gyn., 1930, S. 2211—2213.  
 Taylor. Amer. J. Cancer, 1936, 27, 3, p. 528—542; Surg. Gyn. Obst., 1942, 74,  
 p. 327—342.  
 Teel a. Cushing. Endocrinology, 1930, XVI, 157.  
 Tietze. Arch. Gyn., 1949, 176, 228.  
 Tilt. On uterine and ovarian inflammation and on the physiology and diseases of  
 menstruation. London, 1862.  
 Tolstoi E., Given W. P., Douglas. J. Am. Med. Assoc., 1953, 153,  
 998—1002.  
 Treite. Zbl. f. Gyn., 1940, No 30.  
 Treite u. Käseman. Zbl. f. Gyn., 1942, No 50.  
 Trolle D. Acta Endocrin., 1955, 19, 3, 217—232; 1955, 19, 4 303—372; 373—385.  
 Turunen A. Finl. läkartidn., 1952, No 6.  
 Urdell Roca I. M. u. Ponjoan Isern A. Toco-ginec. plact., 1955, 14/132,  
 228—237.  
 Varangot I. Les tumeurs de la granulosa (folliculomes de l'ovaire). Paris, Arnette, 1937.  
 Varangot I. Bull. Ass. fr. Etude Cancer, 1938, 27, 440.  
 Vastering. Zbl. f. Gyn., 1956, No 7, S. 272.  
 Vigneaud V. a. oth. J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 4879.  
 Vokaer R. Thérapeutique hormonale en Gynécologie. Paris, 1954.  
 Vokaer R. La fonction ovarienne et son exploration. Paris, 1956.  
 Vokaer R. Acta urologica Belgica, 1956, v. 24, p. 338—353.  
 Vokaer R. Archives de biologie, 1956, LXVII, fasc. 3. u. 4 (Liège).  
 Vokaer R. Revue med. de Bruxelles, 1958, v. 14, N 8, p. 231—243.  
 Vokaer R. Acta union internat. contre le cancer, 1958, v. XIV, N. 4.  
 Vollmann. Mschr. Geb., 1940, III, 41, 121.  
 Wahlberg. Acta med. Scand., 1935, LXXXIV, 550.  
 Waldstein E. Zbl. f. Gyn., 1929, S. 1305; Dtsch. med., Wschr., 1923, No 1.  
 Watteville H. de Salinger S., Borth R. Brit. med. J., 1949, 352.  
 Watteville H. de Edinb. med. J., 1950, 62, 403.  
 Watteville H. de Lunenfeld B. Schw. m. W. 1953, 83, 14  
 Watteville, H de R., Borth, M. Gsell. J. Clin. Endocrin., 1948, v. VIII,  
 N 11, 982—992.  
 Watteville, H. de O. Stamm, M. Gsell. Schweiz med. W. Beiheft. V. N 14,  
 1957.  
 Watzka M. Zbl. f. Gyn., 1956, H. 35, 1396—1398.  
 White M. A., Prout C. T. a. oth. J. Am. Med. Ass., 1957, 165, 2.

- Whit P. *Annales New York Acad. Scien.*, 1943, LXXXIV, 550.  
White P. P. *Heart Diseases*. New York, 1946.  
White P. *J. Am. Med. Assoc.*, 1945, 128, 181.  
Weisz P., Glaz E., Kertai P., Weisz K., Vasesky S. u. Gati T.  
*Acta physiol. Acad. Scient. Hung.*, 1953, 4, No 3.  
Werdt F. *Beitr. path. Anat.*, 1914, 59, 453 u. 60, 578.  
Westman. *Zbl. f. Gyn.*, 1956, No 7, S. 271.  
Wiesel I. XXXV Kongress Dtsch. Ges. f. inner. Med., 1923, 10, 4.  
Wilbrand u. Napp H. u. Plotz I. *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 81, 66.  
Wilder R. M. *Clin. Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism*, saunders, 1940, p. 230.  
Wilkins L., Lewis R. A., Klein R. a. Rosenberg S. *Bull Johns Hopkins*,  
1950, 86, 249.  
Williams R. H. *Textbook of Endocrinology*. W. B. Saunders. Philadelphia—London,  
1950, p. 635.  
Wilson L. a. Kurzrock R. *Endocrinology*, 1940, 27, 23.  
Wimhöfer H. *Zbl. f. Gyn.*, 1955, No 1, S. 28.  
Winter. *Zbl. f. Gyn.*, 1950, No 14.  
Worm M. *Zbl. f. Gyn.*, 1957, No 48, 1853—1857  
Würterle A. *Zbl. f. Gyn.*, 1955, No 1, S. 38.  
Zander I. *Klin. Wschr.*, 1953, 31, 504.  
Zeller W. *Psychol. Rundschau*, Göttingen, 1952.  
Zilliacus H. *Acta Endocrinol.*, 1950, 4, 63.  
Zondek B., Rozin S. u. Veseil M. *Amer. J. Obst., Gyn.*, 1940, v. 40.  
Zondek B. *Clinical and experimental investigations on the genital functions and their  
hormonal regulation*. Baltimore, 1941.  
Zondek B. *Ztschr. f. Geb. Gyn.*, Bd. 82.
-

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	3
Введение .....	5
I. Женские половые гормоны .....	10
Эстрогенные гормоны .....	12
Гормон желтого тела — прогестерон .....	26
II. Плацента как эндокринная железа .....	35
III. Гипофиз .....	40
Передняя доля гипофиза .....	40
Гонадотропные гормоны .....	40
Метаболизм гонадотропных гормонов .....	47
Адренокортикотропный гормон (АКТГ) .....	50
Тиреотропный гормон .....	52
Лактогенный (лютеотропный) гормон .....	52
Гормон роста .....	53
Задняя доля гипофиза .....	55
IV. Мужские половые гормоны (андрогены) .....	59
V. Кора надпочечника .....	63
VI. Щитовидная железа .....	73
VII. Взаимоотношения между гормонами и нервной системой .....	77
VIII. Сравнительная оценка активности различных половых гормонов .....	87
IX. Некоторые легко выполнимые тесты для определения экскреции половых гормонов .....	90
Цитологическая картина влагалищного отделяемого .....	90
„Симптом зрачка” .....	96
Картина кристаллизации отделяемого цервикального канала .....	96
Циклические изменения утренней ректальной температуры температурный тест .....	100
X. Нормальный менструальный цикл .....	102
Яичниковый цикл .....	105
Циклические изменения в слизистой оболочке матки .....	109
Циклические изменения в слизистой оболочке влагалища .....	111
Гормональные факторы .....	116
XI. Аменорея .....	121
Нейро-психогенный генез аменореи .....	122
Эндокринные нарушения как причина аменореи .....	123
Первичное поражение яичников .....	123

Аменорея на почве нарушения функции гипофиза .....	124
Аменорея на почве нарушения функции щитовидной железы ....	126
Маточная форма аменореи .....	127
Аменорея на почве гипоталамических расстройств .....	127
Аменорея военного времени .....	128
Лечение аменореи .....	138
XII. Ановуляторные менструации (циклические ановуляторные маточные кровоотечения) .....	146
XIII. Пременструальный синдром .....	156
XIV. Дисменорея .....	158
Причины наступления дисменореи .....	160
Эндокринные факторы как причина дисменореи .....	162
Гормонотерапия дисменореи .....	162
XV. Так называемые функциональные маточные кровотечения .....	165
Персистенция фолликула как причина функциональных маточных кровоотечений .....	166
Другие причины функциональных маточных кровоотечений .....	168
Гистологическая картина эндометрия при функциональных маточных кровоотечениях .....	168
Изменения в организме больной при функциональных маточных кровоотечениях .....	171
Гормональные изменения .....	172
Роль центральной нервной системы .....	175
Лечение функциональных маточных кровоотечений .....	176
Построение рациональной терапии функциональных маточных кровоотечений .....	181
XVI. Викарирующие менструации .....	186
XVII. Межменструальные боли и кровоотечения .....	188
XVIII. Гормональная диагностика беременности .....	190
Реакция Ашгейма и Цондека .....	190
Диагностика беременности на крольчихах по Фридману .....	191
Диагностика беременности на взрослых мышцах по И. А. Эскину и А. Л. Фрейдовичу .....	193
Диагностика беременности на крысах по Цондеку .....	194
Меланофорная реакция для диагностики беременности .....	194
Диагностика беременности на лягушках-самцах .....	194
XIX. Пузырный занос. Хорионэпителиома .....	202
Гормонотерапия хорионэпителиомы .....	205
XX. Угрожающий аборт. Преждевременные роды .....	206
Эндокринные нарушения .....	207
Гормональная терапия .....	209
Метаболизм эстрогенов при самопроизвольном выкидыше и само- произвольных преждевременных родах .....	210
Принципы лечения .....	212
XXI. Стимуляция родовой деятельности .....	218
XXII. Бесплодие женщины .....	229
Причины бесплодия .....	230
Методы обследования .....	238
Лечение .....	239
XXIII. Эстрогены и новообразования .....	241

XXIV. Гормональная терапия миом матки .....	244
XXV. Гормонопродуцирующие опухоли яичника .....	249
Феминизирующие опухоли .....	251
Маскулинизирующие опухоли .....	255
XXVI. Функция молочной железы и гормоны .....	259
Роль гормонов в развитии и функции молочной железы .....	259
Хронический кистозный мастит (цикломастопатия) .....	261
XXVII. Крауроз. Лейкоплакия .....	267
XXVIII. Гормональная терапия рака женских половых органов .....	269
XXIX. Преждевременное половое созревание .....	273
XXX. Вирилизм .....	277
XXXI. Гирсутизм (гипертрихоз) .....	280
XXXII. Тиреотоксикозы и женская половая сфера .....	283
Влияние тиреоидного гормона на женскую половую сферу .....	284
Микседема .....	285
Гипертиреоз .....	286
XXXIII. Сахарный диабет и половая функция женщины .....	288
XXXIV. Климакс и менопауза .....	298
Гормональные изменения в климаксе и менопаузе .....	305
Клинические особенности климакса и менопаузы .....	308
Нарушение менструальной функции .....	308
Нарушения в образовании эстрогенов .....	309
Климактерический и менопаузальный синдром .....	310
Психический компонент .....	317
Искусственная менопауза .....	317
Климакс и гипертония .....	324
Климакс и диабет .....	328
Климакс и функция щитовидной железы .....	328
Климактерические артриты .....	329
Психические заболевания в климаксе и менопаузе .....	330
Неудержание мочи в менопаузе .....	330
Климакс и глаукома .....	331
Лечение .....	331
Витамины как ингредиент комплексного лечения .....	334
Гормональная терапия .....	335
Литература .....	345



**КВАТЕР ЕФИМ ИЛЬИЧ**  
**Гормональная диагностика и терапия**  
**в акушерстве и гинекологии**

*изд. 2*

Редактор *И. А. Эскин*  
Техн. редактор *Н. И. Людковская*  
Корректор *Т. А. Львова*

---

Сдано в набор 22/VIII—1960 г.  
Подписано к печати 2/III—1961 г.  
Формат бумаги 70×108/16=22,50 печ. л. + 0,38 печ. л.  
вкл. (условных 31,21 л.) 35,17 уч.-изд. л.  
Тираж 10 000 экз. Т-02196 МН-76

---

Медгиз, Москва, Петровка, 12  
Заказ 4003. Типография Франклин, Будапешт  
Цена 2 р. 01 к.