

В. А. МАНДЕЛЬШТАМ

**МАТОЧНЫЕ
КРОВОТЕЧЕНИЯ
В МЕНОПАУЗЕ**



Г. С. Пономаренко

Библиотека практического врача

В. А. МАНДЕЛЬШТАМ

•

**МАТОЧНЫЕ
КРОВОТЕЧЕНИЯ
В МЕНОПАУЗЕ**



Ленинград • «Медицина»
Ленинградское отделение • 1974

ВВЕДЕНИЕ

Кровотечение в менопаузе (постклимактерическое кровотечение) — нередкий симптом, по поводу которого женщины обращаются к врачу. Это нарушение требует весьма серьезного внимания, поскольку оно у значительной части женщин может быть связано с наличием злокачественной опухоли.

В то же время практика показывает, что многие врачи-гинекологи недостаточно знакомы с различными механизмами, ответственными за маточное кровотечение в менопаузе, и его местом в онкогинекологии, а также рядом других патологических процессов (за исключением злокачественных), которые могут быть причиной подобных кровотечений, и их патогенезом. В большинстве случаев только этим можно объяснить ситуации, при которых постклимактерическое кровотечение принимают за климактерическое и вследствие этого не проводят необходимых мероприятий, обеспечивающих своевременное и полноценное обследование больных. Это ведет к запоздальной диагностике злокачественных опухолей внутренних половых органов, в том числе яичников.

Причины кровотечений в менопаузе могут быть весьма разнообразными. Между тем, имеющиеся в специальной литературе многочисленные данные, характеризующие роль злокачественных опухолей в возникновении постклимактерических кровотечений, чрезвычайно разноречивы. Особенно недостаточно изучены причины и патогенез кровотечений в менопаузе неопухолевой природы.

Поэтому этиология и особенно патогенез постклимактерических кровотечений неопухолевой этиологии, а также дополнительные методы обследования и порядок их использования для уточнения причин маточных кровотечений требуют специального рассмотрения и обсуждения.

Не менее важным является установление индивидуального прогноза в каждом отдельном наблюдении и правильное решение тактических вопросов.

Особенно важным вопросом является дальнейшая судьба женщин, у которых после обследования в стационаре было исключено наличие злокачественной опухоли. Остается не ясным, как часто у этого контингента женщин в дальнейшем выявляются злокачественные опухоли матки, а также злокачественные или гормональноактивные опухоли придатков. Поэтому оказываются не решенными некоторые организационные вопросы. В частности, нет четких рекомендаций в отношении того, подлежат ли эти женщины после выписки из стационара диспансерному наблюдению. В такой же мере важно знать, кто и где должен осуществлять это наблюдение. Все эти вопросы в литературе почти не обсуждаются и не содержат обоснованных рекомендаций.

В современной литературе отсутствуют также монографические исследования, посвященные проблемам этиологии и патогенеза кровотечений в менопаузе; имеющаяся монография Kottmeier (1947) касается относительно узкого вопроса, рассматривающего клиническое значение эндометрия с признаками гормонального влияния в возникновении постклимактерических кровотечений. В вышедшей еще в 1903 и 1907 гг. отечественной монографии В. Ф. Снегирева «Маточные кровотечения» постклимактерические нарушения практически вообще не рассматривались.

Эти обстоятельства в основном и определили круг вопросов, которым посвящена настоящая книга. Она написана на основании изучения историй болезни и клинического обследования 1751 женщины, имевшей кровотечение в менопаузе. Для этого были просмотрены и отобраны по журналам поступлений истории болезни всех гинекологических больных в возрасте от 35 лет и старше, находившихся в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ СССР, Ленгоронкодиспансера и шести крупных стационарах Ленинграда (см. табл. 2 на стр. 10).

Были отобраны и тщательно изучены истории болезни женщин, имевших кровотечения в менопаузе, у которых при обычном гинекологическом обследовании (в зеркалах и бимануально) причину кровотечения выяснить не удалось. Из разработки были ис-

ключены истории болезни женщин, у которых постклимактерические кровотечения возникли на почве ясных в диагностическом отношении причин, таких как рак вульвы, влагалища или шейки матки (в том числе рак шейечного канала или тела матки с распространением за наружный зев, или на область парапетриев, или с отдаленными метастазами), а также эрозия шейки матки, видимые полипы шейечного канала, декубитальные язвы влагалища, старческий кольпит и некоторые другие.

Для анализа клинических наблюдений были взяты истории болезни только тех женщин, которые находились в менопаузе не менее одного года. Женщины, поступившие в Институт онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ СССР по поводу кровотечений в менопаузе, подвергались, кроме того, специально направленному и детальному клиническому и лабораторному обследованию.

После выписки из стационаров женщины, у которых при обследовании были исключены злокачественные опухоли, продолжали находиться под систематическим диспансерным наблюдением. Это наблюдение осуществлялось путем периодических осмотров в научно-поликлиническом отделе НИИО и изучения амбулаторных карт в женских консультациях и онкопунктах г. Ленинграда. Кроме того, были использованы принципы патронажной системы и рассылка специально составленных анкет для иногородних.

Глава I

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ В МЕНОПАУЗЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ «МЕНОПАУЗА» И «КРОВОТЕЧЕНИЕ В МЕНОПАУЗЕ»

Прежде чем рассматривать вопросы кровотечения в менопаузе, необходимо уточнить, что следует понимать под термином «менопауза». К менопаузе в узком смысле слова одни авторы относят время начала прекращения менструаций (К. К. Скробанский, 1946; Parson, Sommers, 1963, и др.), другие (Martius, 1954; Majewski, Fritsche, 1958, и др.) — период прекращения менструаций, третьи — объединяют в этом понятии переходный период (климактерий) с частью последующего, в котором хотя месячные уже отсутствуют, тем не менее сохраняется часть проявлений переходного возраста. Этот последующий период жизни женщины (после прекращения этих явлений) обозначают как постменопаузальный (Randall и соавт., 1957; Goecke, 1959, и др.).

Решением Коллегии МЗ СССР от 21/XI 1968 г. с 1/I 1970 г. в СССР введена в действие Международная классификация болезней, травм и причин смерти восьмого пересмотра. На ее основе подготовлена и издана «Статистическая классификация болезней, травм и причин смерти» («Медицина», М., 1969), которая составляет основной документ для проведения всех санитарно-статистических работ в СССР. В этой классификации постклимактерические кровотечения помещены в раздел «Другие расстройства менструаций» (шифр 620) под названием «Кровотечение после менопаузы» (шифр 626,7), что точно соответствует английскому термину *postmenopausal bleeding*.

Большинство специалистов-гинекологов характеризуют менопаузу (или возрастную аменорею) как период жизни женщины после окончательного прекращения менструаций (М. С. Малиновский и Г. Д. Свет-Молдавская, 1963, Е. И. Кватер, 1967,

и др.). В. М. Дильман (1968) определяет менопаузу как показатель возрастного прекращения овуляторной деятельности яичников.

Данные литературы в отношении длительности возрастной аменореи, которая может считаться началом менопаузы, весьма разноречивы.

Например, Б. Г. Садыков (1966) двухмесячный срок аменореи, а Rendina и соавт. (1964) — 5-месячный считают достаточным для отнесения этого периода к началу менопаузы. Напротив, Schröder (1959), который наблюдал рост фолликулов в течение 3 лет после окончания менструаций, этот срок увеличивает до трех, Fox (1965) и Esin (1968) — до пяти, а Stoeckel (1941) и Davis и Williams (1953) — даже до 6 лет.

По современным представлениям, климактерический период, характеризующийся регрессивными изменениями в женских половых органах, является одним из этапов общей возрастной инволюции женского организма в связи с формированием возрастных изменений в диэнцефальном отделе центральной нервной системы (В. Г. Баранов, 1961; Е. М. Кватер, 1967; М. С. Малиновский и Е. Д. Свет-Молдавская, 1963; К. Н. Жмакин и соавт., 1966). В климактерическом периоде выделяют две стадии: стадию климактерических изменений менструальной функции и стадию менопаузы. А. Э. Мандельштам (1961) предлагает называть этот последний этап климактерия менопауза I в отличие от старческой менопаузы — менопауза II. Такое разделение считают целесообразным также Н. Н. Мезинова и О. Г. Хан (1972), Clerc (1952), Heiss (1955), Nevinny-Stickel и Bruntsch (1956) и Stoeckel-Lax (1960), которые выделяют менопаузу раннюю и позднюю (свыше 3 лет).

Большинство клиницистов одногодичный срок аменореи считают достаточным промежутком времени для установления начала менопаузы.

Эта точка зрения имеет убедительное обоснование: Majewski и Fritsche (1958) путем гистологического изучения соскобов эндометрия показали, что в течение первого года возрастной аменореи функционирующая слизистая оболочка полости матки встречается более чем в 3 раза чаще, чем

нефункционирующая. На втором же году и далее соотношение изменяется в обратную сторону. Эти данные позволяют считать, что кровотечения, возникающие в течение первого года после последней менструации, правильнее квалифицировать как климактерические, и лишь кровотечения, возникающие после этого срока, следует относить к кровотечениям в менопаузе, или постклимактерическим.

ЧАСТОТА И ПРИЧИНЫ КРОВОТЕЧЕНИЙ В МЕНОПАУЗЕ

Кровотечение в менопаузе является одним из наиболее частых симптомов, по поводу которого обращаются к врачу. Так, по данным Benthin (1928), кровотечение в менопаузе было единственным симптомом болезни более чем у 60% женщин, обратившихся к гинекологу. По Kraußold (1962), из 30 328 больных 1794 (5,9%, или каждая 17-я больная) поступили по поводу постклимактерических кровотечений.

Частота обращения женщин по поводу кровотечений в менопаузе среди всех гинекологических больных по данным ряда авторов рассмотрена в табл. 1. Из таблицы следует, что процент женщин с кровотечением в менопаузе среди прочих гинекологических больных колеблется в довольно значительных пределах (от 1,2 до 18,8%) и достигает до 51,17% среди больных старше 60 лет. Такая разница в процентном соотношении женщин, страдающих постклимактерическими кровотечениями, и прочих гинекологических больных может быть объяснена профилем гинекологических стационаров, следовательно, и различным контингентом находившихся в них больных.

В течение 1958—1967 гг. в восьми стационарах Ленинграда находились 137 552 гинекологические больные; из них по поводу кровотечений в менопаузе — 1926, что составило 1,4% (табл. 2).

Средняя частота поступлений женщин с кровотечением в менопаузе (см. табл. 2) по отношению ко всем гинекологическим больным (1,4%) приближается к наиболее низкому показателю из числа

ТАБЛИЦА 1

Частота поступления женщин с кровотечением
в менопаузе среди прочих гинекологических больных

Авторы	Год	Общее число гинекологических больных	Из них с кровотечением в менопаузе (%)
Alterman и соавт.	1967	11 500	1,20
Neumann	1895	12 000	1,50
Ганчев и соавт.	1971	11 228	1,75
Arenas и соавт.	1960	9 449	1,78
Buldain, Jacobs	1955	—	2,18
Schulze	1933	3 310	2,20
	1933	—	3,20
Novotná и соавт.	1969	32 284	2,60
Clerc	1952	37 487	2,80
Taylor, Millen	1938	12 350	3,30
Rendina и соавт.	1964	36 000	3,90
Sutherland, McBride	1954	23 200	4,31
Brewer, Miller	1954	4 638	4,50
Pagani	1953	—	4,50
Buendia, Teare	1933	—	4,90
Oppo	1971	2 339	4,90
Kraußold	1962	30 328	5,90
Wittlinger, Dallenbach- Hellweg	1971	—	6,20
Spanio, Cossuta	1964	5 741	6,61
Heiss	1957	10 113	7,60
Cariati	1955	—	10,21
Colacurci	1957	—	10,60
Adamson	1957	—	18,80
Cetroni (больные старше 60 лет)	1959	—	51,17

приведенных в литературе (Alterman и соавт. — 1,2%, см. табл. 1).

Причины возникновения кровотечений в менопаузе могут быть весьма разнообразными и зависеть от различных факторов. Принято подразделять их на местные, связанные с нарушениями в половых органах (наружных, влагалище, матке, придатках матки), и экстрагенитальные, обусловленные развитием общих процессов (гипертоническая болезнь, атеросклероз, недостаточность кровообращения, авитаминоз, психогенные реакции и др.). Среди местных нарушений в половых органах, по данным одних авторов, преобладают злокачественные опухоли (Ducuing,

ТАБЛИЦА 2

Число женщин с кровотечением в менопаузе
среди прочих гинекологических больных
(в восьми стационарах г. Ленинграда)

Название лечебного учреждения	Годы	Общее число гинекологических больных	Число больных с кровотечением в менопаузе	
			абсолютное число	%
НИИ онкологии МЗ СССР	1958—1967	5 524	394	7,13
Ленгорнокодиспансер	1958—1966	8 952	268	2,99
Больница «В память 25 октября»	1958—1966 кроме 1961	22 640	360	1,59
Больница им. Куйбышева	1958—1966	33 263	342	1,03
Больница № 2 Невского района	1958—1966	34 407	60	0,17
Гинекологическая больница Московского района	1959—1966	19 216	157	0,82
Роддом № 1 Василеостровского района	1958—1966	9 059	194	2,14
Роддом № 2 Смольнинского района	1962—1966	4 691	151	3,22
Всего	—	137 552	1 926 *	1,40

* 1751 женщина (некоторые поступали повторно).

1932; Zweifel, 1929; Arenas и соавт., 1960; Krau-Bold, 1962), по мнению же других — доброкачественные процессы (воспалительного, дистрофического, новообразовательного, дисгормонального и прочего характера — Majewski, Fritsche, 1958; Bertaglia, Stavropulos, 1964; Oppo, 1971).

КРОВОТЕЧЕНИЯ В МЕНОПАУЗЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Злокачественные новообразования женских половых органов являются одной из частых причин кровотечений в менопаузе. Их частота (табл. 3), по дан-

ным литературы, варьирует в чрезвычайно широких пределах: от 10—11% (Brzezinsky, Bromberg, 1953; Majewski, Fritsche, 1958; Bertaglia, Stavropulos, 1964) до 87—92% (Zweifel, 1929; Ducuing, 1932).

В табл. 3 представлена наиболее полная сводка данных литературы, характеризующих частоту обнаружения злокачественных опухолей половых органов у женщин с кровотечениями в менопаузе. Вместе с тем данные таблицы свидетельствуют о большой вариабельности показателей частоты злокачественных опухолей половых органов у женщин с кровотечениями в менопаузе, что следует связывать с рядом особенностей, обусловленных профилем гинекологического стационара, контингентом больных и материалом авторов.

Большинство авторов не указывает профиль (специализацию) гинекологического стационара, на материале которого рассматриваются те или иные показатели. Лишь в отдельных публикациях имеются указания относительно специализации гинекологического отделения. Поэтому совершенно естественно, что наибольшее количество злокачественных опухолей половых органов у женщин с кровотечениями в менопаузе (92%) было отмечено в онкологической клинике (Ducuing, 1932).

Вполне понятно, что процент больных злокачественными опухолями среди женщин с постклимактерическими кровотечениями в значительной степени зависит и от контингента больных. Ряд авторов включает сюда всех женщин с кровотечениями в менопаузе как генитального, так и урогенитального происхождения (например, на почве полипоза уретры или мочевого пузыря — Jones, Cantor, 1951; Kraußold, 1962), а некоторые — даже и экстрагенитального, например кровотечения из прямой кишки (Kraußold, 1962).

Естественно, сюда включаются и больные с кровотечениями на почве легко обнаруживаемых при обычном гинекологическом осмотре злокачественных опухолей шейки матки, влагалища или вульвы, а также неопухолевых заболеваний этих отделов (эрозии шейки матки, выступающие полипы шеечного

ТАБЛИЦА 3

Частота злокачественных опухолей женских половых органов
при кровотечениях в менопаузе

Автор	Год	Число больных с кровотече- нием в менопаузе	% злокаче- ственных опухолей
Bertaglia, Stavropulos	1964	160	10
Brzezinsky, Bromberg	1953	187	11,3
Majewski, Fritsche	1958	142	11,3
Henkel	1952	306	11,8
Оппо	1971	115	13,0
Schumann	—	100	14,0
Stoll	1949	450	14,0
Mc Fadyen	1952	100	16,0
Novak	1964	574	16,0
Klingenberg, Klausen	1960	100	16,0
Pacheco, Kempers	1968	401	16,0
Breipohl	1935	130	16,3
Dhom	1952	1 000	16,5
Pontúch	1961	144	18,8
Wynne	1935	771	19,7
Lehto, Kinnunen	1957	801	20,8
Benzi	1960	210	22,85
Novotná и соавт.	1969	851	22,9
Latour, Pelletier	1961	2 000	23,1
Straubinger	1956	160	25,0
Ганчев и соавт.	1971	197	25,3
Fahmy	1933	937	25,7
Heiman, Shapiro	1960	124	25,8
Mandelstamm A.	1928	42	26,0
Ruzicka, Berta	1952	1 660	26,3
Muret	1927	312	27,2
Мандельштам В. А.	1965	336	27,4
Brewer, Miller	1954	211	27,5
Sutherland, McBride	1954	1 000	27,8
Patel	1967	370	28,35
Meier	1960	183	29,0
Маркина В. П.	1966	170	29,4
Payne и соавт.	1959	698	30,0
Bene	1966	140	30,0
Schrimpf	—	113	30,1
Finci, Ballare	1967	577	30,7
Reeb	—	510	32,54
Wendt	1936	283	32,8
Israel, Weber	1956	152	33,5
Rendina и соавт.	1964	923	35,0
Cope	1956	522	35,5
Wallau	1952	181	35,9

Автор	Год	Число больных с кровотече- нием в менопаузе	% злокаче- ственных опухолей
Cheek, Davis	1946	514	36,1
Henning	1954	180	36,7
Buldain, Jacobs	1955	122	37,17
Heilmann	1956	214	37,8
Виттенберг В. В., Злат- ман А. Ф.	1937	100	41,0
Wittlinger, Dallenbach- Hellweg	1971	385	41,3
Abbas	1960	180	41,6
Feeney	1947	100	42,0
Schopen	1952	109	42,2
Benthin	1928	131	42,7
Schiffmann	1929	51	43,1
Schwarz	1936	276	43,1
Wagner	1950	240	44,0
Nguyen	1959	270	44,8
Stoll, Bach	1954	574	44,9
Pagani	1953	191	45,1
Uter	1954	472	45,2
Spanio, Cossuta	1964	342	46,8
Schröder	1959	100	47,0
Benzie	1967	132	47,7
Hecht-Lugari, Atlante	1956	586	48,7
Berger	1928	434	49,0
Heckrodt	1930	745	50,0
Norris	1935	189	53,0
Лаввинский П. Н.	1937	79	53,2
Te Linde	1940	349	53,3
Clerc	1952	1082	53,3
Velasco	1932	50	54,0
Alterman и соавт.	1967	138	54,3
Jones, Cantor	1951	244	54,92
Butaud	1933	100	56,0
Berard, Leclerc	1936	100	57,0
Geist, Matus	1933	182	57,2
Winter и соавт.	1958	1693	57,5
Schultz	1933	101	59,0
Burger	1933	90	60,0
Keene, Dunne	1938	782	60,0
Husslein	1948	200	60,5
Herd	1930	100	61,0
Payne	1936	602	61,4
Taylor, Millen	1938	406	63,3

Автор	Год	Число больных с кровотече- нием в менопаузе	% злокаче- ственных опухолей
Neumann	1895	183	64,4
Kraußold	1962	1 794	64,49
Leclerc	1933	85	64,7
Tietze, Mayer	1931	211	66,4
Heiss	1955	771	68,0
Schulze	1933	315	68,0
Kanter, Klawans	1932	98	68,4
Lewin	1950	583	73,1
Arenas и соавт.	1960	169	73,8
Motta	1932	97	74,6
Mendelssohn	1920	351	75,5
Tietze	1934	203	77,8
Geiger	1941	395	81,0
Goecke	1959	1 418	81,2
Sardi, Arrighi	1956	596	83,0
Садыков Б. Г.	1966	348	85,0
Zweifel	1929	540	87,0
Ducuing	1932	326	92,0
Всего . . .		40 761	43,57

канала, пролежни слизистой влагалища и старческий кольпит).

Так, например, среди больных Neumann (1895) 100 женщин страдали раком шейки матки и только 18 — раком тела матки; у Ducuing (1932) — соответственно 256 и 40. В тех же нескольких работах, где изучалась частота злокачественных опухолей только тела матки среди женщин с кровотечениями в менопаузе (при отсутствии патологических изменений вульвы, влагалища и шейки матки), они составляют всего 15—25% (В. А. Мандельштам, 1965; Breipohl, 1933; Dhom, 1952; Pontúch, 1961).

Наконец, различная частота злокачественных опухолей половых органов среди женщин с постклимактерическими кровотечениями зависит также и от способа исчисления начала менопаузы у обследованного контингента больных (см. выше): чем меньше длительность возрастной аменореи, тем больше

среди больных количество женщин с климактерическими кровотечениями и тем меньше процент онкологических больных (В. П. Маркина, 1966; К. П. Мергольд, 1966; Ruzicska, Berta, 1952).

Ряд авторов имеет столь небольшое количество наблюдений (см. табл. 3), что, естественно, их выводы особенно уязвимы в отношении влияния перечисленных выше факторов.

ДАЛЬНЕЙШИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЖЕНЩИНАМИ, ИМЕВШИМИ КРОВОТЕЧЕНИЯ НЕОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

Весьма важным является вопрос о дальнейшей судьбе женщин, имевших постклимактерическое кровотечение, у которых при обследовании в гинекологическом стационаре были исключены злокачественные опухоли половых органов. Вместе с тем причину кровотечения не всегда удается уточнить, и у большинства женщин она остается невыясненной.

Вопрос этот приобретает особую актуальность при рассмотрении его с онкологических позиций. Несомненно, важно знать, как часто впоследствии выявляются у этих женщин злокачественные опухоли матки или ее придатков, а также гормонально-активные опухоли яичников и насколько это закономерно. В связи с этим целесообразно уточнить, нуждаются ли эти женщины после выписки из стационара в диспансерном наблюдении (женской консультации или районного онкогинеколога) или же наблюдению подлежит только какой-либо определенный контингент больных.

Если они подлежат диспансерному наблюдению, то как часто и какими дополнительными методами, кроме обычного гинекологического осмотра, должны обследоваться? Какова должна быть тактика врача в отношении женщин с продолжающимися время от времени кровотечениями в менопаузе при отсутствии у них данных за наличие злокачественной опухоли?

Все эти вопросы, несмотря на свою актуальность для практической медицины, не имеют однозначного решения; по многим из них мнения авторов

значительно различаются. Особенно расходятся мнения в отношении значения *железистой гиперплазии эндометрия* в развитии рака тела матки.

Так, наряду с крайними точками зрения (гиперплазия эндометрия предрасполагает к раку в любом возрасте; гиперплазия и длительная эстрогенизация лишь случайно связаны с раком матки) высказываются мнения о возможности перехода гиперплазии эндометрия в злокачественную опухоль лишь при наличии тех или иных дополнительных факторов (эстрогенная стимуляция в периоде менопаузы, генетические особенности организма и др.) (Larson, 1954).

При длительном наблюдении (от 3 до 12 лет) за женщинами, имевшими железистую гиперплазию эндометрия, одни авторы не наблюдали развития впоследствии рака тела матки (Г. Г. Гамбаров и А. А. Багдасаров, 1953; Waschke, 1955, и др.), а другие отмечали его развитие лишь в единичных наблюдениях (М. Б. Майзель, 1940; Limburg, 1949; Walz, 1952; Gusberg, 1958; Schröder, 1959; Fathalla, 1968). Однако некоторые авторы сообщают о довольно значительной частоте возникновения в дальнейшем злокачественной опухоли тела матки (Rigo и соавт., 1950, — 19 случаев из 240, Campbell и Barter, 1961, — 12 из 128, Wentz, 1966, — 15 из 86).

В то же время, например, Behrens (1956) на основании изучения 5224 соскобов полагает, что переход железистой гиперплазии эндометрия в рак встречается столь редко (0,05%), что практического значения не имеет.

По мнению Б. И. Табачника (1966), редкие наблюдения развития рака на фоне железистой гиперплазии дают основания для утверждения, что основная масса железистых гиперплазий является транзиторной и не имеет связи с возникновением рака тела матки, а к предраковым состояниям могут быть отнесены только рецидивирующие железистые гиперплазии в климактерическом периоде и железистые гиперплазии у женщин в менопаузе, так как из 3921 женщины с железистой гиперплазией эндометрия, наблюдавшихся автором, рак впоследствии развился только у 12. Частоту возникновения рака среди всех женщин, имевших железистую гиперплазию эн-

дометрия, Б. И. Табачник (1967) определяет отношением 2,5 : 1000 и, если редуцировать с учетом поправок на нормальный эндометрий, эндометриты и другие формы, — то 4 : 1000. Для женщин климактерического периода и в менопаузе это отношение составляет 6 : 1000 и при редукции — 7 : 1000.

По данным Schröder (1954), из 3295 случаев железистой гиперплазии эндометрия у женщин всех возрастов рак тела матки впоследствии был выявлен лишь у 10 (0,31%).

При длительном (свыше 2 лет) наблюдении за 482 женщинами, страдавшими полипозом эндометрия (*очаговая базальная гипертрофия эндометрия*, по Е. Н. Петровой и В. Д. Капнер, 1951), Armenia (1967) наблюдал развитие рака тела матки у 17 больных, причем 34% женщин с полипами эндометрия находились в менопаузе. Как полагает автор, эти данные подтверждают мнение о том, что полипоз эндометрия следует рассматривать как предопухоловое состояние (В. П. Тобилович, 1962; А. И. Серебров, 1968).

При ретроспективном изучении предшествующих (за несколько лет) соскобов женщин, у которых впоследствии развился рак тела матки, некоторые авторы отмечали значительную частоту гиперпластических процессов в эндометрии (Я. В. Бохман, 1972; Hertig, Sommers, 1949; Sommers и соавт., 1949; Speert, 1952; Te Linde и соавт., 1953, и др.).

Допускают также (Theophanidis и Ikononou, 1962) возможность одновременного развития гиперплазии и рака эндометрия в результате действия одного и того же этиологического механизма. Однако Schröder (1959) и Kretschmar и соавт. (1961) полагают, что такое сосуществование двух процессов — случайное совпадение.

По материалам Behrens и соавт. (1953), из 3000 больных раком тела матки наличие злокачественной опухоли в предшествовавших биопсиях не было обнаружено у 54 (1,8%), причем у 30 из них была выявлена возрастная аменорея длительностью не менее 6 месяцев. В соскобах у 7 больных из 30 была обнаружена атрофия эндометрия, у 11 — полипоз, железистая ги-

перплазия эндометрия или эндометрит и у 12 — атипичная железистая гиперплазия эндометрия.

Атипичную железистую гиперплазию эндометрия многие авторы (Hall, 1957; Schröder, 1959; Voita и соавт., 1962; Б. И. Табачник, 1966) относят к *предраковым состояниям*.

Не менее важное значение придается *аденоматозу эндометрия*, который одни авторы (Ф. А. Сыроватко, 1957; Л. А. Новикова, 1962; В. П. Тобилевич, 1962; А. Б. Гиллерсон, 1963; А. И. Серебров, 1968; Я. В. Бохман, 1972; Speert, 1952; Novak, Novak, 1958) относят к *предраковым состояниям*, в то время как другие (Б. И. Табачник, 1967, 1968; Hertig и соавт., 1949; Tietze, 1952; Te Linde и соавт., 1953) — к *карциноме in situ*, а третьи (Р. М. Соколовский, 1968) — даже к особой, медленно текущей, *компенсированной* форме рака эндометрия. О. И. Топчиева (1967), Gusberg и Kaplan (1963) и др. атипичную гиперплазию эндометрия и аденоматоз считают синонимами *карциномы in situ* эндометрия.

В своей работе Б. И. Табачник (1966) приводит данные о 20 женщинах, имевших атипичную железистую гиперплазию эндометрия, у которых в сроки через 5 месяцев — 7 лет 9 месяцев (в среднем через 3 года 8 месяцев) был обнаружен рак тела матки, и 19 женщинах с аденоматозом эндометрия, у которых диагноз рака тела матки был установлен в сроки от 2 месяцев до 9 лет 10 месяцев (в среднем через 3 года 7 месяцев). Часть этих женщин находилась в постклимактерическом периоде.

Ряд авторов сообщает о случаях выявления рака тела матки у женщин с кровотечениями в менопаузе через несколько месяцев или даже лет после первого выскабливания (В. А. Мандельштам, 1966, 1967; Б. И. Табачник, 1967; Brewer, Miller, 1954, и др.).

Заслуживает внимания работа Rajousek и соавт. (1967), в которой авторы рассматривают данные по наблюдению в течение 10—40 лет после первого посещения больницы группы из 1257 женщин с кровотечениями в менопаузе в сравнении с другой такой же группой, также состоявшей из 1257 женщин (контрольной), но не имевших кровотечений в менопаузе. Если среди больных первой группы впоследствии рак

различных отделов женских половых органов возник у 98 (7,8%), в том числе рак тела матки — у 60 (4,8%), рак яичника — у 13 (1,0%) женщин, то во второй (контрольной) группе злокачественные заболевания были выявлены только у 7 (0,5%) женщин, в том числе рак тела матки — у 1 и рак яичников — у 6.

Все эти данные свидетельствуют о том, что даже в определении понятия *менопауза* и тем более в исчислении ее начала мнения авторов существенно расходятся.

Частота больных с кровотечениями в менопаузе составляет, по данным большинства авторов, около 2—5% среди прочих гинекологических больных. Однако в отдельных работах приводятся более высокие показатели, например 10—19%, достигая 51% у женщин старше 60 лет (Cetroni, 1959).

В сообщениях разных авторов широко варьируют показатели частоты злокачественных опухолей половых органов как причины кровотечений в менопаузе (от 10 до 92%). По-видимому, это зависит от профиля стационара, по материалам которого исчисляются показатели, а также установок по определению начала менопаузы и количества наблюдений у авторов.

Все рассмотренные выше вопросы, а также уточнение роли гиперплазии эндометрия в возникновении рака тела матки у женщин в менопаузе требуют дальнейшего изучения, особенно организационно-методических аспектов в отношении женщин с постклимактерическими кровотечениями после выписки их из стационаров.

Глава II

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С КРОВОТЕЧЕНИЕМ В МЕНОПАУЗЕ

АНАМНЕЗ

При обследовании женщины с кровотечением в менопаузе анамнез имеет исключительно важное значение. На основании анамнеза у значительной части

больных уже можно предвидеть ту или иную причину постклимактерического кровотечения.

Возраст больных. Как показывают данные литературы, у значительной части более молодых женщин, находящихся в ранней менопаузе, еще сохраняется периодическая гормональная функция яичников (Majewski, Fritsche, 1958), являющаяся причиной маточных кровотечений. В то же время рядом авторов отмечено существование известной корреляции между увеличением возраста больных и частотой возникновения злокачественных опухолей половой системы (В. П. Маркина, 1966, и др.).

Возраст обследованных больных с кровотечением в менопаузе варьировал от 40 до 83 лет. Из них в возрасте 40—49 лет было 216 (12,31%), 50—59 лет — 993 (56,72%), 60—69 лет — 429 (24,51%), 70—79 лет — 102 (5,83%), 80 лет и старше — 11 (0,63%). В возрастной группе 40—49 лет были только 2 женщины 40-летнего возраста, основную же массу больных этой группы составили женщины старше 46 лет. Это вполне закономерно, так как и по литературным данным средний возраст наступления менопаузы (например, у жительниц средней полосы России) равен 45 годам 8,5 мес. (Е. М. Вихляева, 1968).

Среди больных с кровотечениями в менопаузе, вызванными злокачественными опухолями, почти половина (46,78%) были в возрасте от 60 лет и старше, тогда как среди женщин с постклимактерическими кровотечениями неопухолевого этиологии эта возрастная группа составляла только одну четверть (24,01%). В то же время в группе женщин в возрасте 40—49 лет процент больных, имевших злокачественные опухоли, оказался в 4,5 раза меньше соответствующего процента женщин, не имевших злокачественной опухоли (3,58% против 16,12%).

Приведенные данные подтверждают нарастание числа больных злокачественными опухолями половых органов с повышением возраста женщин с кровотечениями в менопаузе.

✓ *Длительность менопаузы.* Чем больше длительность менопаузы до возникновения маточного кровотечения, тем больше должна быть онкологическая

настороженность врача, так как у женщин в ранней менопаузе нередкой причиной маточных кровотечений является продолжающаяся функция яичников. Одновременно имеются сообщения о том, что существует прямая зависимость между длительностью менопаузы и частотой возникновения злокачественных опухолей половой системы (В. П. Маркина, 1966, и др.).

Длительность менопаузы до первого появления кровянистых выделений варьировала у обследованных больных от одного года до 38 лет. Аменорея продолжительностью 1—2 года была установлена у 405 женщин (23,13%), 2—3 года — у 192 (10,96%), 3—5 лет — у 243 (13,88%), 5—10 лет — у 344 (19,65%), 10—15 лет — у 217 (12,39%), 15—20 лет — у 183 (10,45%), 20—25 лет — у 113 (6,45%), 25—30 лет — у 37 (2,11%), 30—35 лет — у 9 (0,52%) и 35 лет и больше — у 8 (0,46%).

Таким образом, большинство женщин имели раннюю менопаузу: до 3 лет — одна треть (34,09%), до 2 лет — одна четверть (23,13%).

Длительность заболевания. Как известно, результаты лечения злокачественных опухолей тем выше, чем раньше диагностирована опухоль и начато лечение больной.

По длительности заболевания, вернее, по срокам от первого появления кровотечения до госпитализации, обследованные больные распределялись следующим образом: до одной недели — 476 (27,18%), от одной недели до месяца — 492 (28,09%), от 1 до 3 месяцев — 304 (17,30%), от 3 до 6 месяцев — 210 (11,99%), от 6 месяцев до одного года — 140 (7,99%), от 1 года до 3 лет — 97 (5,54%) и свыше 3 лет — 32 (1,83%).

Таким образом, свыше четверти всех больных (27,18%) были госпитализированы в течение первой недели после появления кровотечения, свыше половины (55,27%) — в течение первого месяца и почти три четверти больных (72,57%) — в течение трех месяцев.

Эти данные о сроках госпитализации, в общем, соответствуют литературным (Buendia, Teare, 1933; Ferrario, Possi, 1958; Rendina и соавт., 1964). Вместе

с тем, по данным некоторых авторов (Clerc, 1952; Benzie, 1967), 31% больных впервые обращаются к врачу через 3 месяца и позже после начала первого кровотечения.

Обращает на себя внимание тот факт, что свыше 15% женщин (15,36%) были госпитализированы более чем через 6 месяцев после начала кровоотделения, в том числе около 2% из них — более чем через 3 года. Несомненно, что в позднем обращении к врачу виноваты сами больные. Например, по данным Ferrario и Bellomo (1957), 44 женщины из 241 впервые обратились к врачу в сроки от 6 месяцев до 4 лет после появления кровотечений. Следует полагать, что значительная доля вины здесь ложится и на врачей, которые не всегда придавали должное значение жалобам больных.

Таким образом, многие больные были госпитализированы для обследования с большим опозданием, что не могло не сказаться на результатах лечения тех из них, у которых были обнаружены злокачественные опухоли половой системы.

Постклимактерическое кровотечение из числа обследованных было однократным у 1093 (62,42%) и многократным — у 658 (37,58%) женщин.

Одной из причин возникновения кровотечения в менопаузе, как известно, может быть авитаминоз С, наблюдающийся обычно в весенне-летнее время. В связи с этим анализу подверглись данные, характеризующие время появления кровотечений по отдельным месяцам у женщин, у которых были исключены злокачественная или гормональноактивная опухоли (у женщин с многократными кровотечениями учитывалось начало только первого кровотечения). Полученные данные свидетельствуют о том, что наибольшее число кровотечений возникало в марте (122 больных — 10,58%) и наименьшее — в августе (62 больных — 5,60%) (различие статистически несущественное, $p < 0,001$).

Таким образом, зависимости между временами года и частотой возникновения маточных кровотечений в менопаузе установить не удалось.

Кровотечение было обильным у 149 больных (8,51%), умеренным — у 170 (9,71%), скудным — у

1056 (60,30%) и мажущего характера — у 376 (21,48%).

Таким образом, более чем у $\frac{4}{5}$ общего числа больных (81,78%) кровоотделения были скудными или мажущими. Обильные кровотечения были отмечены менее чем у одной десятой (8,51%) больных.

В литературе описано наблюдение чрезвычайно обильного постклимактерического кровотечения, при котором больная потеряла свыше 20 л крови (Gailer, Göltner, 1963).

Benthin (1928) описывает обильное кровотечение у женщины с полипом эндометрия, в котором было обнаружено большое количество сосудов со склерозированными стенками.

В практическом отношении заслуживают определенного интереса анамнестические данные о факторах, способствующих возникновению постклимактерических кровотечений. К ним, например, относят физическое напряжение и ряд других моментов, нередко провоцирующих кровотечение. По материалам обследования рассматриваемых больных к числу таких факторов должны быть отнесены физическое напряжение, которое предшествовало кровотечению (25 больных), запоры (12 больных), опущение стенок влагалища (35 больных), применение тепла (6 больных), половое сношение (8 больных), ушиб низа живота (2 больных), гормонотерапия (15 больных). Эти данные рассмотрены лишь в отношении 103 женщин, у которых из анамнеза оказалось возможным получить сведения. Следует, однако, думать, что число факторов, провоцирующих кровотечение, значительно больше и эти факторы действуют значительно чаще, чем это принято считать. Исключение составляют женщины, подвергавшиеся гормонотерапии, о которой больные при опросе обычно сообщают сразу.

Известно, что введение больших доз эстрогенов может вызвать в менопаузе у женщин появление кровянистых выделений. Кровотечения, вызванные гормонотерапией, составляют, по данным литературы, от 0,33 до 7,4% постклимактерических кровотечений незлокачественной этиологии (Pagani, 1953; Nevinny-Stickel, Bruntsch, 1956; Benzi, 1960; Patel, 1967,

А. Ф. Макаренко и соавт. (1967), Buendia и Teare (1953), а также Gailer и Göltner (1963) склонны полагать, что гипертоническая болезнь в ряде случаев может быть основной причиной кровотечений в менопаузе. Последним авторам принадлежит описание наблюдения, касающегося больной 75 лет, которая в течение 43 дней в результате кровотечения потеряла около 20 л крови, т. е. свыше шестикратного объема крови больной. Причиной кровотечения оказалась гипертоническая болезнь в сочетании с нарушениями в системе свертываемости крови и фибромиомой матки. После безуспешной консервативной терапии была произведена экстирпация матки; больная выздоровела.

В возникновении постклимактерических кровотечений большое значение придается вазомоторным расстройствам (Böner, 1886). Например, Bret и соавт. (1955) полагают, что кровотечениям способствуют тромбофлебиты маточных сосудов, Benzi (1960) — тромбофлебиты тазовых вен, E. H. Марголина (1933), Keller и Adrian (1939), Gianaroli (1947, 1949), Ferrario и Bellomo (1957), E. H. Петрова (1959), Pugliatti и Sermann (1963), Meyer и соавт. (1971) — атеросклероз.

По данным Kraußold (1962), из 105 больных с постклимактерическими кровотечениями неопухоловой этиологии гипертонической болезнью (систолическое давление свыше 150 мм рт. ст.) страдало 45 (69,1%) женщин с атрофическим эндометрием, 25 (37,3%) — с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия и 35 (32,2%) — с полипозом эндометрия; у большинства из них постклимактерическое кровотечение явилось вообще первым симптомом гипертонической болезни. Из числа женщин с кровотечениями в менопаузе, имеющих атрофию эндометрия, гипертоническая болезнь (АД свыше 150 мм рт. ст.), по Henning (1954), встречается в 26%, Stoll и Bach (1954) — в 30%, Uter (1954) — в 33%, Lewin (1950) — в 40%, Straubinger (1956) — в 48%. Эту точку зрения разделяют также Grönroos и соавт. (1968), которые повышению артериального давления в возникновении кровотечений в менопаузе придают

большое значение, особенно у женщин с атрофией эндометрия.

Постклимактерические кровотечения могут быть обусловлены также невро- или психогенными факторами. В этих случаях их появление обычно связано с нервными потрясениями. Так, Heiman и Shapiro (1960) описывают пять наблюдений, в которых постклимактерические кровотечения у женщин были вызваны психогенными причинами: в одном из них кровотечение началось после получения женщиной известия о гибели старшего сына; во втором — болезнью и смертью матери; в третьем — первый раз после смерти мужа и второй раз — в связи с операцией у сестры; в четвертом — первый раз из-за отъезда матери и второй раз — госпитализации матери в больницу; в пятом кровотечение возникало несколько раз и было связано с неврозом.

Blaickley (1949) описал наблюдение, в котором у 58-летней женщины возникли повторные кровотечения, появлявшиеся соответственно дню рождения или смерти одного из сыновей, погибшего во вторую мировую войну Stieve (1952) также описывает возникновение постклимактерического кровотечения у женщины после получения сообщения о смерти мужа. Heiman и Shapiro считают, что подобные кровотечения являются как бы соматическим эквивалентом психической депрессии. Некоторые данные об особенностях постклимактерических кровотечений у части обследованных больных рассмотрены ниже.

Из 1751 больной артериальное давление было уточнено у 931 (53,1%). Из 379 больных с кровотечениями в менопаузе, находившихся в НИИО в период с 1958 по 1967 г., гипертоническая болезнь была диагностирована у 152 (40,1%); при этом из 131 больной раком тела матки (по данным состояния артериального давления) гипертонической болезнью страдали 70 женщин (53,4%). Эти данные соответствуют литературным (Я. В. Бохман, 1972), характерным для больных раком тела матки вне зависимости от возраста.

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ

Из анализа были исключены клинические данные о женщинах с кровотечениями в менопаузе, у которых в результате гинекологического обследования были выявлены те или иные патологические процессы, которые могли бы оказаться причиной этих кровотечений.

При осмотре наружных половых органов, а также с помощью зеркал слизистых влагалища и влагалищной части шейки матки и бимануальном исследовании у ряда женщин отсутствовали проявления возрастной инволюции. В основном это относилось к больным, у которых были обнаружены гормонально-активные феминизирующие опухоли яичников (текома, гранулезоклеточная опухоль, андробластома сертолиева типа и др.). Реже и в значительно меньшей степени подобные явления наблюдались при текоматозе яичников. Первым на явления возможной феминизации при текоматозе яичников обратил внимание А. Б. Гиллерсон (1965).

Данные бимануального осмотра: матка оказалась нормальных размеров у 647 женщин из 1751 (37,0%), меньше нормы — у 439 (25,0%) и увеличенной — у 665 (38,0%). Придатки матки не определялись у 1672 больных (95,49%), были неувеличенными у 3 (0,17%) и увеличены — у 76 (4,34%).

Таким образом, только у одной четверти (25%) женщин с кровотечениями матка оказалась атрофичной, тогда как у 37% женщин она была нормальных размеров и у 38% — увеличенной. Между тем две трети всех обследованных женщин (1154 — 66,74%) находились в поздней менопаузе (продолжительностью более 3 лет).

Из 1221 женщины с кровотечениями фибромиома матки была обнаружена у 87 (7,1%). Уточнить количество фибромиом матки у больных раком тела матки оказалось сложным, так как многие из них подверглись только лучевой терапии, в связи с чем определить причину увеличения размеров матки (за счет основного процесса или же сопутствующей фибромиомы) не представлялось возможным. Частота

фибромиом матки у женщин с кровотечениями в менопаузе, по данным литературы, составляет от 2,5 до 15% (П. Н. Лагвинский, 1937; Pagani, 1953; Colacicci, 1957; Benzi, 1960; Rendina и соавт., 1964).

Заслуживает также быть отмеченным, что у ряда женщин с раком консистенция увеличенной в размерах матки была мягковатой, неравномерной плотности (нередко вследствие наличия фиброматозного узла) или иногда эластической (при наличии гематом или гематомукометры). Среди женщин с кровотечениями в менопаузе, у которых были исключены злокачественные опухоли, в 16 наблюдениях отмечена гематометра. Это заболевание у женщин в менопаузе встречается весьма редко: до сих пор в литературе было описано всего 38 наблюдений (Rapre, Thiery, 1963, и др.). Описано также одно наблюдение изолированного гематоцервикса, причем полость матки была совершенно интактной и не содержала крови (Friebel, 1959). Вместе с тем Rapre и Thiery полагают, что гематометра встречается не столь уж редко.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭСТРОГЕННОЙ НАСЫЩЕННОСТИ ОРГАНИЗМА

Для суждения о гормональной насыщенности организма женщин с постклимактерическими кровотечениями было произведено специальное исследование влагалищных мазков, а также использованы феномены кристаллизации шеечной слизи и слюны. Показатели этих исследований сравнивались с результатами гистологических исследований соскобов эндометрия, взятых у этих же больных.

Метод цитологического исследования влагалищных мазков, как известно, основан на изучении слущившихся клеток слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки. Цикличность изменений клеточного состава влагалищного содержимого в соответствии с половым циклом была изучена в эксперименте Stockard и Paranicolaou (1917) и в

клинических условиях — Dierks (1927), Papanicolaou (1933), а затем А. П. Преображенским и соавт. (1947), М. Д. Аристом (1948, 1967), М. Г. Арсеневой (1963), Zinzer (1961) и др. Авторы показали, что циклические изменения слизистой влагалища, равно как и изменения цитологической картины отторгшихся клеток влагалищного содержимого в большинстве случаев соответствуют фазам менструального цикла и тем самым могут косвенно отражать функциональное состояние женской половой системы.

Вместе с тем, мнения о диагностической ценности подобных исследований для суждения о гормональной насыщенности организма женщин в менопаузе расходятся. Например, данными М. Г. Арсеневой и соавт. (1960) показано, что существует определенная зависимость между характером влагалищных мазков и длительностью менопаузы; так, пролиферативные типы мазков (IV и III) наблюдаются у 50% женщин с длительностью менопаузы до 5 лет. По мере увеличения длительности менопаузы пролиферативные типы мазков встречаются все реже, а I и II типы — все чаще (до 75—80%), хотя суточная экскреция эстрогенов у ряда женщин с атрофическим типом мазков сохраняется еще достаточно высокой. Наблюдения этих авторов, а также О. А. Каримовой (1961), Е. М. Вихляевой (1966), Grönroos (1965) и др. свидетельствуют о том, что между цитологической картиной влагалищных мазков и величиной суточной экскреции эстрогенов в менопаузе довольно часто отсутствует соответствие. Строгой зависимости между содержанием суммарных эстрогенов в моче и картиной влагалищного мазка не обнаружили также Л. Е. Гуртовой (1948), И. А. Мануилова (1958), Н. А. Калантарова (1965), О. Н. Савченко (1967) и др. Между тем, изучая экскрецию эстрогенов и 17-кетостероидов при климактерическом синдроме, Е. М. Вихляева (1966) обнаружила у части женщин в менопаузе относительно высокие цифры содержания эстрогенных гормонов в моче. Автор полагает, что эти эстрогены надпочечникового происхождения, так как по своим биологическим свойствам они отличны от яичниковых. Этим автор объясняет, почему у женщин в менопаузе, несмотря на выявление зна-

чительного количества эстрогенных гормонов (на много превосходящего содержание их у женщин детородного возраста), по клиническим признакам, в том числе и цитологии влагалищного мазка, устанавливается явная эстрогенная недостаточность. Наблюдения атрофии эндометрия при высоком уровне эстрогенов в моче описали также А. Ф. Златман (1960), А. Н. Супрунов (1962), Bret и соавт. (1955) и др.

Атрофия эндометрия наблюдалась как при высоком содержании эстрогенных гормонов в моче, так и при очень низком (Н. А. Калантарова, 1965). С другой стороны, в ряде случаев при минимальном выделении эстрогенов гистологическое исследование обнаруживало нормальную слизистую оболочку матки без признаков атрофии. Нарастание процента атрофических мазков с увеличением продолжительности менопаузы наблюдали также De Allende и Orias (1950), Scheffey (1957), Masukawa (1960), Koss и Durfee (1961). В то же время Berger и Keller (1954), De Waard и Halewijn (1961) не могли отметить заметного влияния продолжительности менопаузы на увеличение процента атрофических мазков.

В работе О. Н. Савченко (1967) при определении эстрогенов по методу Brown и полихромной окраске влагалищных мазков была показана корреляция между средним уровнем выделения эстрогенов и степенью пролиферации или атрофии влагалищного эпителия у женщин в менопаузе. Однако это соответствие было лишь при расчете средних величин, в каждом же отдельном наблюдении, особенно при однократном исследовании мазков и эстрогенов, его могло и не быть.

В связи с этим заслуживает внимания тот факт, что ряд авторов не нашли корреляции и между экскрецией эстрогенов с мочой и состоянием эндометрия. Так, McBride (1954) наблюдал одинаково высокую экскрецию эстрогенов как при железистокистозной гиперплазии эндометрия, так и при его атрофии.

Напротив, Э. И. Аксенова (1962), Г. М. Лещинюк (1965), Н. Н. Мезинова и соавт. (1969), Юлес и Холо (1963), Young и соавт. (1957) отмечают

полное соответствие между цитологической картиной влагалищного мазка и количественным содержанием эстрогенных гормонов в моче. Следует, однако, учитывать, что авторы обследовали женщин в чадородном возрасте.

И. Д. Арист и А. П. Неронова (1961) нашли соответствие между кольпоцитологическими данными и гистологической картиной эндометрия у большинства женщин с климактерическими кровотечениями.

Belvederi и Tartaglia (1961) при кольпоцитологическом обследовании женщин, имевших гиперплазию эндометрия в периоде менопаузы, обнаружили у большинства из них более или менее выраженную эстрогенную реакцию.

Esin (1968) на основании исследования влагалищных мазков у 243 женщин старше 50 лет, имевших кровотечение в менопаузе, установил, что у 227 из них мазки были атрофические и у 16 — пролиферативные (IV—III реакции). Из числа 16 женщин 11 были оперированы; при этом у 4 из них были обнаружены гормональноактивные опухоли яичников (текома — у 2, гранулезоклеточная опухоль — у 2), у 1 — фолликулярная киста яичника, у 1 — серозная киста и у 2 — поликистозные яичники.

В сообщениях последних лет все чаще встречаются указания на то, что гиперплазия эндометрия возникает не в связи с гиперэстрогенным состоянием. Нередко она формируется при «особой», повышенной чувствительности эндометрия к эстрогенам вообще или в результате длительного воздействия последних, даже при весьма незначительном их содержании (А. Ф. Златман и Н. В. Свечникова, 1960; Н. А. Калантарова, 1965; А. Ф. Добротина, 1966; Lajos и соавт., 1963, и др.).

Liu (1960) не нашел определенной корреляции между количеством поверхностных клеток во влагалищном мазке и состоянием эндометрия: даже при атрофии эндометрия у 20% женщин КПИ (кариопикнотический индекс — отношение в процентах количества клеток с пикнотическим ядром к общему количеству клеток) был большим, в том числе у 6% — очень большим; Naoug (1958) наблюдал у 20% женщин 60—70 лет КПИ свыше 15 и у 10% женщин

старше 70 лет КПИ, равный 10. Frost (1962), напротив, обнаружил совершенно атрофичные влагалищные мазки у женщин 60—80 лет, а Luksch и соавт. (1956) наблюдали нарастание атрофии во влагалищных мазках женщин до 64-летнего возраста, после чего вновь начинал повышаться процент пролиферативных мазков. Pundel (1957) наблюдал атрофические влагалищные мазки только у 80 женщин старше 60 лет.

Ряд авторов наблюдали эстрогенный тип влагалищных мазков у больных раком тела матки, находящихся в глубокой менопаузе (В. А. Мандельштам, 1958; Л. М. Берштейн и соавт., 1969; Liu, 1960 и др.).

Lajos и соавт. (1963) находили КПИ, равный 70—80, у одних женщин при экскреции эстрогенов с мочой 50—74 $\text{мкг}/24 \text{ ч}$, а у других — при экскреции всего лишь 9—12 $\text{мкг}/24 \text{ ч}$. То же наблюдал А. М. Супрунов (1961).

По данным Stoll (1960) и Raugato и соавт. (1964), у женщин в менопаузе, несмотря на низкое выделение классических эстрогенов, относительно нередко обнаруживается гиперэстрогенный тип влагалищных мазков.

Как полагает О. Н. Савченко (1967), по-видимому, даже не очень высокий уровень эстрогенов при непрерывном воздействии или очень слабое влияние антагонистов (например, прогестерона, кортикостероидов) могут привести к повышенной пролиферации влагалищного эпителия. Такого же мнения придерживаются М. Г. Арсеньева (1963), Н. Н. Мезинова и К. Т. Исина (1969), Stoll (1960), Bickenbach и Soost (1960) и др.

В течение последних 10—15 лет в литературе все чаще появляются указания на то, что гистологическая картина эндометрия не всегда правильно отражает состояние гормональной функции яичников (Е. Н. Петрова, 1959; К. Н. Жмакин, 1960; О. И. Топчиева, 1967, и др.). При различных патологических состояниях эндометрия (воспаление, перерастяжение при наличии подслизистого миоматозного узла, что вызывает нарушение трофики) или при особо повышенной чувствительности эндометрия слизистая оболочка матки не всегда адекватно отвечает на гормональное воздействие. Как отмечает О. И. Топчиева (1967),

эндометрий, особенно у женщин в периоде менопаузы, может как бы «застыть» в определенном состоянии, соответствующем уровню эстрогенной активности яичников, существовавшему несколько лет назад.

В литературе имеются данные о том, что влагалищный эпителий более чувствителен к действию эстрогенов, чем эндометрий (М. С. Малиновский и Е. Д. Свет-Молдавская, 1963; Е. И. Кватер, 1967, и др.). Еще в 1936 г. Paranicolaou и Shorr доказали наличие у женщин в менопаузе циклических изменений в эпителии влагалища при отсутствии сходных изменений в эндометрии. Pundel (1952) показал цитологически, а Mileff (1940) — гистологически большую реактивность на введение эстрогенов влагалищного эпителия, чем эндометрия. Отсутствие соответствия между цитологической картиной эндометрия и влагалищным мазком Korte (1960) объясняет действием различных фракций эстрогенов. По данным Ruck и Breuer (1960), эстриол обладает пролиферативным влиянием на влагалищный эпителий, но слабо действует на эндометрий. Исследования М. Г. Арсеньевой (1963), Triguet (1952) и др. свидетельствуют о том, что картины влагалищных мазков могут давать более точную оценку эстрогенной активности, чем данные исследования эндометрия.

Несоответствие между пониженным или нормальным уровнем выделения классических эстрогенов и высоким уровнем пролиферации эндометрия (железистая или железисто-кистозная гиперплазия) у женщин в менопаузе (Lajos и соавт., 1962, и др.) хорошо объясняется концепцией В. М. Дильмана (1968). Согласно точке зрения автора деятельность яичников после наступления менопаузы характеризуется выделением неклассических фенолстероидов, уровень которых в некоторых случаях может быть высоким.

Несоответствие между картинами влагалищных мазков и уровнем выделения эстрогенов с мочой, по мнению Н. А. Калантаровой (1965), в ряде случаев может быть связано с низкой по отношению к сумме всех эстрогенных фракций экскрецией эстриола (у некоторых больных эстриол в моче совершенно не выявлялся). В литературе встречаются также сообщения о том, что наибольшая зависимость обнаруживается

между картиной влагалищных мазков и содержанием в моче эстриола, а наименьшая — с содержанием в ней эстрадиола (Young и соавт., 1957, и др.).

С другой стороны, несоответствие между картиной влагалищных мазков и уровнем эстрогенов в моче у некоторых больных Н. А. Калантарова (1965) объясняет тем, что это связано с гормонами надпочечникового, а не яичникового происхождения. Указанное предположение основывается на совпадении кривых, особенно их «пиков», в выделении суммарных эстрогенов и 17-кетостероидов. Эстрогенные же «пики» в таких случаях не были подкреплены симптомами более или менее активной эстрогенной стимуляции по другим тестам функциональной диагностики (симптомами «зрачка», «листа папоротника» и др.).

С. С. Добротин и соавт. (1961), выявившие у больных, перенесших операцию Вертгейма, высокое содержание эстрогенов в моче (до 330 *мкг/сут.*), полагают, что нарастание количества эстрогенов в моче этих женщин идет, по-видимому, за счет коры надпочечников. Несмотря на большое содержание эстрогенов в моче, влагалищные мазки этих женщин были I и II реакции и лишь в отдельных случаях III реакции. Такое же несоответствие у женщин в менопаузе наблюдала и Е. М. Вихляева (1966).

Картина влагалищных мазков у подобных больных, несмотря на значительное количество эстрогенов в моче, приобретала, по данным С. С. Добротина и соавторов, «мужской» тип, т. е. соответствовала воздействию андрогенов, а не эстрогенов. На этом основании авторы высказывают предположение, что влагалищный эпителий является весьма чувствительным к эстрогенам лишь яичникового происхождения.

Guinot-Segui (1956) считает, что нарушения уровня эстрогенных гормонов в сторону как повышения, так и понижения более четко проявляются по картине влагалищных мазков, чем по гистологической картине эндометрия.

Н. А. Калантарова (1965) также приходит к выводу, что влагалищные мазки — очень ценный тест при глубоких дисфункциях яичников: при резко выраженной эстрогенной недостаточности или, наоборот, при длительной гиперэстрогении. В таких случаях

наблюдается соответственно I и II или IV реакция мазков.

К. Н. Жмакин и соавт. (1966) полагают, что цитологическая картина влагалищного мазка отражает сумму гормональных влияний в женском организме (не только эстрогенных, но и андрогенных) и является одним из наиболее ясно выраженных критериев функционального состояния женской половой системы, особенно при проведении динамических наблюдений. Установлено, что наибольшее значение при оценке функции яичников имеет кариопикнотический индекс, показатели которого наиболее точно совпадают с уровнем выделения с мочой эстрогена.

Другим тестом, способствующим определению гормональной функции яичников, является феномен кристаллизации шеечной слизи. На способность шеечной слизи кристаллизоваться впервые обратил внимание Рарапícolaou (1946). Это явление было названо им *феноменом арборизации* из-за сходства с ветвями дерева. Rydberg (1948) назвал его *феноменом листа папоротника*. Он же установил наличие связи между кристаллизацией шеечной слизи и фазами нормального менструального цикла. Позже ряд авторов указывали на зависимость этого феномена от функции яичников, связывая появление кристаллизации слизи с их эстрогенной активностью. Под влиянием эстрогенных веществ слизистое отделяемое шеечного канала кристаллизуется в виде листа папоротника. Изучению феномена кристаллизации шеечной слизи посвящено очень большое количество работ.

~~Причины~~ арборизации шеечной слизи еще не вполне изучены. Считают, что изменение степени кристаллизации слизи зависит от состояния в ней коллоидов, а также присутствия солей (хлористого натрия, хлористого калия) и влияния катаболитов — эстрогенов и прогестерона (А. М. Созанский, 1960; К. Н. Жмакин и соавт., 1966, и др.). По мнению большинства авторов, кристаллизация обусловлена взаимодействием в слизи поваренной соли и муцина; содержание хлоридов и муцина к середине менструального цикла значительно увеличивается — от 0,1 до 1,5% (М. С. Малиновский и Е. Д. Свет-Молдавская,

1963, Sos, 1955, и др.). Кроме того, отмечено, что с повышением рН среды интенсивность кристаллизации возрастает (А. И. Ступко и С. Н. Кульбашник, 1962).

Наблюдениями большого числа исследователей установлено, что симптом кристаллизации слизи шейного канала появляется в стадии пролиферации, начиная с 6—8-го дня менструального цикла. Постепенно к середине цикла (к моменту овуляции) степень кристаллизации усиливается, а затем происходит дезорганизация кристаллов. К 20—22-му дню цикла в норме этот симптом уже не обнаруживается.

Р. Ф. Калашникова (1963) обнаружила кристаллизацию слизи шейного канала и во 2-й фазе цикла, хотя и слабее выраженную, причем с характерным рисунком расположения элементов относительно друг друга — радиально и крестообразно. По данным автора, элементы кристаллизации исчезают полностью только за 2—3 дня до начала менструации.

Вместе с тем большинство авторов полагают, что наличие прогестерона в организме женщины препятствует арборизации шейной слизи, крестообразное же расположение кристаллов обычно наблюдается в период наиболее выраженной кристаллизации, что соответствует наибольшей экскреции эстрогенов (В. Н. Фишер, 1962). С. С. Дегтярев (1963), Г. Ф. Хрусталева (1963), Pariente и соавт. (1956) и др. этот тест относят к весьма ценным методам исследования циклических изменений, связанных с менструацией. Авторы полагают, что под влиянием эстрогенов степень кристаллизации усиливается, а под влиянием гормона желтого тела уменьшается. Степень кристаллизации, таким образом, может указывать на степень эстрогенной стимуляции: чем лучше выражена кристаллизация, тем выше эстрогенная стимуляция, и наоборот.

Zondek (1956) и Puck (1958) наблюдали появление кристаллизации шейной слизи у женщин в менопаузе через несколько часов после введения эстрогенов. По данным Tekker (1966), у женщин, находящихся в менопаузе от двух и более лет, феномен кристаллизации шейной слизи был всегда отрицательным.

Е. И. Кватер (1967) отмечает, что тест кристаллизации слизи шейечного канала хотя и не является строго специфичным, тем не менее он косвенно свидетельствует о динамике эстрогенной активности в течение менструального цикла. По мнению автора, тест достоверен только при резко выраженной (массивной) арборизации. Постоянно положительный симптом кристаллизации, не меняющийся в течение всего менструального цикла, говорит об ановуляторном характере цикла и свидетельствует о гиперэстрогении.

Симптом кристаллизации («лист папоротника») как дополнительный метод функциональной диагностики признается большинством авторов (М. С. Машиновский и Е. Д. Свет-Молдавская, 1963; В. Н. Фишер, 1962; Е. И. Кватер, 1967; С. С. Дегтярев, 1963; Юлес и Холо, 1963, и мн. др.).

Фигуры кристаллизации могут возникать и при высыхании других жидких сред женского организма, например слизи из зева или носа, слезной, спинномозговой жидкости, околоплодных вод, содержимого кист яичников, слюны и пр. Однако наиболее типичные циклические изменения в соответствии с фазами менструального цикла обнаруживаются в слизи из канала шейки матки и носа (К. Н. Жмакин и соавт., 1966; Naimović и соавт., 1958; Ullery, Shabanah, 1959).

Р. Ф. Калашникова (1963), проведя параллельные исследования кристаллизации шейечной слизи и слюны у 40 женщин на протяжении от 1 до 5 циклов, получила почти во всех случаях однотипную кристаллизацию в обоих субстратах, но кристаллизация в слюне получалась более тонкой (нежной). На основании полученных данных автор пришла к выводу, что в необходимых случаях (у девственниц или у женщин с обильными маточными кровотечениями и др.) исследование кристаллизации шейечной слизи может быть с успехом заменено исследованием кристаллизации слюны.

Ряд авторов, наблюдая параллельно за несколькими тестами функциональной диагностики у здоровых женщин, обнаружили полный параллелизм и совпадение в их показателях (Bulbrook, Greenwood, 1957; Vandekerckhove, 1957, и др.).

В. Н. Фишер (1962) на основании комплексного изучения показателей нескольких тестов функциональной диагностики в динамике у 107 женщин (здоровых и с различными нарушениями функций яичников) отмечает, что чем больше нарушено функциональное состояние половых органов, тем меньше имеется совпадений в показателях различных тестов функциональной диагностики. То же отмечают Н. А. Калантарова (1965), Komogowska (1954) и др.

Для суждения о гормональном статусе женщин с кровотечениями в менопаузе в настоящей работе были исследованы влагалищные мазки и феномены кристаллизации шейечной слизи и слюны у 142 больных.

Оценка состояния влагалищного эпителия производилась по классификации Geist и Salmon (1939) с учетом дополнений, внесенных различными исследователями позднее (Е. И. Кватер и И. Д. Арист, 1966; И. Д. Арист, 1967; Pundel, 1957). При исследовании влагалищных мазков женщин в менопаузе эта классификация представляется более удобной, чем классификация Schmitt (1954), которая, в свою очередь, имеет ряд преимуществ при оценке влагалищных мазков, взятых у женщин в чадородном возрасте.

Таким образом, в зависимости от эстрогенной насыщенности организма у обследованных женщин были выделены следующие типы влагалищных мазков и соответствующий им клеточный состав влагалищного содержимого:

гиперэстрогенный тип — IV степень реакции;

тип умеренного эстрогенного воздействия — III степень реакции;

прогестероновый тип — III степень (соответственно секреторной фазе цикла или лабьевидной форме клеток),

смешанный тип — III или II степень реакции (в зависимости от преобладания промежуточных или парабазальных клеток);

регрессивный тип — II или I степень реакции (в зависимости от соотношения парабазальных и базальных клеток);

андрогенный тип — II степень реакции (по профилю андрогенов).

Оценка степени кристаллизации шеечной слизи и слюны производилась согласно принятым в отечественной литературе обозначениям типов кристаллизации (К. Н. Жмакин и соавт., 1966) (табл. 4).

ТАБЛИЦА 4

Оценка типов кристаллизации шеечной слизи и слюны
(по К. Н. Жмакину и соавт., 1966)

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

Результаты настоящего исследования представлены в таблицах 5 и 6. На основании изучения картин влагиалищных мазков, кристаллизации шеечной слизи и слюны и состояния эндометрия у женщин с постклимактерическими кровотечениями без признаков злокачественной опухоли были выделены следующие 10 групп (табл. 5).

Данные табл. 5 свидетельствуют о том, что полное соответствие показателей всех четырех тестов определения гормональной насыщенности организма женщин отмечено только у 37 (группы I и VII) из общего числа 83 ($44,6 \pm 8,2\%$). В то же время соответствие состояния эндометрия и данных цитологиче-

ТАБЛИЦА 5

Сравнительные результаты исследования влагалищных мазков, кристаллизации шеечной слизи и слюны и состояния эндометрия у женщин с кровотечениями в менопаузе неопухоловой этиологии

Состояние эндометрия	Группа	Число больных	Влагалищный мазок		Кристаллизация	
			тип	КПИ	шеечной слизи	слюны
Пролиферативные процессы (пролиферативная фаза, железистая гиперплазия, полипоз, дисплазия)	I	4	III, III-IV	2-80	+++	++, +++
	II	4	III, III-IV	2-10	-	++, +++
	III	10	III, III-IV	3-15	-, +	-, +
	IV	10	Андрогенный II		-	-, +
	V	5	I, II		-	++
Аденоматоз	VI	3	I, II		-	+, ++
Атрофия	VII	33	Андрогенный I, II		-	-, +
	VIII	3	I, II		-	++
	IX	7	III, III-IV	2-5	-	-, +
	X	4	III, III-IV	3-20	-	++
Всего . . .	-	83	-	-	-	-

ской картины влагалищного мазка было установлено у 54 женщин (группы I, II, III, VII и VIII), т. е. у $65,1 \pm 6,5\%$.

Эти данные свидетельствуют о том, что у женщин, находящихся в менопаузе свыше 2 лет, отсутствует феномен кристаллизации шеечной слизи и лишь у двух женщин он оказался резко положительным (менопауза 5 лет и 7 лет). Кроме того, незначительная кристаллизация шеечной слизи (+) имела место у трех больных, из них у двух после гормонотерапии.

Напротив, феномен кристаллизации слюны, более или менее резко выраженный, наблюдался почти у всех женщин как с гиперпластическими, так и с

атрофическими процессами в эндометрии и слизистой влагалища и отсутствовал только у 12 женщин ($14,5 \pm 10,6\%$); у большинства женщин феномен кристаллизации слюны был выражен на одну степень больше, чем шейной слизи.

В одном наблюдении у женщины, имевшей железисто-кистозную гиперплазию эндометрия и III—IV реакцию влагалищного мазка при отсутствии феномена кристаллизации шейной слизи, был обнаружен совершенно необычный тип кристаллизации слюны — в виде пальмовых листьев, описание которого нам нигде не удалось встретить.

Табл. 5 показывает, что отсутствие корреляции между картиной влагалищного мазка и состоянием эндометрия имело место у 26 больных ($31,3 \pm 9,3\%$), причем у 15 женщин, эндометрий которых находился в состоянии той или иной пролиферации (группы IV и V), картина влагалищного мазка показывала одну из степеней регрессии. В ряде случаев у некоторых больных этой группы, находившихся в ранней менопаузе, состояние регрессии можно объяснить резким снижением гормональной стимуляции, на которое реагировали более «подвижные» тесты, какими являются состояние эпителия влагалища, а также феномены кристаллизации шейной слизи и, в известной мере, слюны, в то время как картина эндометрия «застыла», отстав на несколько месяцев (О. И. Топчиева, 1967). У 11 женщин (группы IX и X), наоборот, наблюдались пролиферативные типы влагалищных мазков (III, III—IV реакция) при атрофии эндометрия, причем 9 из них также имели положительный феномен кристаллизации слюны (у 4 — ++, у 5 — +). Подобное соотношение рассматриваемых тестов, возможно, связано с тем, что у этих женщин происходит усиленное выделение неклассических фенолстероидов, действующих в первую очередь на эпителий влагалища (В. М. Дильман, 1968).

Данные табл. 5 показывают, что у женщин в менопаузе как феномен кристаллизации шейной слизи, так и феномен кристаллизации слюны являются малозначащими и непригодными для оценки гормональной насыщенности организма.

Сравнительные результаты исследования влажных мазков и кристаллизации щечной слюзы и слюны у женщин с кровотечениями в менопаузе, вызванными злокачественными опухолями

Гистологический диагноз	Группы	Число больных	Влагалищные мазки		Кристаллизация		Примечание
			тип	КПИ	щечной слюзы	слюны	
Рак тела матки	I	1	III		++	++	
	II	6	III-IV	2-20	++	++	
	III	7	III-IV	4-10	-	+	
	IV	32	I, II		-	+	
	V	2	I, II		-	++	
Карциносаркома матки	VI	1	III-IV	4	-	++	
	VII	1	II		-	-	
	VIII	3	Андрогенный, I, II		-	+	
Рак шейки канала	IX	5	Андрогенный, I, II		-	-	
Рак маточной трубы	X	1	IV	90	-	++	Железистокислотная гиперплазия эндометрия
Рак яичника (опухоль Крукенберга)							
Всего		59					

Сравнительные результаты исследования влагалищных мазков и феноменов кристаллизации шейечной слизи и слюны у женщин с постклимактерическими кровотечениями, вызванными злокачественными опухолями внутренних половых органов, отражены в табл. 6.

Таким образом, пролиферативные типы влагалищных мазков (III, III—IV) были обнаружены только у $\frac{1}{3}$ больных раком тела матки (у 14 из 48). Можно предполагать, что пролиферация эпителия в этих случаях была вызвана экскрецией неклассических фенолстероидов гиперплазированной тека-тканью яичников, которая у $\frac{2}{3}$ больных обычно бывает повышенной (Л. М. Берштейн и соавт., 1968; 1969; Я. В. Бохман, 1972). В остальных наблюдениях у больных раком тела матки были выявлены атрофические типы влагалищных мазков и отсутствие кристаллизации шейечной слизи и слюны (последняя имела место практически только у двух больных).

Эти наблюдения позволяют присоединиться к мнению Я. В. Бохмана и Л. А. Дановой (1968) в отношении того, что выдвинутая В. М. Дильманом (1961, 1968) концепция о роли возрастного и патологического повышения гипоталамо-гипофизарной деятельности в формировании условий, способствующих возникновению гормональнозависимых опухолей, подтверждается только у части больных раком тела матки, у остальной же части этих больных следует предполагать другие патогенетические механизмы.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АСПИРАТОВ ИЗ ПОЛОСТИ МАТКИ

Цитологическая диагностика рака, в частности, шейки и тела матки, получила свое развитие после появления монографии Rapanicolaou и Traut (1943). В течение последних двух десятилетий для диагностики рака тела матки наряду с диагностическим выскабливанием полости матки все шире стал применяться метод цитологического исследования аспирата. В настоящее время имеется ряд атласов и монографий по цитологической диагностике злокаче-

венных опухолей различных локализаций, а также специальных монографий по цитодиагностике злокачественных опухолей женских половых органов.

Цитологическая диагностика рака тела матки путем исследования аспирата, полученного из полости матки, является весьма эффективной, так как число ошибок не превышает 15—16% (Я. П. Цвайнер, 1954; В. А. Мандельштам, 1958; Е. А. Свиндлер; В. А. Мандельштам и И. Л. Юдковская, 1967, 1968; Necht, 1956; Dellepiane, Russo, 1962, и др.). Этот метод диагностики менее трудоемок, чем исследование взятых из заднего свода влагалищных мазков, в которых обилие клеток плоского эпителия влагалища существенно снижает информативность.

При исследовании влагалищных мазков рак тела матки был диагностирован лишь в 62—72% случаев (В. А. Мандельштам, 1958; Necht, 1953; Graham, 1960; Naam, 1962). Лишь отдельные авторы получили достаточно высокий процент распознавания рака тела матки путем исследования влагалищных мазков (Papanicolaou, Traut, 1953, —90,7%; Graham, 1963, — 85%).

За последние 10—15 лет появилось много публикаций, посвященных дальнейшей разработке методов получения материала из полости матки для исследования и цитологической характеристики мазков (Е. В. Новикова, 1953; Л. В. Анфиногенова, 1957; А. И. Ступко, 1962; Б. И. Железнов, 1968; Boschann, 1957, и др.). Как известно, цитологическое исследование позволяет обнаружить преклинический, бессимптомно протекающий рак тела матки в некоторых случаях за 6 месяцев — 1 год до возможности гистологического подтверждения диагноза (Ю. Т. Коваль и К. А. Петровская, 1952; А. Б. Гиллерсон и А. С. Пшеничникова, 1960).

По мнению большинства авторов, цитологическая диагностика рака тела матки более трудна, чем рака шейки матки, вследствие менее резко выраженного полиморфизма опухолевых клеток, который до сих пор является основным и самым надежным признаком в цитологической диагностике рака.

В то же время при неопухолевых процессах, например при гиперплазиях эндометрия, особенно

атипичных, эндометритах, в частности туберкулезных, в аспиратах из полости матки могут наблюдаться комплексы клеток с признаками атипии, трудно отличимыми от опухолевых (М. С. Ермина и Н. А. Цагикян, 1957; Boschann, 1957; Koss, Durfee, 1962, и др.).

Вместе с тем применение цитологического метода исследования позволяет также существенно улучшить своевременное, дооперационное распознавание рака маточной трубы, который может явиться одной из причин постклимактерических кровотечений (А. А. Зарапов и Э. А. Шурыгина, 1963; Castillo, 1958; Schenck, 1964, и др.).

Цитологическое исследование аспиратов из полости матки было произведено в НИИО у 172 женщин, имевших постклимактерические кровотечения. Аспират из полости матки и шейечного канала забирался шприцем Брауна. Общие результаты цитологических исследований аспиратов из полости матки у женщин с кровотечениями в менопаузе рассмотрены в табл. 7.

Учитывая, что цитологическая характеристика картин аспиратов из полости матки, особенно при отсутствии злокачественной опухоли, мало известна практическим врачам, ниже приводятся достаточно подробные данные о картинах, соответствующих различному гистологическому строению эндометрия.

В связи с общностью цитологических картин ряда аспиратов оказалось целесообразным их объединение в одну общую группу. Таких женщин было 74 человека, у которых в соскобах признаки патологической пролиферации эндометрия отсутствовали. Сюда вошли 62 женщины с атрофией эндометрия, причем у 42 из них в соскобах были обнаружены небольшие обрывки нефункционирующего, большей частью инволютивного эндометрия с единичными или немногочисленными мелкими железами или лишь обрывками желез, высланными эпителием преимущественно индифферентного типа, а у 20 соскобы не были получены или в них отсутствовали элементы эндометрия, и у 12 остальных в соскобах был обнаружен эндометрий пролиферативного типа (см. табл. 7).

ТАБЛИЦА 7

Результаты цитологических исследований аспиратов из полости матки у женщин с кровотечениями в менопаузе

Гистологические данные	Число больных	Цитологические данные		
		норма	подозрение на злокачественную опухоль	злокачественная опухоль
Атрофия эндометрия	62	61	1	—
Эндометрит	3	3	—	—
Эндометрий пролиферативного типа	12	11	1	—
Железистая гиперплазия эндометрия	11	11	—	—
Полип эндометрия	11	9	2	—
Аденоматоз эндометрия	6	3	2	1
Злокачественные опухоли:				
рак тела матки	52	5	2	45
рак шейного канала	4	—	1	3
саркома матки	4	1	—	3
рак маточной трубы	7	1	3	3
Всего	172	105	12	55

Характер клеточных элементов в мазках из аспиратов этих больных был однотипен; различия носили в основном количественный характер.

В мазках встречались мелкие и крупные группы, пласты и тяжи из «спокойных» эндометриальных клеток с округлыми или слегка овальными ядрами, иногда с фигурами митозов. Часть этих групп и пластов клеток могла быть отнесена к эндоцервикальному эпителию, который отличается от эндометриального лишь несколько большими размерами клеток или более эозинофильной цитоплазмой (Koss, Duffee, 1962). Однако отличить в мазках эндоцервикальный эпителий от эндометриального очень трудно, а иногда и невозможно, особенно при гиперплазиях эндометрия, когда размеры клеток и ядер увеличены;

на это указывают также Н. Н. Шиллер-Волкова и соавт. (1964) и др.

Наряду с пластами клеток с явно эпителиальной компоновкой, с четкими межклеточными границами в отдельных пластах встречались участки с более рыхлым, иногда сетевидным расположением клеточных элементов, в которых не всегда с уверенностью можно выделить и решить, являются ли клетки эпителиальными или стромальными. С большей долей вероятности их удастся различить в таких фрагментах слизистой, в которых сохраняются признаки тканевой организованности: имеются участки и эпителия и стромы. В пользу стромальной природы клеток свидетельствуют крупные округлые ядра со своеобразным более или менее закономерно повторяющимся распределением крупноглыбчатого хроматина, отчетливо образующего несколько выраженных хромоцентров.

Количество клеточных элементов и тканевых обрывков эндометрия в аспиратах этой группы больных было различным. Заслуживает быть отмеченным, что из 15 женщин, у которых соскоба не было получено или он не содержал эндометриальных структур, тем не менее в аспиратах обнаруживалось умеренное или даже большое количество обрывков эндометрия. Среди женщин с нефункционирующим и атрофичным эндометрием в аспиратах умеренное и большое количество эндометриальных структур наблюдалось у одной трети, тогда как у женщин с активным, функционирующим эпителием они встречались, естественно, чаще, почти у половины.

Весьма интересным фактом, характерным для этой группы, было наличие митозов. Они были обнаружены у 16 больных, причем у 12 из них митозы были единичными и у 4 — множественными. В этих случаях преобладали ранние фазы деления (профазы). Из 4 женщин с множественными митозами у 2 эндометрий оказался в пролиферативной фазе, которой свойственна высокая митотическая активность. У всех остальных женщин либо в соскобах были мелкие обрывки эндометрия с единичными железами пролиферативного типа, либо соскоба получить вообще не удалось. Ни у одной из них в соскобе

митозы обнаружены не были. Таким образом, даже при атрофии эндометрия в отдельных случаях может наблюдаться довольно высокая митотическая активность в некоторых его участках.

Наличие в аспирате клеточных элементов и тканевых обрывков эндометрия (нередко даже в большом количестве) в тех случаях, в которых при диагностическом выскабливании совсем не удается получить соскоба, представляет значительный интерес. Это может быть объяснено, с одной стороны, тем, что истонченный эндометрий практически весь попадает в аспират, а с другой — тем, что мелкие обрывки эндометрия, попадая в соскоб, могут либо потеряться в процессе проводки и заливки материала, либо, располагаясь при заливке материала на различных уровнях блока, не попадать в плоскости срезов.

В связи с этим можно рекомендовать чаще использовать материал соскобов для приготовления мазков, особенно в тех случаях, в которых скудный соскоб не содержит тканевых частиц, достаточных по своим размерам для гистологической обработки.

В мазках встречались также группы и комплексы атипичных клеток, иногда — скопления «голых» гиперхромных, частью разрушенных ядер, нередко пронизанные лейкоцитарным инфильтратом.

На основании сопоставления цитологических и гистологических препаратов можно говорить о том, что такие участки в цитологических препаратах соответствуют в гистологических участкам атрофии желез в эндометрии. В них выражены дистрофические и дегенеративные изменения в клетках, сопровождающиеся рексисом и лизисом ядер, а также цитоллизом, в результате которого появляются «голые» ядра. Склерозирующаяся строма атрофического эндометрия сдавливает железы неравномерно, вследствие чего клетки и ядра принимают уродливую форму. Дистрофические изменения наблюдаются не только в эпителиальных клетках, но и в клетках стромы. Все это вместе взятое создает впечатление ложного полиморфизма и может привести к необоснованному диагнозу рака.

В мазках этой группы больных, кроме клеток эндометрия, часто встречались лейкоциты (большей

частью нейтрофилы, реже лимфоциты). Гистиоциты встречались как одноядерные со светлой нежной, часто вакуолизированной цитоплазмой и с небольшим центральным или эксцентрично расположенным ядром, так и крупные многоядерные, иногда гигантских размеров, с десятками мелких мономорфных ядер. Как отмечают Н. Н. Шиллер-Волкова и соавт. (1964), гистиоциты часто обнаруживают в эндометрии женщин, находящихся в менопаузе.

Нередко гистиоциты образовывали скопления, и тогда их особенно трудно, а порой и невозможно было отличить от клеток эндометрия.

Ко второй группе были отнесены трое больных с эндометритом. При гистологическом исследовании соскоба у одной из них был обнаружен хронический неспецифический эндометрит, у двух же других — эндометрит туберкулезной этиологии. Ни у одной из двух последних женщин в цитологических препаратах не было обнаружено картин, характерных для туберкулеза. При цитологическом исследовании у одной из них в мазке наряду с обрывками эндометрия содержалось большое количество гистиоцитов, а у второй — среди скоплений нейтрофилов и лимфоцитов присутствовали элементы эндометрия с заметными признаками клеточной атипии, которые можно было рассматривать как реактивные изменения при туберкулезе. Пролиферация и реактивные изменения эндометрия при туберкулезе могут приобретать столь выраженные признаки клеточной атипии, что такой эпителий становится трудно отличимым от опухолевого (М. С. Ермина и М. А. Цагикян, 1957; Koss, Durfee, 1962). М. С. Ермина и М. А. Цагикян считают, что приблизительно в 50% случаев в эндометриальном мазке можно обнаружить признаки туберкулеза, так как туберкулезные бугорки располагаются, по данным патогистологов, большей частью в поверхностных слоях эндометрия.

В результате периодической смены эндометрия они вместе с эндометрием попадают в отделяемое полости матки.

Третью группу составили 22 женщины с гиперпластическими процессами в эндометрии. Сюда вошли 11 женщин, имевших железистую и железисто-ки-

стозную гиперплазию эндометрия, и 11 женщин с полипами эндометрия.

Характер клеточных и тканевых элементов, обнаруживаемых в мазках при полипах эндометрия, большей частью мало чем отличался от того, который был свойствен аспиратам, получаемым у женщин первой группы, когда в соскобах отсутствовали признаки патологической пролиферации эндометрия. Обычно встречались пласты мономорфных эндометриальных клеток. Следует отметить, что ни у одной из больных полипозом эндометрия в аспирате не содержалось большого количества клеточных и тканевых элементов. В то же время у половины женщин с железистой гиперплазией эндометрия обращало на себя внимание обилие в аспиратах клеточного материала в виде обрывков слизистой оболочки матки самой разнообразной величины и формы, состоявших из элементов эпителия и стромы и занимавших порой большие участки в препарате. При железистой гиперплазии эндометрия клетки и их ядра часто становятся более грубыми, а ядра, кроме того, и более компактными, насыщенными хроматином.

Обнаружение подобной клеточной и ядерной атипии, которая не укладывается в представление об опухолевой, но вместе с тем выходит за пределы нормы, в сочетании с обилием эндометриальных структур в мазке позволяет уже по данным цитологической картины полагать о наличии в эндометрии пролиферативного, гиперпластического процесса.

Вместе с тем какой-либо специфической цитологической картины, по которой можно было бы судить о наличии полипа эндометрия, обнаружить не удалось. К такому же выводу пришли Pegini и Gasparini (1967), занимавшиеся изучением цитологии полипов полости матки и шейечного канала. В одном наблюдении у больной в аспирате была обнаружена резкая атипия клеток, которая послужила основанием для неправильного отнесения ее к опухолевой.

В отдельную группу выделены шесть женщин, имевших аденоматоз эндометрия. По определению О. И. Топчиевой (1967), аденоматоз следует относить к патологической пролиферации эндометрия, в которой утрачиваются черты, свойственные гормо-

нальной гиперплазии, и появляются структуры, имеющие сходство с злокачественными разрастаниями. Поэтому естественно, что при аденоматозах наряду с гиперплазией железистой ткани наблюдаются и изменения со стороны эпителия желез в виде утраты эпителиальными клетками дифференцировки и появления в результате этого анаплазированного эпителия. Клетки и ядра при этом делаются более крупными, увеличиваются размеры ядрышка. Часто цитоплазма становится эозинофильной, в ядрах более резко выражены глыбки хроматина, появляются гиперхромные ядра.

В мазках большинства больных клеточного материала было много. Встречались как крупные обрывки эндометрия с тяжами и пластами эпителиальных клеток и участками цитогенной стромы, которые местами трудно было разграничить, так и пласты и комплексы явно пролиферирующего эпителия. В одних случаях это были обрывки довольно высоко дифференцированной железистой ткани, в других — комплексы, состоящие из менее дифференцированных довольно мономорфных мелких клеток, в-третьих, неправильные комплексы клеток с явными признаками клеточной анаплазии. Клетки в таких комплексах были разнообразными по величине, форме и окраске (рис. 1, а). Встречались крупные клетки с резко вакуолизированной цитоплазмой, ядра с неравномерным распределением хроматина, то гипо-, то гиперхромные, фигуры митотического деления.

Поэтому оказалось вполне закономерным, что из 6 женщин с аденоматозом у одной цитологически был поставлен диагноз рака тела матки и у двух — высказано подозрение на наличие этого процесса.

В последнюю из разбираемых групп вошли 67 больных, имевших злокачественную опухоль внутренних половых органов; у 52 из них был рак тела матки, у 4 — саркома матки, у 4 — рак шейного канала и у 7 — рак маточной трубы.

В цитологических препаратах из аспириатов больных раком тела матки были обнаружены пласты, комплексы, группы опухолевых клеток с достаточно резко выраженными признаками опухолевой пролиферации; иногда это были целые поля, занятые опу-

холевыми элементами, имевшими солидноальвеолярное строение.

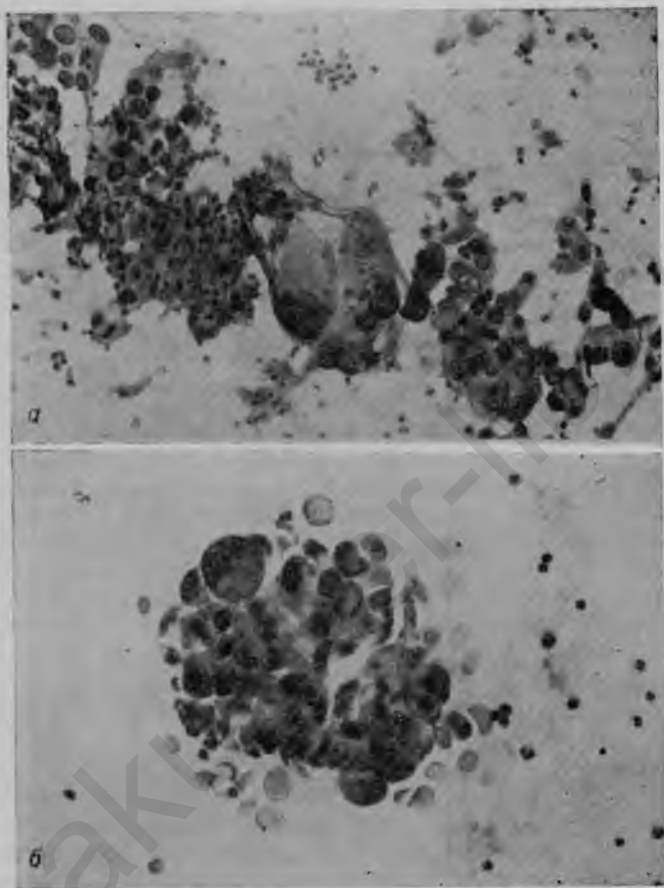


Рис. 1. Аспираты из полости матки. Цитологические картины. *a*—рак тела матки; полиморфизм опухолевых клеток. Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 200; *b*—рак маточной трубы; комплекс полиморфных клеток и ядер. Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 380.

Наиболее трудными для распознавания по цитологическим препаратам представляются высокодифференцированные железистые и железистосолидные

раки, в которых клеточный полиморфизм может быть выражен нерезко.

При раках, развивающихся на фоне аденоматоза эндометрия, наряду с комплексом опухолевых клеток нередко можно встретить обрывки железистой ткани, выполненной пролиферирующим многоядным, нередко атипичным эпителием. Обнаружение подобных структур дает основание для цитологического диагноза рака, развивающегося на фоне аденоматоза. При раках с очагами плоскоклеточной метаплазии (аденоакантомах) в цитологических препаратах некоторых больных встречались структуры такого же характера.

Кроме клеток опухоли, в мазках встречались в том или ином количестве клетки красной и белой крови и гистиоциты.

При цитологическом исследовании аспиратов 52 больных раком тела матки он был диагностирован у 45 женщин и заподозрен еще у двух. В остальных 5 наблюдениях цитологически рак тела матки не был обнаружен. Однако фактически ошибочный отрицательный диагноз был поставлен только у 3 женщин, так как у 2 других было метастатическое поражение тела матки (рак прямой кишки и рак молочной железы), локализовавшееся интрамурально без выхода в полость матки. Вследствие этого, естественно, рак не был диагностирован, так же как и при гистологическом исследовании соскобов.

Опухолевый полиморфизм клеток и их ядер был особенно резко выражен в аспиратах больных саркомой матки. В мазках этих больных выявлялись большое количество митозов, уродства ядер клеток и их своеобразная фрагментация. Высокую степень полиморфизма клеточных элементов смешанных мезодермальных опухолей наблюдали в цитологических мазках также Nelson и Holmquist (1962), большое количество митозов — Burghardt (1957). Из 4 больных саркомой матки цитологически заболевание не могло быть распознано только у одной, имевшей малигнизировавшую лейомиому, не прораставшую в полость матки.

Из 4 больных с карциномой шеечного канала последняя была цитологически правильно диагностирована у 3 и заподозрена у одной.

Всего злокачественные опухоли матки (рак и саркома тела матки, рак шеечного канала) были цитологически распознаны при исследовании аспиратов у 51 больной из 60, заподозрены у 3 и не были диагностированы у 6. Однако из этих 6 больных 3 должны быть исключены, так как у них опухоль располагалась интрамурально, не проникая в полость матки (две больные с метастатическим поражением матки и одна — с малигнизированной лейомиомой матки).

Таким образом, цитологическое исследование позволило выявить опухоль у 51 и заподозрить ее наличие еще у 3 из 57 больных злокачественными опухолями матки (тела и шеечного канала), что составляет $94,9 \pm 2,34\%$ правильных диагнозов.

Произведенное цитологическое исследование аспирата из полости матки позволило выявить рак тела матки у трех женщин, у которых при гистологическом исследовании соскоба опухоли обнаружено не было. Наличие у этих больных рака было подтверждено последующим гистологическим исследованием соскоба, взятого повторно, или удаленной матки.

В трех других наблюдениях женщин, у которых при первом гистологическом исследовании соскоба был обнаружен рак тела матки, а в повторно взятом — опухолевых элементов не обнаруживалось, цитологическое исследование аспиратов из полости матки позволило своевременно установить наличие остатков опухоли. Случаи, подобные вышеприведенным, подтверждающие большое значение и достоверность цитологической диагностики рака тела матки, были описаны также и в предыдущих наших работах (В. А. Мандельштам, 1958; В. А. Мандельштам и Е. А. Свиндлер, 1966; В. А. Мандельштам и И. Л. Юджовская, 1968).

Особого внимания заслуживает возможность цитологической диагностики рака маточной трубы. Как известно, еще до недавнего времени рак трубы диагностировался только на операционном столе. Применение цитологической диагностики позволяет заподозрить наличие рака этой локализации до операции

(положительные цитологические данные при отрицательных результатах гистологического исследования соскоба из полости матки).

Из 7 больных раком маточной трубы цитологическое исследование аспирата из полости матки позволило установить наличие опухоли у 3 (рис. 1, б) и заподозрить ее еще у трех. У одной больной опухолевые элементы в аспирате отсутствовали.

Всего же при исследовании аспиратов из полости матки у 172 больных с кровотечением в менопаузе (см. табл. 7) правильный цитологический диагноз был установлен у 158 (91,2%). Неправильный цитологический диагноз был поставлен у 14 больных (8,8%), в том числе ложноотрицательный — у 7 и ложноположительный — у 7 (в том числе у 3 женщин с аденоматозом эндометрия).

Заслуживают внимания также данные о 5 женщинах, у которых после диагностического выскабливания, давшего отрицательные результаты, при последующем диспансерном наблюдении и цитологическом обследовании были обнаружены структуры, подозрительные на рак. Эти больные были вновь госпитализированы; у трех из них был обнаружен рак тела матки, у одной — рак маточной трубы и у одной — преинвазивный рак шейечного канала (см. гл. V).

Рассмотренные выше материалы свидетельствуют о большом значении цитологического исследования аспиратов из полости матки как при первичном обследовании женщин с постклимактерическими кровотечениями, так и в течение последующего наблюдения за ними.

ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОГРАФИЯ

Первое сообщение о получении рентгеновского изображения полости матки было сделано в 1905 г. М. И. Неменовым (1934). Работы М. Х. Бабаяна (1961), Г. П. Лоскутовой (1961), В. Е. Спирова (1963) и ряда других авторов показали, что метод гистеросальпингографии позволяет выявить определенные морфологические изменения в матке, которые

могут быть причиной климактерических и постклимактерических кровотечений (субмукозные фиброматозные узлы, полипы, гиперплазия эндометрия и др.).

Многие авторы этот метод относят к весьма ценным диагностическим приемам, особенно в диагностике злокачественных опухолей матки (Г. П. Лоскутова, 1961, 1964; Л. И. Чарквиани и соавт., 1968; А. И. Ступко и Т. П. Колесникова, 1969; В. П. Тобилович, 1969, и др.). Гистеросальпингография позволяет установить локализацию и степень распространения злокачественного процесса в полости матки (Г. П. Лоскутова, 1964; Е. В. Трушникова и А. М. Кувалдина, 1968, и др.).

Применение гистеросальпингографии сделало возможным осуществлять дооперационную диагностику рака маточной трубы (Г. П. Лоскутова, 1965; А. М. Кувалдина, 1967; Ю. Е. Сиротский, 1970; Г. А. Сумцов, 1971, и др.).

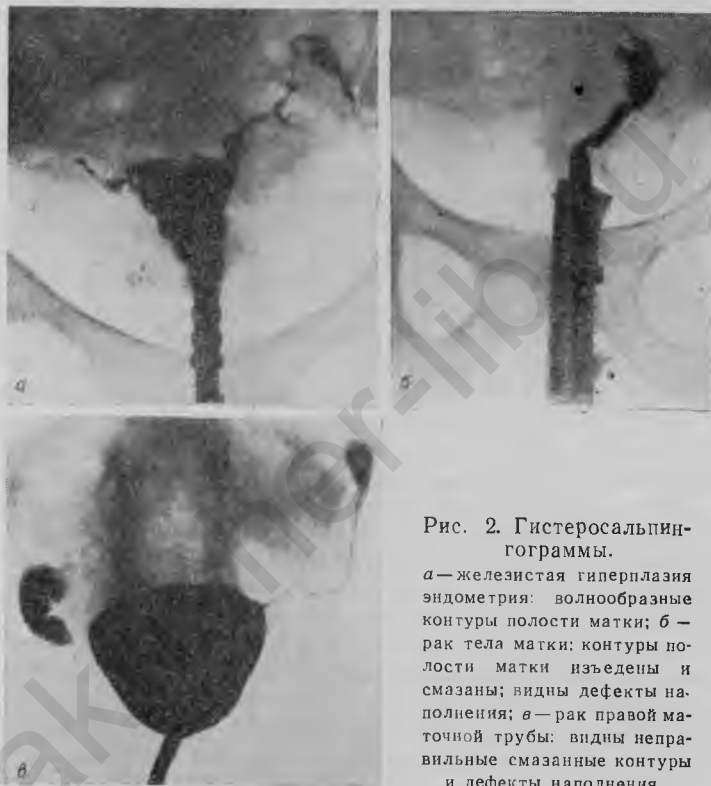
При неопухолевых пролиферативных процессах в эндометрии (железистая гиперплазия, полипоз) полость матки после заполнения контрастным веществом обычно сохраняет свою треугольную форму, однако границы ее вместо четких ровных имеют крупно- или мелкофестончатые, волнообразные и пилообразные контуры, просматриваемые на том или ином протяжении (рис. 2, а). Волнообразный рельеф вне зависимости от сокращений маточной мускулатуры сохраняется на всех рентгенограммах и в разных проекциях. При наличии одиночных полипов в соответствующем участке наблюдается разрежение контрастного вещества, вследствие чего полость матки имеет как бы двойной контур или полутень.

При наличии злокачественной опухоли матки на рентгенограмме выявляются дефекты наполнения с неровными, как бы изъеденными краями на том или ином протяжении, либо «ампутация» рога матки, который не заполняется контрастным веществом. При очень маленьких опухолях просматривается нечеткость контуров за счет дефекта наполнения на ограниченном участке (рис. 2, б).

Гистерография является весьма эффективным методом выявления рака матки. Так, Г. П. Лоскутова (1964) обнаружила рак матки (тела и шеечного

канала) у 88 больных из 91 (96,7%), Т. П. Алейникова (1968) — у 66 из 70.

Из общего числа больных с постклимактерическими кровотечениями гистеросальпингография была произведена у 124.



Полученные результаты рассмотрены в табл. 8.

Таким образом, гистеросальпингография позволила установить наличие злокачественной опухоли матки (тела или шейечного канала) или маточной трубы у 92 больных из 99 и заподозрить наличие злокачественной опухоли еще у двух (94,95% правильных диагнозов). Всего же из 124 больных ошибоч-

Данные гистеросальпингографии у женщин
с кровотечениями в менопаузе

Заключительный клинический диагноз	Число боль- ных	Данные гистеросальпингографии		
		злока- чествен- ная опухоль	подозрение на злока- чественную опухоль	отсутст- вие зло- качест- венной опухоли
Злокачественные опу- холи:				
рак тела матки . .	92	85	2	5
саркома матки . .	4	4	—	—
рак шейного ка- нала	1	1	—	—
рак маточной трубы	2	2	—	—
Итого . . .	99	92	2	5
Кровотечение в мено- паузе	25	—	3	22
Всего . . .	124	92	5	27

ный диагноз был поставлен только у 8 (6,45%); из них ложноположительный (точнее, ложное подозрение на наличие злокачественной опухоли) — у 3 и ложноотрицательный — у 5 (в том числе у 2 с метастазами рака другой локализации в матку). За вычетом этих двух больных, страдавших метастатическим раком, диагностика которого выходит за пределы возможностей метода гистеросальпингографии, злокачественная опухоль матки или маточных труб была диагностирована или заподозрена у 94 из 97 больных ($96,9 \pm 2,3\%$).

Особого внимания заслуживают два случая рентгенологического дооперационного установления рака маточной трубы (рис. 2, в).

Рассмотренные данные показывают высокую эффективность гистеросальпингографии в диагностике злокачественных опухолей матки (тела и шейного канала), а также маточных труб. Возможности установления локализации и степени распространения опухоли, которые дает этот метод, особенно важны в

связи с тем, что они позволяют отказаться от проведения полного *поэтапного* диагностического выскабливания слизистой полости матки, заменив ее *прицельной* биопсией из наиболее подозрительных (на основании данных гистерографии) участков слизистой полости матки (Г. П. Лоскутова, 1961; В. П. Тобилевич, 1969; Я. В. Бохман, 1972).

Метод тотального *поэтапного* выскабливания создает большую травматическую поверхность, что противоречит принципам абластики; кроме того, при малых размерах опухоли патологически измененная ткань может не попасть в соскоб.

Установление локализации и распространения опухоли в полости матки с помощью гистерографии дает возможность выбора наиболее эффективного и индивидуального метода лечения. Например, при локализации опухоли в нижней трети полости матки или ее переходе на шеечный канал больная может подлежать расширенной операции типа Вертгейма (А. И. Серебров, 1968; Т. П. Алейникова, 1968; Я. В. Бохман, 1972). В случаях выбора сочетанной лучевой терапии с использованием внутриволостной кюритерапии метод гистерографии позволяет следить за эффективностью лучевой терапии (Г. П. Лоскутова, 1964; В. П. Тобилевич, 1969).

ПНЕВМОПЕЛЬВЕОГРАФИЯ

История применения искусственного пневмоперитонеума в гинекологической клинике весьма своеобразна и может быть отчетливо разделена на три периода (Л. Д. Линденбратен, 1963). В течение первого периода, начиная со статьи Goetze (1918) и до 1925 г., публиковались работы, посвященные разработке самого метода. В течение второго периода (1928—1950) интерес к применению пневмоперитонеума в гинекологии резко ослабел. Наконец, в третьем периоде, начиная с 1951 г., он вновь стал возрастать. Из отечественных авторов этот метод исследования разрабатывали Л. А. Новикова и С. Я. Марморштейн (1959), Л. С. Персианинов и

соавт. (1960), А. Цэцулеску (1960), И. М. Грязнова (1963) и др.

Французские авторы (Magendie и соавт., 1954, и др.) часто применяют термины *газовая пельвиграфия* или *пневмопельвиграфия*. Однако более удачным представляется термин *пневмопельвеография* (А. Э. Мандельштам, 1964; В. С. Крауз и соавт., 1969).

Применение пневмопельвеографии позволяет выявлять даже непальпируемые опухоли яичника (С. Ф. Винтергальтер и Г. П. Лоскутова, 1969; З. Я. Аничкова и Г. И. Бурканова, 1970; Goldston и соавт., 1972, и др.).

В ряде случаев у обследованных нами больных с кровотечениями в менопаузе была произведена пневмопельвеография: при первом поступлении — у трех и повторном — у пяти.

На пневмопельвеограммах было установлено небольшое увеличение размеров яичника у трех больных из восьми: у одной — увеличение размеров обоих яичников и у двух других — увеличение размеров правого яичника (рис. 3, а).

Гистологическое исследование удаленных препаратов показало наличие у первой больной небольших теком в обоих яичниках, у второй — цилиоэпителиальной кистомы яичника и у третьей — текомы яичника (рис. 3, б).

В остальных пяти наблюдениях у женщин данные пневмопельвеографии были отрицательными. Все женщины этой группы были оперированы по поводу повторных постклимактерических кровотечений. При чревосечении у всех было обнаружено умеренное увеличение одного или обоих яичников.

Гистологическое исследование яичников показало наличие у двух женщин гормональноактивной опухоли яичника — андробластомы сертолиевого типа и андробластомы из клеток типа Сертоли — Лейдига; у двух женщин была обнаружена гиперплазия тека-ткани (текоматоз); у одной — яичники не были исследованы.

Эти материалы свидетельствуют о том, что пневмопельвеография является достаточно ценным дополнительным методом исследования больных,

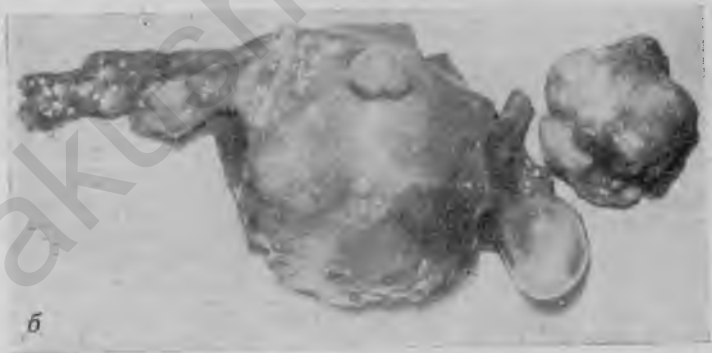


Рис. 3. Опухоль левого яичника.
а — пневмопельвеограмма; б — макропрепарат той же больной.

обеспечивающим выявление даже относительно небольших опухолей яичников, недоступных пальпации, особенно у тучных женщин. Однако возможности этого метода ограничены: он, естественно, не может выявлять очень небольшие опухоли яичника.

Поэтому отрицательные данные пневмопельвеографии при наличии соответствующих клинических симптомов не дают основания отвергать диагноз гормональноактивной опухоли яичника:

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСКОБОВ И ВАКУУМ-АСПИРАТОВ ИЗ ПОЛОСТИ МАТКИ

Как известно, до настоящего времени гистологическое исследование является основным методом, характеризующим состояние слизистой оболочки полости матки.

Из общего числа 1751 больной диагностическое выскабливание слизистой полости матки или взятие вакуум-асpirата было произведено при первом поступлении у 1717 (98,06%); у 34 женщин (1,94%) оно не производилось.

Результаты гистологических исследований соскобов (или вакуум-асpirатов) из полости матки представлены в табл. 9.

Табл. 9 показывает, что одной из основных причин кровотечений в менопаузе явились злокачественные процессы, которые были обнаружены в 488 соскобах (28,4%), причем основная доля приходится на рак тела матки, который был обнаружен в соскобах 455 женщин (26,48%).

Следует отметить, что значительное число больных было переведено для лечения в гинекологические отделения НИИО, Ленгоронкодиспансера и онкологическое отделение больницы «В память 25 октября» из других лечебных учреждений после произведенного там диагностического выскабливания и гистологического подтверждения наличия злокачественной опухоли. Отсюда, естественно, следует, что количество соскобов с гистологически установленным диагнозом рака тела матки меньше количества находившихся в

Результаты гистологических исследований соскобов
(и вакуум-аспираатов) из полости матки женщин
с кровотечениями в менопаузе

Заключение патоморфолога	Количество соскобов	Процент среди всех соскобов	Процент среди злокачественных процессов эндометрия (1229 соскобов)
Злокачественные опухоли:			
аденокарцинома эндометрия	447	26,00	—
аденоакантома эндометрия	8	0,48	—
аденокарцинома шейечного канала	22	1,28	—
плоскоклеточный рак шейечного канала	6	0,35	—
саркома эндометрия	5	0,29	—
Итого	488	28,40	—
Гормональнореактивные изменения эндометрия:			
эндометрий пролиферативного типа	149	8,66	12,13
эндометрий секреторного типа	8	0,48	0,54
железистая гиперплазия эндометрия	233	13,57	18,96
железисто-кистозная гиперплазия эндометрия	102	5,94	8,30
полип эндометрия	113	6,58	9,19
аденоматоз эндометрия	53	3,08	4,32
дисплазия эндометрия	35	2,03	2,84
Итого	693	40,34	56,38
Воспалительные процессы:			
эндометрит неспецифический	26	1,51	2,12
эндометрит туберкулезный	3	0,17	0,25
Полип шейечного канала	17	0,99	1,39
Итого	46	2,67	3,76

Заключение патоморфолога	Количество соскобов	Процент среди всех соскобов	Процент среди злокачественных процессов эндометрия (1229 соскобов)
Полип плацентарный	1	0,06	0,08
Атрофические процессы: атрофия эндометрия	315	18,34	25,63
соскоба не получено	99	5,76	8,05
Итого	414	24,10	33,68
Очень мелкие обрывки эндометрия	75	4,43	6,10
Всего	1717	100	100

данных учреждений больных с этим заболеванием. Это касается также и больных раком шеечного канала, а также больных саркомой матки (см. гл. III). Кроме того, следует иметь в виду, что в соскобе могут быть обнаружены элементы только саркомы эндометрия, в то время как другие виды сарком (например, миогенная), не соприкасающиеся с полостью матки, не могут быть диагностированы этим путем до их прорастания в полость матки.

Более подробные данные о больных злокачественными опухолями представлены в соответствующих разделах следующей главы.

Эндометрий пролиферативного или секреторного типа был обнаружен в соскобах у 157 женщин с кровотечениями в менопаузе. Это были женщины, находившиеся в ранней менопаузе — обычно продолжительностью 1—2, реже 3 года и весьма редко в более позднем периоде менопаузы. Наличие в соскобе нормального, неизмененного эндометрия свидетельствует о периодическом сохранении функции яичников у довольно значительной части женщин в первые годы менопаузы. К этой же группе следует отнести и больную, у которой причиной кровотечений оказался плацентарный полип (менопауза 1,5 года). Например,

Pontúch (1961) также находил нормально функционирующий эндометрий у 18% женщин с постклимактерическими кровотечениями, в том числе эндометрий в пролиферативной фазе у 7,6% и секреторной фазе — у 10,6%.

Первое место среди незлокачественных процессов эндометрия занимают железистая и железисто-кистозная гиперплазия, которые были обнаружены у 335 женщин (см. табл. 9). Возникновение этих изменений в первые годы после наступления менопаузы у большинства женщин может быть объяснено наличием однофазных циклов (персистенцией фолликулов), что характеризуется так называемой геморрагической метропатией. С этой точки зрения деление менопаузы на *раннюю* (до 3 лет) и *позднюю* (А. Э. Мандельштам, 1961; Н. Н. Мезинова и О. Г. Хан, 1972; Clerc, 1952; Heiss, 1955, и др.) представляется вполне обоснованным. Возникновение же железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия у женщин в поздней менопаузе, особенно продолжительностью свыше 5 лет, может быть обусловлено действием неклассических фенолстероидов (В. М. Дильман, 1961, 1968), возникающим на почве текоматоза яичников, а также под влиянием эстрогенов, вырабатываемых гормональноактивными опухолями яичников. Часть случаев железисто-кистозной гиперплазии, по-видимому, обязана своим возникновением действию гормонов надпочечников, а также слабому, но длительному воздействию эстрогенов (О. Н. Савченко, 1967).

Причинами железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия у женщин в ранней менопаузе считают персистенцию фолликулов, фолликулярную кисту или желтое тело (Meyer, 1925; Benthin, 1928; Schröder, 1959, и др.); у женщин в длительной менопаузе — рост фолликулов (Husslein, 1948, и др.) и хилусные клетки яичника (Husslein, 1948). Wagner (1950) и Schröder (1959) железистую гиперплазию у женщин в менопаузе относят к автономной доброкачественной аденоме эндометрия.

По данным литературы, частота железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия у женщин с кровотечениями в менопаузе составляет от 6,7 до 20% (Cariati, 1955; Ferrario, Bellomo, 1957; Latour,

Pelletier, 1961; Pontúch, 1961; Rendina и соавт., 1964; Novotná и соавт., 1969, и др.).

Среди незлокачественных причин постклимактерических кровотечений железистая гиперплазия эндометрия занимает первое место (33—58,9% больных — Peralta Ramos, 1951; Dhom, 1952; Bertaglia, Stavropoulos, 1964). В связи с этим обращает на себя внимание тот факт, что Davis и Williams (1953) нашли железистую гиперплазию эндометрия только у 5% женщин в менопаузе, не имевших постклимактерических кровотечений.

Среди пролиферативных процессов в эндометрии, обусловивших постклимактерические кровотечения, значительное место занимают полипы эндометрия, обнаруженные у 113 женщин (см. табл. 9). Частота больных с полипозом эндометрия среди всех гинекологических больных колеблется, по данным литературы, от 1,5 до 23% (П. Н. Лагвинский, 1937; М. Д. Пирадова, 1958; Latour, Pelletier, 1961; Pacheco, Kempers, 1968; Novotná и соавт., 1969). Как сообщает А. А. Летучих (1966), среди 44 685 больных гинекологической клиники Омского медицинского института было всего 328 женщин с полипозом эндометрия (0,7%).

Если раньше некоторые авторы относили полипы матки к типичным доброкачественным опухолям — аденомам (В. Масловский, 1881; Deelman, 1933, и др.), то в настоящее время большинство гинекологов и патоморфологов рассматривают их как один из видов гиперплазии эндометрия, а именно, как очаговую гиперплазию его базального слоя (Е. Н. Петрова и Е. Д. Капнер, 1951; Heiss, 1953; Б. В. Кулябко, 1963; Е. Н. Петрова, 1964; Б. И. Табачник, 1966, и др.). Наиболее часто полипы эндометрия встречаются у женщин 35—55 лет, в то время как у женщин в менопаузе они наблюдаются лишь в 4—6,5% случаев. Так, по данным М. Д. Пирадовой (1958), 7,6% полипов матки имели место у женщин до 35 лет, 88,1% — у женщин 36—55 лет и только 4,3% — у женщин старше 55 лет; по материалам А. А. Летучих (1966), 86% больных полипозом эндометрия страдали маточными кровотечениями, из них 78,8% менструировали и лишь 6,2% находились в менопаузе. По Rendina и соавт.

(1964), из 85 случаев полипоза эндометрия, явившегося причиной постклимактерических кровотечений, 56,5% были у женщин в возрасте 50—59 лет, 15,3% — у женщин 60—69 лет, 14,1% — у женщин 70—79 лет и 11,1% — у женщин 80 лет и старше.

Н. И. Лазарев и соавт. (1968) связывают возникновение полипоза эндометрия с гиперэстрогенизацией. Авторы наблюдали, что после облучения поясничной области крыс однократно в дозе до 1000 р через 6—8 месяцев у большинства животных в яичниках развиваются фолликулярные кисты, которые, сменяя друг друга, создают повышение уровня содержания эстрогенов в организме в течение многих месяцев. Через 3—6 месяцев после появления фолликулярных кист у 70% крыс развивались железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и полипы рогов матки, а по истечении 10—12 месяцев у 3% животных возник рак эндометрия. При облучении предварительно кастрированных крыс или кастрации крыс после облучения, но до появления полипов матки ни полипы, ни рак эндометрия в дальнейшем не возникали. Частота малигнизации полипов эндометрия составляет около 1,4% (И. Л. Брауде, 1939; В. А. Голубев, 1963). Особенно опасен в этом отношении рецидивирующий полипоз эндометрия (И. Л. Брауде, 1939).

Аденоматоз эндометрия был диагностирован у 53 больных (см. табл. 9). Как известно, в настоящее время аденоматоз эндометрия большинством авторов рассматривается как облигатный предрак или преинвазивный рак эндометрия. Некоторые, однако, относят его к компенсированной форме рака тела матки.

Из 53 больных у 11 при повторном диагностическом выскабливании или исследовании удаленной матки была обнаружена аденокарцинома. Это обстоятельство подтверждает данные о том, что участки аденоматоза нередко располагаются по периферии очагов инвазивного рака (Hertig и соавт., 1949; Müller, Keller, 1957; О. И. Топчиева, 1967).

Воспалительные процессы явились причиной постклимактерических кровотечений у 46 женщин (см. табл. 9). Помимо больных эндометритом, в эту группу включены также женщины, у которых был обнаружен

полипоз шеечного канала, который обычно возникает в результате хронического эндоцервицита.

Полипы шеечного канала были причиной кровотечений в менопаузе только у 17 женщин, что объясняется принципами отбора больных, и были выявлены только при диагностическом выскабливании. Вообще же частота полипоза шеечного канала среди женщин с кровотечениями в менопаузе колеблется, по данным литературы, от 6,4 до 24,6% (Clerc, 1952; Pagani, 1953; Benzi, 1960; Latour, Pelletier, 1961; Novotná и соавт., 1969, и др.).

Эндометрит был диагностирован всего у 29 женщин (см. табл. 9). По данным литературы, эндометрит наблюдается в 0,9—7,6% случаев у женщин с постклимактерическими кровотечениями (Clerc, 1952; Dhom, 1952; Heiss, 1955; Benzi, 1960; Latour, Pelletier, 1961, и др.).

Однако В. В. Виттенберг и А. Ф. Златман (1937) на основании сводных литературных данных (2384 случая) свидетельствуют, что воспалительные процессы эндометрия составляют 20,3% и занимают первое место после злокачественных новообразований. Benthin (1928) приводит еще более высокий процент эндометритов — 28. Оценивая эти показатели, следует иметь в виду, что авторы, равно как и П. Н. Лагвинский (1937), пользовались старой терминологией (*endometritis glandularis cystica* и т. п.), хотя уже давно классическими работами Hitschmann и Adler (1913) и др. было установлено, что гиперпластические процессы этого характера ничего общего с эндометри- том не имеют.

Заслуживает внимания, что у трех из 29 женщин эндометрит был туберкулезной этиологии. О туберкулезных эндометритах у женщин в менопаузе в литературе имеются лишь отдельные упоминания (Heiss 1955; Rendina и соавт., 1964; Muechler, Minkowitz, 1971; Oppo, 1971). Carollo и соавт. (1968) описали случай сочетания туберкулеза эндометрия и рака тела матки — третий подобный случай в мировой литературе.

Естественно, что в соскобах, полученных у женщин, находившихся в менопаузе, наиболее часто наблюдается атрофия эндометрия; она имела место у

315 больных. Сюда же следует отнести 99 больных, у которых соскоба не было получено (см. табл. 9). Частота атрофии эндометрия у женщин с постклимактерическими кровотечениями варьирует, по данным литературы, от 2,08—3,5% (Clerc, 1952; Pagani, 1953) до 25—30 и даже 41% (Latour, Pelletier, 1961; Pontúch, 1961; Novotná и соавт., 1969).

Этот разброс в показателях частоты атрофии эндометрия становится совершенно понятным после изучения опубликованных материалов авторов. Если одни из авторов исчисляют процент атрофии эндометрия относительно всех случаев постклимактерических кровотечений, куда входят поражения всех отделов половой системы, включая вульву, то другие рассматривают только поражения матки.

Дисплазия эндометрия, т. е. одновременное наличие участков пролиферирующего и атрофического эндометрия, наблюдалась у 35 больных (см. табл. 9); у многих из них кровотечение возникло под влиянием терапии эстрогенами. Sherman и Woolf (1959) полагают, что пестрая картина, наблюдающаяся при дисплазиях эндометрия, обусловлена секрецией хилусными клетками яичника бисексуального гормона (*сексогена*), т. е. гормона, обладающего бисексуальным действием.

Состояние эндометрия было неясным у 75 женщин, у которых признаков злокачественной опухоли обнаружено не было (см. табл. 9). В эту группу вошли больные, у которых по картине соскоба было невозможно судить о наличии пролиферативного или атрофического процесса в эндометрии, а также те из них, у которых описание патоморфологической картины было недостаточным для постановки диагноза, а пересмотр микропрепаратов оказался по тем или иным причинам невозможным.

Наконец, последнюю группу составили 34 женщины (1,94%), которые были выписаны из гинекологического стационара без диагностического выскабливания слизистой полости матки. Причины отказа от диагностического выскабливания можно свести к трем основным: недооценке врачом клинического симптома кровотечения (например, однократные мажущие выделения за несколько месяцев до поступления боль-

ной), отказу больной от диагностического выскабливания, технической невозможности производства этой операции (например, ригидность наружного зева).

В начале этого раздела уже было отмечено, что у ряда женщин с кровотечениями в менопаузе было произведено взятие вакуум-асpirата из полости матки для гистологического исследования. Стремление улучшить распознавание рака тела матки рождает предложение новых и усовершенствование старых методов диагностики этого заболевания. В последнее время в литературе появились сообщения об успешном применении метода вакуум-асpirации с целью получения эндометрия для гистологического исследования (В. И. Ельцов-Стрелков и соавт., 1962; Р. К. Плауде, 1964; К. П. Мергольд, 1966; С. М. Швець, 1967; Г. Т. Спирина, 1968; В. Д. Блейзер, 1969; Abramson, Driscoll, 1966, и др.).

Впервые этот метод был предложен Logincz в 1934 г. Предложение метода вакуум-асpirации было вызвано желанием ускорить и сделать широко доступным получение материала для гистологической диагностики, являющейся в настоящее время наиболее достоверным способом распознавания рака тела матки, так как большое количество женщин, страдающих климактерическими или постклимактерическими кровотечениями, не может быть своевременно госпитализировано, а вакуум-асpirация эндометрия может быть произведена в амбулаторных условиях. Так, лишь в больницу им. Куйбышева ежегодно госпитализируется для диагностического выскабливания по поводу климактерических и постклимактерических кровотечений от 550 до 600 женщин; по данным В. Д. Блейзера (1969), в 1968 г. только в больницах «В память 25 октября» и им. Коняшина было произведено 1456 диагностических выскабливаний.

К. П. Мергольд (1966) применил вакуум-асpirацию эндометрия у 800 женщин, в том числе у 572 (71,5%) в амбулаторных условиях; у 632 женщин (79,1%) было получено достаточно материала для гистологического исследования, причем у 7 из них был обнаружен рак тела матки.

В 1967 г. С. М. Швець сообщил об успешном применении этого метода у 102 женщин, при этом рак

тела матки был обнаружен у шести. Abgramson и Driscoll (1966) произвели 5074 вакуум-биопсии у 1540 женщин во второй половине менструального цикла, причем лишь в 114 случаях (2,2%) полученной ткани было недостаточно для гистологического исследования.

Р. Плауде и К. П. Мергольд пользовались аппаратом Зубеева (1962) для искусственного прерывания беременности, уменьшив в нем диаметр всасывающей канюли, вводимой в полость матки. Полученный путем такой вакуум-аспирации материал был вполне пригоден для гистологического исследования.

Нами было сконструировано для вакуум-аспирации специальное приспособление, преимущество которого заключается в том, что удаляемый эндометрий собирается в стаканчике-рукоятке инструмента. Сменные маточные наконечники разных диаметров (4 и 6 мм) с отверстием, расположенным на конце или на боковой поверхности, позволяют проникнуть в полость матки, как правило, без расширения шейного канала. Рукоятка — стаканчик соединяется резиновым шлангом с хирургическим отсасывателем (рис. 4, а, б, в).

Вакуум-аспирация эндометрия по поводу постклимактерических кровотечений была произведена у 45 женщин, из них у 12 в стационаре НИИО и у 33 — в научно-поликлиническом отделе института. Осложнений не было. Материал, пригодный для гистологического исследования, был получен у 33 женщин.

Результаты гистологического исследования вакуум-аспиратов оказались следующими: рак тела матки был обнаружен у 9 больных, аденоматоз эндометрия — у 3, обрывки атипичного эпителия — у 1, железистая или железисто-кистозная гиперплазия эндометрия — у 2, полип эндометрия — у 2, обрывки эндометрия без явлений атипии — у 15, некротическая ткань — у одной.

После вакуум-аспирации по определенным показаниям у 22 больных было произведено диагностическое выскабливание слизистой полости матки; из них у пяти соскоба не было получено.

В вакуум-аспирате эндометрия при гистологическом исследовании был диагностирован рак тела матки у женщины, у которой за 4 месяца до того в соскобе, взятом в другом городе, патологических изменений не было обнаружено (рис. 5), и у другой

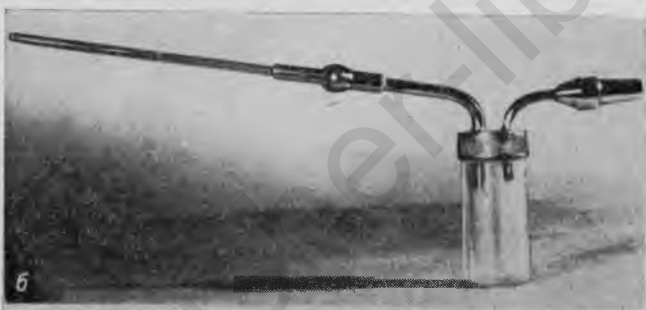


Рис. 4. Аппарат для вакуум-аспирации эндометрия.
a—общий вид аппарата; *б*—рукоятка-стаканчик и маточная канюля; *в*—сменные маточные канюли.

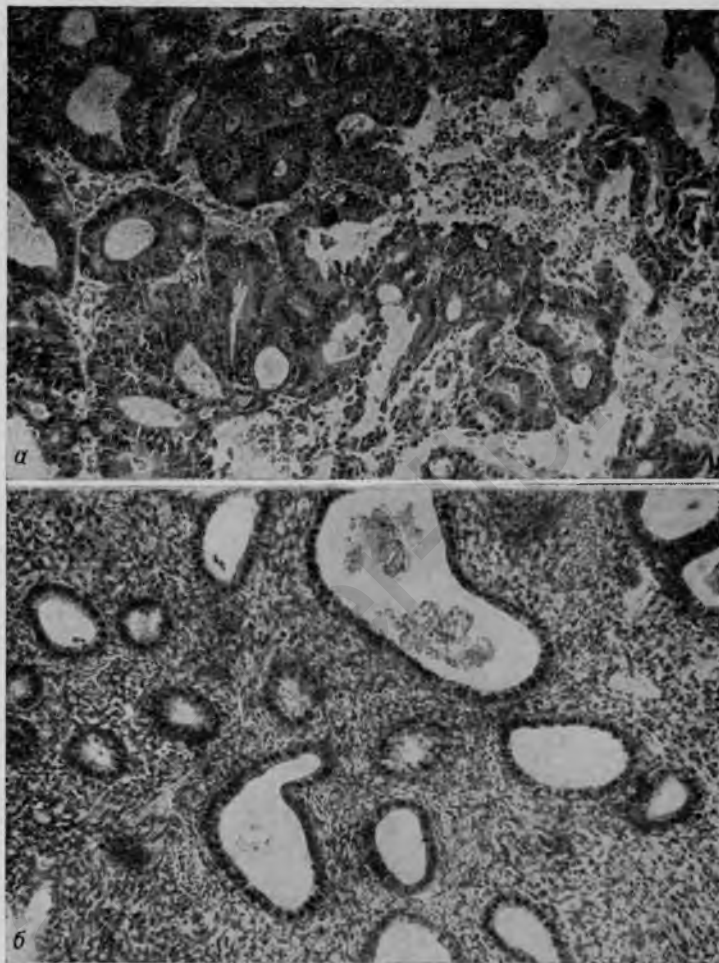


Рис. 5. Вакуум-аспираты из полости матки.
а — аденокарцинома эндометрия; б — железисто-кистозная гиперплазия эндометрия.
Гематоксилин — эозин. Микрофото, ув. 150.

женщины, которой за год до вакуум-аспирации в одной из больниц Ленинграда не удалось произвести диагностическое выскабливание вследствие технических затруднений.

Из 12 больных, у которых в вакуум-аспирате не было получено материала для гистологического исследования, у 4 было произведено диагностическое выскабливание; у одной из них в соскобе были обнаружены «мелкие кусочки аденокарциномы»; отсутствие структур аденокарциномы в вакуум-аспирате этой больной, очевидно, было связано с произведенным ей в другом городе за три недели до взятия аспирата диагностическим выскабливанием. В остальных трех наблюдениях у больных соскоба не было получено; в то же время у двух из них в вакуум-аспирате имелось небольшое количество материала, пригодного для гистологического исследования.

В одном наблюдении у женщины в вакуум-аспирате были обнаружены очаги аденоматоза, тогда как в соскобе был обнаружен только инволютивный эндометрий.

При отсутствии у больной полной (или почти полной) атрофии эндометрия метод вакуум-аспирации позволяет получить материал, вполне достаточный для постановки гистологического диагноза.

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют считать, что метод вакуум-аспирации в принципе может дать достаточно материала не только для гистологической диагностики рака тела матки, но и для установления степени его дифференцировки (аденокарцинома, малигнизированный аденоматоз, аденоакантома).

Однако здесь возникает другой вопрос: насколько целесообразно применение этого метода с онкологической точки зрения? Дело в том, что метод вакуум-аспирации, представляющий собой, по существу, подобие тотального выскабливания слизистой полости матки тупой кюреткой с отсасыванием соскоба, не дает возможности установить точную локализацию ракового процесса в полости матки и степень его распространения. Между тем эти данные чрезвычайно важны для выработки рациональной тактики лечения больных. Действительно, если локализация процесса

в области дна матки позволяет ограничиться экстирпацией матки с придатками и тазовыми лимфоузлами, то распространение его на область внутреннего зева диктует уже необходимость операции типа Вертгейма.

Поэтому вполне обоснованно метод фракционированного тотального выскабливания слизистой полости матки в настоящее время должен считаться нецелесообразным из-за его травматичности и опасности метастазирования опухоли. Взамен его следует рекомендовать метод *прицельной* биопсии после гистерографии, устанавливающей локализацию подозрительного на опухоль участка в полости матки (В. П. Тобилович, 1969).

Вместе с тем рассмотренные выше данные позволяют рекомендовать также и цитологическое исследование аспирата из полости матки, получаемого шприцем Брауна, что обеспечивает почти в 100% случаев правильную диагностику.

Одной из организационных задач женских консультаций и гинекологических стационаров является выявление случаев рака тела матки и шейного канала, в частности среди женщин, страдающих климактерическими и постклимактерическими кровотечениями. Выявленные таким образом подозрительные на рак больные должны быть направлены в те стационары, в которых существует возможность проведения как дальнейшего всестороннего онкологического обследования (включающего, как было отмечено выше, гистерографию и *прицельную* биопсию), так и надлежащее лечение, соответствующее локализации и степени распространения злокачественного процесса.

Следует признать, что, несмотря на полученные вполне удовлетворительные практические результаты, применение метода вакуум-аспирации эндометрия для выявления рака тела матки у женщин с кровотечениями в менопаузе, с онкологической точки зрения, является недостаточно соответствующим современным требованиям, так как не позволяет установить локализацию опухоли в полости матки и ее распространение по поверхности стенок, а также ухудшает возможности в этом отношении последующей гистерографии. С этих позиций цитологическое исследование

аспирата из полости матки, полученного шприцем Брауна, должно быть поставлено на первое место. Что касается женщин с климактерическими кровотечениями, то наиболее целесообразным нам представляется предварительное цитологическое их обследование; вакуум-аспирация может быть применена у тех из них, у кого данные цитологического исследования будут отрицательными. Учитывая большой контингент женщин, страдающих климактерическими кровотечениями, и относительно низкий процент возникновения у них рака тела матки, применение в этих случаях вакуум-аспирации эндометрия, особенно после исключения злокачественной опухоли цитологическим путем, следует рекомендовать по соображениям не столько диагностическим, сколько лечебным. Возможность амбулаторного применения вакуум-аспирации позволит ускорить лечение и избежать госпитализации большого числа подобных больных.

Глава III

ПРИЧИНЫ КРОВОТЕЧЕНИЙ В МЕНОПАУЗЕ

ПРОДОЛЖАЮЩАЯСЯ ФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ

В настоящее время хорошо известно, что с прекращением циклической (овуляторной) функции яичников, тем не менее, определенная гормональная функция гонад сохраняется. Более того, возможность наступления беременности у женщин в периоде менопаузы показывает, что возрастное прекращение овуляторного цикла хотя является стойким, но в определенных условиях и степени обратимым (В. М. Дильман, 1968).

О возможности сохранения циклической функции яичников в менопаузе сообщают Paranicolaou и Shorr (1936) и Vésiris (1957). Как полагает Е. И. Кватер (1967), наличие овуляции еще не обуславливает наступление менструации; поэтому, несмотря на отсутствие менструации, может наступить беременность.

Автор приводит наблюдение наступления беременности у 32-летней женщины после двухлетней менопаузы. Hertig (1944) и Sauramo (1952) наблюдали в яичниках женщин в ранней менопаузе фолликулы, находившиеся во всех стадиях развития. У некоторых женщин менструальная функция может продолжаться и по достижении ими весьма пожилого и даже старческого возраста: в литературе описаны случаи продолжения менструальной функции у женщин 65 и 79 лет (Н. Н. Чукалов, 1932) и даже 106 лет (Rasiborsky, 1868).

Известно, что у женщин, находящихся в менопаузе даже большой продолжительности, могут вновь наступить регулярные месячные. Описаны случаи возобновления регулярных менструаций после семи- и даже девятилетней менопаузы (Snaith, Williamson, 1947; Seitz, 1923). При этом в яичниках женщин находили развивающиеся фолликулы, молодые желтые тела, тека-кисты и свежие лютеиновые кисты. Так, Waldeyer (1934) нашел в яичнике 75-летней женщины созревший фолликул, ничем не отличавшийся от фолликула половозрелой женщины. Benthin (1927) наблюдал растущий фолликул у женщины 80 лет, а Н. Л. Кайшаури (1963) — графов пузырек у женщины 82 лет. Husslein (1948) видел у женщины после 4-летней менопаузы атрофичный яичник с желтым телом в стадии расцвета, а Meyer (1925) — свежее желтое тело в яичнике 75-летней женщины. Vreipohl (1935) сообщает о растущих фолликулах, фолликулярных кистах и даже желтых телах в яичниках женщин, находившихся в менопаузе в течение нескольких лет.

Draganic (1939) описал тека-кисты яичников у двух женщин 54 лет при длительности менопаузы порядка 6 и 5 лет, Laht (1927) — лютеиновую кисту у 60-летней женщины после 9-летней менопаузы. Среди наших больных мы также имели возможность наблюдать растущее желтое тело у женщин, находившихся в менопаузе в течение 2 лет 10 месяцев и 4 лет (рис. 6).

В литературе, особенно конца XIX и начала XX вв., описан ряд случаев наступления беременности у женщин в возрастной менопаузе (Н. Н. Чукалов,

1932; Pratt, Thomas, 1937, и др.), а также после кастрации как хирургической (по-видимому, субтотальной. — В. М.) (Robertson, 1890; Gordon, 1896; Snaith, Williamson, 1947), так и лучевой (Burger, 1934; Riboni, 1938; Rosenberg, Schenck, 1942).

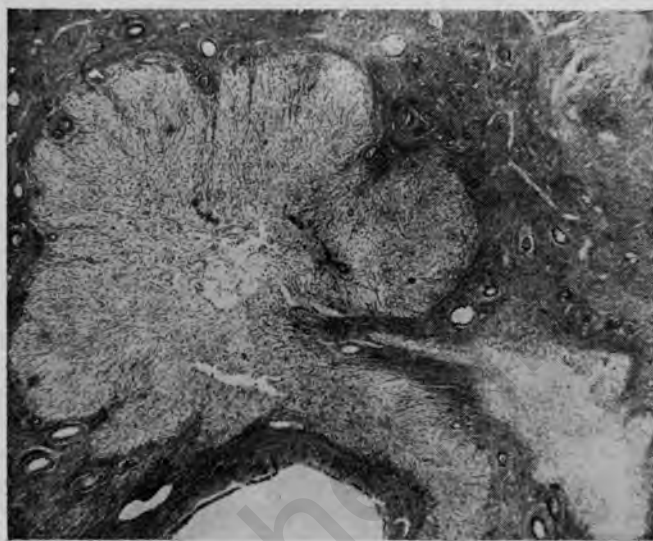


Рис. 6. Желтое тело; менопауза 4 года. Микропрепарат удаленного яичника.

Гематоксилин—эозин. Микрофото. ув. 30.

Выше отмечалось, что у одной из больных при выскабливании по поводу кровотечения, возникшего после полуторагодичной менопаузы, был обнаружен плацентарный полип, а у 8 больных — эндометрий секреторного типа (менопауза от 1 до 6 лет).

В литературе, особенно старой, имеется ряд сообщений о беременностях у женщин в менопаузе, закончившихся родами (Hirschberg, 1910; Brandt, 1922; Hofstätter, 1922). Описаны роды у женщин, находившихся в менопаузе два года (Underhill, 1879, и др.), 3 года (Snaith, Williamson, 1947), 7 лет (Г. К. Кусаинова, 1956), 9 лет (Н. Н. Чукалов, 1932) и даже 12

лет (Snaithe, Williamson, 1947). Ballon (1941) описал роды двойней. Kennedy (1881) сообщил о своеобразном рекорде: у женщины после длительной менопаузы было пять родов и один аборт.

Novak (1970) обнаружил признаки желтого тела менее чем шестимесячного возраста у 46 из 200 женщин 50—60 лет, оперированных по поводу злокачественных опухолей, сопровождавшихся маточным кровотечением. Редкое наступление беременности в возрасте старше 50 лет автор объясняет неадекватностью изменений в эндометрии, который не обладает свойствами, необходимыми для имплантации и nidации оплодотворенной яйцеклетки.

В монографии «Старение, климакс и рак» (1968) В. М. Дильман убедительно показал, что у женщин в менопаузе деятельность яичников сохраняется и вместе с тем видоизменяется в направлении перехода от синтеза классических фенолстероидов к неклассическим. В условиях менопаузы, а также после лучевой кастрации (повреждающей гранулезную ткань яичника, но щадящей интерстициальную) и, по-видимому, после субтотальной хирургической кастрации наблюдается повышение выделения неклассических фенолстероидов вследствие избыточной стимуляции интерстициальной ткани яичника, несмотря на отсутствие или нормальное выделение классических фенолстероидов. При этом возникают условия для гиперстимуляции интерстициальной ткани, т. е. для возникновения текоматоза яичников. Все вышеизложенное позволило В. М. Дильману настаивать на пересмотре положения, согласно которому неклассические фенолстероиды считаются только продуктами обмена эстрадиола.

Суть механизма наступления климакса, по концепции В. М. Дильмана, заключается в нарушении компенсаторного повышения функции яичников в ответ на возрастное увеличение секреции фолликулостимулирующего гормона. Согласно этой концепции *климакс* — это период, в котором возрастное повышение секреции фолликулостимулирующего гормона больше не может самостоятельно компенсироваться усилением гормональной деятельности яичников, вследствие чего развивается прекращение овуляторной

функции и циклической деятельности яичников — менопауза (В. М. Дильман, 1968). Как полагает автор (1961), причина возобновления циклической деятельности яичников и отступления менопаузы заключается в том, что в организме спонтанно происходит добавочная выработка эстрогенов, которые обладают свойством подавлять деятельность фолликулостимулирующего центра гипоталамуса. Эта добавочная выработка эстрогенов вызывает именно тот дополнительный эффект, который необходим для разрыва фолликула и овуляции. Таким образом, организм своими компенсаторными механизмами прерывает течение менопаузы.

В связи с этим целесообразно вернуться к вопросу о том, каким образом следует исчислять начало менопаузы, а также какой минимальной длительности аменорею следует считать началом менопаузы.

При исчислении начала менопаузы, как было отмечено выше, только в работе Majewski и Fritsche (1958) было дано обоснование исчисления начала менопаузы: по данным авторов, после одногодичной возрастной аменореи функционирующая слизистая оболочка полости матки встречается более чем в три раза чаще, чем нефункционирующая, со второго же года и далее это соотношение изменяется в обратную сторону.

При внимательном изучении данных Majewski и Fritsche обращает на себя внимание как общее небольшое количество наблюдений, так и, особенно, незначительное число их по каждой группе. Большим недостатком работы авторов, кроме того, является еще и то, что в ней рассмотрены данные только о 128 женщинах из 142 обследованных; у 14 женщин соскоба вообще не было получено, и их, очевидно, следовало бы отнести к группе женщин с нефункционирующим эндометрием.

Многие авторы приводят подробные данные о состоянии эндометрия у женщин в менопаузе (как имевших, так и не имевших кровотечения), основанные на изучении соскобов (П. Н. Лагвинский, 1937; Benzi, 1960; Latour, Pelletier, 1961; Pontúch, 1961; Rendina и соавт., 1964, и др.) удаленных маток (Davis, Williams, 1953; Thakar, Fernandes, 1964) или трупного

материала (Noeg, 1961). Однако на основании этих работ совершенно невозможно вывести суждение о зависимости функционального состояния эндометрия от длительности менопаузы, так как в них отсутствуют соответствующие данные.

В работе Taylor и Millen (1938) рассмотрена зависимость функционального состояния эндометрия от возраста женщин. Однако возраст имеет куда меньшее значение, чем длительность менопаузы. Parks и соавт. (1958), исследовавшие 335 удаленных маток женщин в менопаузе, не имевших кровотечения, приводят данные о функциональном состоянии эндометрия по пятилетиям менопаузы, но, вместе с тем, совсем не сообщают о состоянии эндометрия в первые годы менопаузы.

Данные о функциональном состоянии эндометрия женщин в менопаузе, существующие в литературе, очень часто противоречат друг другу. Так, среди женщин, не имевших кровотечений, при длительности менопаузы от 6 лет и выше Davis и Williams (1953) нашли функционирующий эндометрий у 30%, тогда как Parks и соавторы (1958) — только у 1,8%.

В настоящей работе функциональное состояние эндометрия изучено у 995 женщин с кровотечениями в менопаузе. Эти данные представлены в табл. 10 и на рис. 7.

ТАБЛИЦА 10

Функциональное состояние эндометрия при различных сроках возрастной аменореи (менопаузы)

Состояние эндометрия	Общее число больных	Длительность менопаузы						
		1—2 года	2—3 года	3—5 лет	5—10 лет	10—15 лет	15—20 лет	свыше 20 лет
Функционирующий .	582	178	97	80	84	55	50	38
Нефункционирующий	413	59	40	71	99	44	52	48
Всего	995	237	137	151	183	99	102	86

Эти материалы свидетельствуют о том, что число женщин с функционирующим эндометрием среди лиц,

страдающих постклимактерическими кровотечениями, значительно падает после трех лет менопаузы, хотя и остается относительно высоким (около 50%) во всех последующих группах. Статистическая обработка данных Majewski и Fritsche опровергает мнение

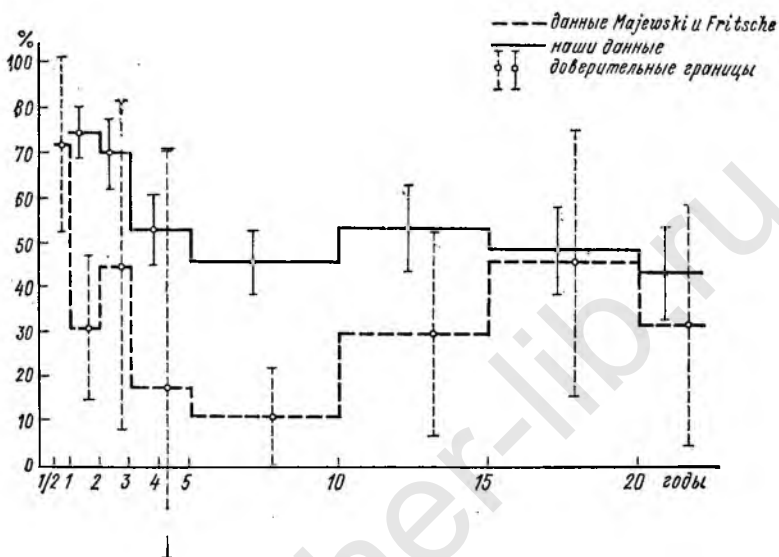


Рис. 7. Зависимость функции эндометрия (в %) от длительности менопаузы.

авторов о резком падении частоты функционирующего эндометрия у женщин с кровотечениями, находящихся в менопаузе свыше одного года, что совпадает с данными настоящего исследования.

Таким образом, на основании статистически обработанных данных, основанных на большом материале (995 наблюдений), а также проанализированных данных Majewski и Fritsche можно считать, что срок наступления истинной менопаузы следует исчислять после трехлетней аменореи.

Достаточно интересным представляется вопрос о причинах повышения частоты функционирования эндометрия у женщин в длительной менопаузе (свыше 10 лет). Следует напомнить, что речь идет не о всех женщинах в периоде менопаузы, а только о тех,

у которых имело место постклимактерическое кровотечение, послужившее основанием к диагностическому выскабливанию. В литературе имеются указания на то, что 30—40% женщин в глубокой менопаузе, не имевших постклимактерических кровотечений, также обнаруживают (по кольпоцитологическим данным) явления выраженной гормональной активности (Dogan, Thompson, 1968). Общее количество женщин, имевших кровотечение после 10 и более лет менопаузы, относительно невелико (см. табл. 10). Оперативные вмешательства, произведенные у некоторых из них, показывают (см. гл. IV и V), что во многих случаях причиной постклимактерических кровотечений у женщин в глубокой менопаузе, особенно при наличии пролиферативного процесса в эндометрии, является текоматоз или гормональноактивные опухоли яичников (доброкачественные или злокачественные).

ТЕКОМАТОЗ ЯИЧНИКОВ

Гиперплазия текаткани, или текоматоз яичников, является одной из частых причин постклимактерических кровотечений. Впервые она была описана Smith (1941), который обнаружил ее у 156 из 180 больных раком тела матки.

Веретеночлеточную ткань коркового слоя яичников М. Ф. Глазунов (1961) относит к своеобразным продуктам субцеломической мезодермы, мультипотентной по своим морфопластическим и функциональным свойствам, что проявляется наиболее ярко в патологических условиях. По мнению автора, ткань эта не соединительнотканная строма, а существенный элемент паренхимы яичника, и поэтому заслуживает особого наименования.

М. Ф. Глазунов предложил (1954) для обозначения этой ткани термин *текаткань*. Woll и соавт. (1948) назвали гипертрофию текаткани *текоматозом*. Гиперплазия стромы яичников может иметь диффузный или очаговый характер (рис. 8).

Гиперплазия текаткани яичников возникает под влиянием гонадотропной стимуляции (А. Б. Гиллерсон, 1955; М. Ф. Глазунов, 1965; В. М. Дильман, 1968;

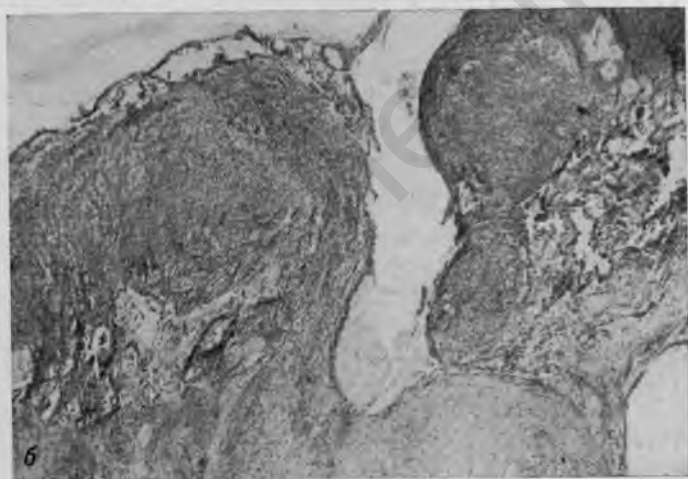


Рис. 8. Текоматоз яичника.

a—диффузный текоматоз яичника; *b*—очаговый текоматоз яичника.
Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 30.

Л. М. Шабад, 1969; Lajos и соавт., 1962, 1963, и др.). П. И. Шейнин (1958) рассматривает текоматоз яичников как дисгормональную текоматозную овариопатию.

Текоматоз яичников часто наблюдается у женщин в менопаузе (В. М. Дильман, 1968, и др.). По данным Woll и соавт. (1948), гиперплазия текаткани яичников у женщин до 40 лет встречается крайне редко, а затем частота ее нарастает, достигая максимума к 50—60 годам, после чего снова уменьшается.

При изучении с помощью шести гистохимических методик тонкой структуры коры яичников, полученных при лапаротомии у 15 женщин в возрасте 51—56 лет (менопауза от 3 до 5 лет), Giardina (1965) обнаружил резкое увеличение числа клеток стромы; часто они были собраны в пучки, проходящие в различных направлениях.

Клетки текаткани обладают гормональной активностью. Так, еще в 1927 г. Parkes доказал (на мышах), что наличие фолликулов вовсе не является необходимым для синтеза эстрогенных гормонов, так как эструс продолжает появляться и после лучевой кастрации. Однако эстральный цикл прекращается сразу после удаления яичников. Гистологическое исследование этих яичников показало отсутствие в них фолликулов, но одновременно обнаружило наличие содержащих липиды кортикальных клеток.

Jonck (1959) показал наличие эстрона и эстриола, а также прогестерона в клетках текаткани яичников кроликов, причем содержание этих гормонов зависело от стадии полового цикла и возраста животных. Falk (1959) в опытах с пересадкой ткани яичников в переднюю камеру глаза крыс установил, что клетки стромы яичников способны вырабатывать эстрогены, как и клетки теки, но только в контакте с клетками гранулезы или тканью желтого тела. Большую роль клеток текаткани яичников в синтезе эстрогенов подчеркивает также Гроллман (1969). Rice и Savard (1966) доказали, что клетки стромы яичников способны продуцировать эстрон и эстрадиол как при нормальном цикле, так и после наступления менопаузы, но основными стероидами, вырабатываемыми клетками стромы, являются андрогены (андростендион и тестостерон).

Votiz и соавт. (1956) показали *in vitro* превращение тестостерона в эстрадиол и эстриол тканью яичника с гиперплазией кортикальной стромы. Novak и соавт. (1965) доказали возможность стероидогенеза в яичниках даже после 25-летней менопаузы.

Lajos и соавт. (1963) обследовали по поводу постклимактерических кровотечений 12 женщин 54—76 лет (менопауза от 1 до 29 лет), при этом у всех больных была железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, кариопикнотический индекс влагалищного мазка оказался больше 70%, и содержание эстрогенов в моче составляло 92—74,4 *мкг/сут.* После пангистерэктомии (8 женщин) у шести больных эстрогены в моче отсутствовали, у одной на 5-й день после операции уровень их снизился до 25%, а у другой — до 50% от уровня до операции. Через 6—8 недель после операции кариопикнотический индекс у всех женщин стал ниже 38%. При гистологическом исследовании удаленных яичников ни у одной из них не было обнаружено фолликулов или желтых тел, но во всех случаях была обнаружена текаклеточная гиперплазия. Гистологическое исследование яичников показало наличие структур, способных продуцировать эстрогены.

Как показали работы Smith и Emerson (1954), Jessiman и Moore (1956) и др., у женщин в менопаузе, имевших текоматоз яичников, были обнаружены в повышенном количестве неклассические фенолстероиды (причем у некоторых определялась нормальная экскреция классических эстрогенов). Оказалось, что метод Brown, позволяющий определять только три классических эстрогена (эстрон, эстриол и эстрадиол), не дает правильного представления о фактической гормональной функции яичников, так как открывает не более 15—20% эстрогенов, секретлируемых в организме (Marrigan, 1958). В связи с этим В. М. Дильман (1968) обоснованно пришел к выводу о том, что анатомические изменения в виде текальной гиперплазии, возможно, имеют свое функциональное выражение в продукции неклассических фенолстероидов. Этот вывод подтверждается также данными Л. М. Берштейна (1967), которые показывают, что у больных раком тела матки, имевших текоматоз яичников, наблюдалось преимущественно нормальное

выделение классических фенолстероидов, в то время как выделение суммарных фенолстероидов в большинстве случаев было повышенным. Оказалось также, что тип влагалищного мазка не был связан с величиной экскреции классических эстрогенов, но находился в корреляции с уровнем выделения суммарных эстрогенов. Это позволяет сделать вывод, что гиперплазия стромы яичников, по-видимому, обуславливает секрецию неклассических фенолстероидов, не влияя на секрецию классических эстрогенов. Кстати, В. М. Дильман и Ю. В. Орфеев (1966) полагают, что эстриол, до сих пор считающийся одним из трех классических эстрогенов, по ряду своих свойств должен быть отнесен к неклассическим фенолстероидам.

Vilde описал в 1967 г. случай гиперплазии тека-ткани яичников у женщины 78 лет — по его мнению, первый случай гиперплазии тека-ткани, вызванной гиперэстрогенией *in vivo*. Однако еще в 1965 г. А. Б. Гиллерсон описал два подобных наблюдения. При этом на основании сходства клинической и патоморфологической картин текомы и текоматоза яичников автор полагает, что диффузная и очаговая гиперплазия тека-ткани (текоматоз) может рассматриваться как предбластоматозное состояние, предстатия текомы, а текома яичника — как дисгормональный пролиферат с повышенной склонностью к озлокачествлению. Того же мнения придерживаются также М. Ф. Глазунов (1955), П. И. Шейнин (1958), Л. А. Соловьева (1968) и др.

Экспериментальные исследования на облученных животных позволили проследить генез так называемых специальных (гормональноактивных) опухолей яичника, протекающий по схеме: неравномерная диффузная гиперплазия ткани корковой зоны яичника — очаги пролиферации стромы яичника — микротекомы и микрофолликуломы (И. Д. Нечаева, 1956; А. Б. Линник, 1961; Л. М. Шабад, 1967; А. В. Губарева, 1969). Греене (1935) считает тека-ткань источником опухоли Бреннера.

Ряд авторов указывают на большую частоту текоматоза яичников у больных раком тела матки — 92% против 43% в контрольной группе (Я. В. Бохман и Л. И. Костина, 1971; Smith, 1941, и др.). Я. В. Бох-

ман (1972) показал важную роль гиперплазии тека-ткани в патогенезе рака тела матки.

В нашей работе совместно с Л. И. Костиной (1970) были изучены гистологические препараты яичников 51 оперированной женщины, имевшей кровотечение в менопаузе. При этом в ряде случаев в результате пересмотра микропрепаратов был обнаружен текоматоз яичников, на который раньше не было обращено должного внимания. Сопоставление данных исследования состояний яичников и эндометрия показало, что между ними имеется определенное соответствие: те или иные явления пролиферации эндометрия (пролиферативная фаза, железистая гиперплазия, полипоз, аденоматоз) обнаруживались у всех женщин с текоматозом яичников. В то же время текоматоз отсутствовал у 11 из 13 женщин с атрофией эндометрия и эндометритом; у остальных двух женщин с атрофией эндометрия текоматоз яичников был выражен очень слабо.

Представляется, что эти данные подтверждают значение текоматоза яичников в развитии пролиферативных изменений в эндометрии женщин в менопаузе и в этом отношении вполне согласуются с концепцией В. М. Дильмана (1968).

Рассмотренные данные позволяют полагать, что существенное значение в возникновении пролиферативных изменений в эндометрии женщин в менопаузе приобретает текоматоз яичников, являясь одной из причин постклимактерических кровотечений. Больше того, принимая во внимание относительную частоту пролиферативных изменений в эндометрии женщин в менопаузе (см. табл. 10), можно думать, что текоматоз яичников является одной из частых причин постклимактерических кровотечений (особенно у женщин в поздней менопаузе) и встречается значительно чаще, чем это до сих пор предполагалось.

ГОРМОНАЛЬНОАКТИВНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Впервые Terrier (1884) обратил внимание на опухоли яичников как на возможную причину кровотечений в менопаузе.

Частота опухолей яичника у женщин с кровотечениями в менопаузе, по данным литературы, колеблется в очень широких пределах — от 1,2 до 37%. Если, по материалам одних авторов, опухоли яичников встречаются у женщин с постклимактерическими кровотечениями весьма редко — в 0,6—4,3% случаев (П. Н. Лагвинский, 1937; Heiss, 1955; Fienberg, 1958; Rendina и соавт., 1964, и др.), по данным других — чаще (в 14,3—15,7% случаев — Schiffmann, 1925, и др.), то ряд авторов наблюдали их у $\frac{1}{4}$ и даже у $\frac{1}{3}$ всех женщин с кровотечениями в менопаузе (Moulon-guet-Doleris, 1924 — 25%; Schiffmann, 1929 — 32%; Winter и соавт., 1958, — 34%; Lewin, 1950 — 37%). По данным Lewin (1950), опухоли яичника стоят на третьем месте среди причин кровотечений в менопаузе.

Значительную часть составляют гормонально-активные опухоли яичников. Так, Kottmeier (1947) из 148 женщин с постклимактерическими кровотечениями при первом же гинекологическом исследовании нашел у 30 из них опухоли яичников; в течение последующих двух лет он обнаружил опухоли яичников еще у двух больных. Кроме того, еще у 65 женщин было впоследствии заподозрено наличие опухолей яичников, вследствие чего 53 из них были оперированы, причем у 49 были обнаружены маленькие опухоли, в том числе 42 тека- или гранулезоклеточные новообразования, 3 псевдомуцинозные кистомы и 3 аденокарциномы.

В литературе описано значительное количество гормональноактивных опухолей (теком и гранулезоклеточных) настолько малых размеров, что при осмотре больных эти опухоли не определялись. Например, по данным Fathalla (1968), из 91 случая гранулезоклеточных опухолей и теком у женщин в менопаузе в 25 пораженный яичник был нормальных размеров или был слегка увеличен; 22 из этих 25 женщин были оперированы по поводу постклимактерических кровотечений.

Из числа 1751 женщины с кровотечением в менопаузе опухоли яичников были выявлены у 72, что составило 4,11%.

Из 1221 женщины, не имевшей злокачественных опухолей, новообразования яичников были обнаружены у 54 (4,42%), в том числе текома — у 21, текома и опухоль Бреннера — у 2, тека-гранулезоклеточная опухоль — у 3, гранулезоклеточная опухоль — у 4, арренобластома (андробластома сертолиева типа) — у 4, опухоль Бреннера — у 2, опухоль Бреннера и псевдомуцинозная киста — у 1, псевдомуцинозная киста — у 8, цилиоэпителиальная киста — у 8 и псевдомуцинозная киста и цилиоэпителиальная киста — у одной.

Феминизирующие гормональноактивные опухоли развиваются преимущественно у женщин, находящихся в менопаузе (Н. С. Сурис, 1953; Е. Н. Андреева, 1955; А. Б. Гиллерсон, 1957; М. М. Шашин, 1957; Л. А. Соловьева, 1963; К. В. Карпова, 1966; И. Д. Нечаева, 1966; М. А. Лившиц, 1970).

Гормональноактивные опухоли яичников нередко озлокачествляются, вследствие чего А. Б. Гиллерсон и Л. А. Соловьева (1963), К. В. Карпова (1966), Gomes и De Oliveira Campos (1968) относят их к потенциально злокачественным новообразованиям. М. Ф. Глазунов (1961) рассматривает гранулезоклеточные опухоли как весьма склонные к малигнизации, а Ulesko-Stroganova (1923), Marchetti (1950), Diddle (1952) и И. С. Краевская (1955) относят их к злокачественным новообразованиям. Частота озлокачествления гранулезоклеточных опухолей колеблется, по данным разных авторов, от 6,4 до 30% (И. Д. Нечаева, 1966; П. Г. Шушания, 1968; Л. А. Соловьева, 1969; Kottmeier, 1947) и может достигать даже до 50—58% (А. П. Зиминая, 1959; М. А. Лившиц, 1970). Arnold и соавт. (1930) отмечают, что злокачественные гранулезоклеточные опухоли могут в рецидивах и метастазах сохранять свое строение, равно как и не терять способности к «омоложению слизистой матки».

Текомы озлокачествляются значительно реже, чем гранулезоклеточные опухоли. Так, П. И. Шейнин и А. Б. Сигалов (1961) собрали в мировой литературе описания более 350 теком, из которых 18 трактовались как злокачественные. Среди теком злокачественные формы наблюдаются в 3—5% случаев

(И. Д. Нечаева, 1966; М. А. Лившиц, 1970; Тетер, 1968); в то же время А. Н. Рыбалка (1967) сообщает о четырех злокачественных текомах из 14.

Известны также случаи озлокачествления арренобластомы (М. А. Лившиц, 1970; Pedowitz, O'Brien, 1960). В литературе описано также 20 случаев малигнизации опухоли Бреннера (Günther, 1968).

В настоящее время имеются многочисленные данные о том, что у больных с феминизирующими опухолями яичников довольно часто наблюдается рак тела матки (А. Б. Гиллерсон и Л. А. Соловьева, 1963; Л. В. Асеев и соавт., 1967; Kottmeier, 1947; Fathalla, 1968). Manselli и Hertig (1955) отмечают, что 15% всех гормональноактивных опухолей яичников сочетается с раком тела матки, причем у женщин старше 50 лет этот процент достигает 24. Вообще сочетание феминизирующих опухолей яичников с карциномой тела матки колеблется, по данным литературы, от 3 до 27% (Hertig, Gore, 1963), причем 18—20% гранулезоклеточных опухолей яичника сочетается с раком тела матки (Hertig, 1944). Ingram и Novak (1951) и Diddle (1952) отмечают, что текомы чаще сочетаются с карциномой тела матки, чем гранулезоклеточные опухоли. По Larson (1954), частота сосуществования гормональноактивных опухолей и рака эндометрия у женщин в менопаузе (10,3%) наблюдается примерно в 10 раз чаще, чем в пременопаузальном периоде (1,3%); по Dockerty (1940), 27% женщин в менопаузе с феминизирующими опухолями яичников имели одновременно и рак тела матки, что почти в 100 раз выше, чем обычно. По данным Л. В. Асеева и соавт. (1967), среди женщин с феминизирующими опухолями яичников (текома-ми, фолликуломами и текафолликуломами) рак тела матки был обнаружен в 3,8%, а преинвазивная карцинома (аденоматоз эндометрия) — в 9,5% случаев.

В то же время описаны случаи обратного развития предраковых состояний эндометрия (атипичной гиперплазии, аденоматозных полипов) после удаления текомы или резекции склерокистозных яичников (Б. И. Железнов, 1968; Kaufman и соавт., 1959).

Согласно концепции В. М. Дильмана (1968) эти эффекты зависят от того, что в молодом возрасте не

выражен второй компонент, необходимый для возникновения рака эндометрия, а именно, повышение гипоталамической активности. Когда же избыток гормонов яичника сочетается с возрастными гипоталамическими изменениями, тогда с большей частотой возникают условия, при которых развивается рак тела матки.

Эти материалы свидетельствуют о существенном значении необходимости раннего активного выявления гормональноактивных опухолей яичников, особенно у женщин в менопаузе.

ТЕКОМА

Впервые текому в качестве отдельной нозологической единицы выделили Löffler и Priesel (1932). Частота теком среди опухолей яичника колеблется, по данным литературы, в пределах 1,03—4% (И. Д. Нечаева, 1957; Б. И. Железнов, 1958; М. Ф. Глазунов, 1961; Л. А. Соловьева, 1963, и др.). Как уже было отмечено выше, большинство теком развивается у женщин в периоде менопаузы.

Клинические признаки текомы у женщин в менопаузе характеризуются большей частью наличием в той или иной мере феминизирующего эффекта, т. е. исчезновением явлений возрастной атрофии наружных и внутренних половых органов, сочностью слизистых оболочек влагалища и шейки матки, увеличением размеров матки, возникновением кровотечений (М. Ф. Глазунов, 1952; Е. Н. Андросова, 1955; А. Б. Гиллерсон, 1957; Б. М. Железнов, 1958; П. И. Шейнин, 1958; И. Д. Нечаева, 1966; Dinnerstein, O'Leary, 1968, и др.). Размеры самой текомы яичника могут при этом варьировать от непальпируемой опухоли до головы взрослого человека и более. Наибольший вес удаленной текомы равнялся 73,6 фунта (33 кг) (Reiner, 1948).

Среди обследованных больных текома была обнаружена у 25 женщин. При этом у 4 женщин наличие текомы было выявлено только при повторном поступлении в сроки от двух месяцев до 3 лет. Размеры опухолей были различными — от крупного узла до

микротекомы. В частности, у одной больной, оперированной при повторном поступлении по поводу кровотечения в менопаузе, наличие двух микротеком в неувеличенном яичнике было выявлено при изучении всех микропрепаратов оперированных больных; в свое время эти микротекомы не были выявлены патоморфологом.

Следует отметить, что у обеих больных с микротекомами яичника обнаруживался выраженный эстрогенный эффект в виде железистой гиперплазии эндометрия и кровотечения в менопаузе. Наименьший диаметр текомы, сопровождавшейся эстрогенным эффектом, из числа наблюдавшихся М. Ф. Глазуновым (1961), был равен 1,5 см. Однако, как указывают Haines и Taylor (1962), в подобных маленьких опухолях лютеинизация клеток выражена сильнее, чем в крупных опухолях; по мнению авторов, существует корреляция между малой потенцией опухоли к росту и ее большой гормональной активностью.

В двух наблюдениях у больных было сочетание текомы с опухолью Бреннера.

Из 25 больных у 20 в эндометрии был обнаружен пролиферативный процесс: у 2 — рак тела матки, у 4 — аденоматоз, у 14 — железистая гиперплазия или полипоз эндометрия. В остальных пяти наблюдениях у двух женщин эндометрий находился в состоянии атрофии, у одной оценить состояние его оказалось невозможным, и у двух он не был исследован. Заслуживает внимания то, что и клинические проявления гормональной активности опухолей (постклимактерические маточные кровотечения) наблюдались у женщин с текомой яичника с разной частотой; в одних случаях кровотечения были по нескольку раз в год, в других — один раз в течение нескольких лет. Точно так же были выражены и проявления феминизации. Данные этих наблюдений подтверждают мнение П. И. Шейнина (1968), А. Б. Гиллерсона (1963, 1965, 1966), Л. А. Соловьевой (1969), а также Avag и Kubinyi (1964) о том, что продукция гормонов в опухоли и реактивная способность организма могут изменяться у одной и той же женщины.

ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Большинство авторов считают, что гранулезоклеточная опухоль впервые была выделена в особую группу Kahlden (1895), хотя Selye (1946) и Diddle (1952) указывают, что впервые ее описал еще в 1885 г. К. Рокитанский. Термин «гранулезоклеточная опухоль» был предложен Werdt в 1914 г. Частота гранулезоклеточных опухолей яичника составляет 0,92—2,4% первичных опухолей яичника (И. Д. Нечаева, 1966; Bailo, Finzi, 1968). Самая большая из удаленных опухолей весила 155 фунтов (70 кг) (Beachen и соавт., 1971).

Клинические проявления гиперэстрогенизма у женщин с постклимактерическими кровотечениями были описаны многими авторами (А. Б. Гиллерсон, 1957, 1966; И. Д. Нечаева, 1966; А. П. Зиминая, 1959; Л. А. Соловьева, 1963; Esin, 1968; Dinnerstein, O'Leary, 1968, и др.). Описаны случаи маточных кровотечений у женщин 80—90 лет, вызванные гранулезоклеточной опухолью (Jalůvka, Felshart, 1971, и др.).

Среди женщин с кровотечениями в менопаузе гранулезоклеточные опухоли были обнаружены у пяти, в том числе у одной при повторном поступлении. У одной из больных гранулезоклеточная опухоль сочеталась с раком тела матки.

Кроме того, у трех больных были обнаружены текагранулезоклеточные опухоли.

Эти два вида опухолей (гранулезоклеточные и текагранулезоклеточные) в принципе правильнее рассматривать вместе, так как, по мнению большинства авторов, только текаклетки в текагранулезоклеточных и гранулезоклеточных опухолях продуцируют эстрогены.

Вместе с тем Serment и Piana (1964) и др. считают, что эстрогены могут вырабатываться также и лютеинизированными гранулезными клетками.

В этой группе из 8 больных во всех случаях наблюдалась пролиферация эндометрия. Следует отметить, что феминизирующее влияние гранулезоклеточных опухолей у этих больных было менее выражено, чем у женщин, имевших текомы.

Гранулезоклеточные опухоли, по сравнению с теками, встречались значительно реже. Это обстоятельство находит объяснение в том, что гранулезоклеточные опухоли чаще встречаются у больных относительно более молодого возраста, чем в менопаузе. Например, по данным А. П. Зиминой (1959), средний возраст больных текаклеточными опухолями составляет 62,5, тогда как больных гранулезоклеточными опухолями — 47,5 года; по данным М. А. Лившица (1970) — соответственно $54,5 \pm 1,6$ и $44,8 \pm 2,6$ года.

Столь частое сочетание феминизирующих гормональноактивных опухолей яичника (текомы и гранулезоклеточной опухоли) с карциномой тела матки или аденоматозом эндометрия (облигатным предраком), по-видимому, подтверждает мнение ряда авторов о зависимости возникновения рака тела матки у женщин от гормональноактивных опухолей яичников.

АНДРОБЛАСТОМА

Teilum (1958 и др.) выделил из группы эстрогенпродуцирующих опухолей мужской и женской гонады особую форму, микроскопическое строение которой отражает различные фазы дифференцировки мужской части гонады в сторону сертолиевых клеток.

Феминизирующий эффект этой опухоли, названной автором *androblastoma tubulare lipoides*, зависит от способности ее клеток выделять эстрогены, что было доказано на собаках Huggins и Moulder (1945). После публикации Teilum аналогичные опухоли были при пересмотре микропрепаратов выделены из группы гранулезоклеточных и вновь описаны рядом авторов (Mac Kinlay, 1957; Novak, 1967, и др.).

Laffargue (1955) различает андробластому типа половой бластомы, состоящую из эпителиальных тяжей (разной степени мужской дифференцировки) и интерстициальных клеток Лейдига, т. е. вирилизирующую форму, и тубулярную андробластому сертолиева типа, не или мало вирилизирующую и даже феминизирующую.

При пересмотре материалов в НИИО по гранулезоклеточным опухолям яичников М. Ф. Глазунов (1961) смог выделить 10 случаев андробластомы, в том числе 7 андробластом сертолиевого типа, при которых у четырех из них обнаруживались клинические признаки эстринизма, у одной — вирилизма и у двух — сочетание эстринизма и вирилизма.

И. Д. Нечаева (1958) рассматривает арренобластому как потенциально злокачественную опухоль, подлежащую немедленному удалению. Е. И. Кватер (1967) относит эти опухоли к злокачественным.

В литературе описаны случаи малигнизации арренобластомы. По данным Javert и Finn (1951), из числа описанных 122 случаев арренобластомы 27 оказались малигнизированными.

В настоящем исследовании среди больных встретились четыре случая андробластомы сертолиевого типа с выраженным эстрогенным эффектом.

Одно из наблюдений в свое время было подробно описано в руководстве М. Ф. Глазунова «Опухоли яичников» (Л., 1961, стр. 246—248); из числа трех более поздних наблюдений у одной из больных андробластомы состояла из клеток Сертоли — Лейдига (рис. 9).

Опухолевый комплекс, состоящий из лейдиговых клеток, очевидно, также являлся феминизирующе-активным, что, однако, встречается крайне редко. Поэтому этот эффект, возможно, связан с наличием второго феминизирующего комплекса — клеток сертолиевого типа. Как известно, обычным клиническим признаком наличия опухоли из лейдиговых клеток является синдром маскулинизации (М. Ф. Глазунов, 1961), и в литературе были описаны только единичные случаи гиперплазии, а также опухолей из лейдиговых клеток (Simard, Simar, 1944; Dhon, 1952; Scully, 1953; Plate, 1957), которые сопровождалась синдромом гиперэстрогенизма. Подобные опухоли, состоящие из клеток Сертоли и клеток Лейдига, Sieroszewski (1949) и Тетер (1968) относят к гинандробластомам.

Н. Г. Старкова (1964), В. М. Дильман и соавт. (1968), Husslein (1948), Dhon (1952), Scully (1953) и др. считают, что хилизные клетки (клетки Лейди-

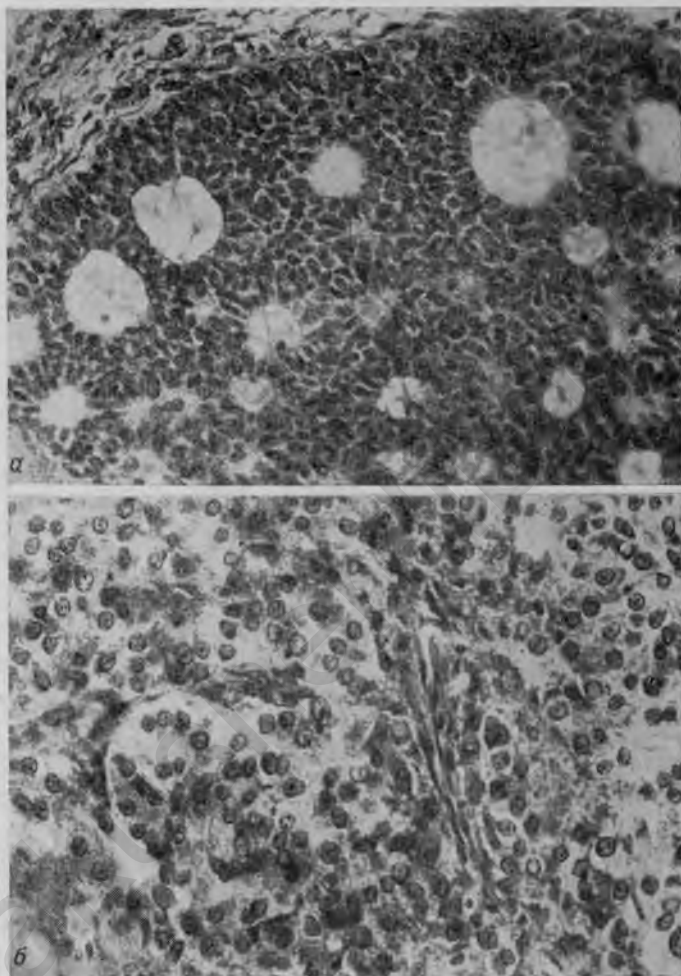


Рис. 9. Гинандробластома (опухоль из клеток Сертоли —
Лейдига).
а — очаг сертолиомы; б — структуры из клеток Лейдига.
Гемагксилин — эозин. Микрофото, ув. 370.

га) могут быть источником продукции эстрогенных гормонов у женщин в менопаузе. Развитые же клетки Сертоли являются мощными продуцентами эстрогенов, поэтому они играют основную роль в процессе феминизации (Teter и соавт., 1966).

ОПУХОЛЬ БРЕННЕРА

Опухоль подобного типа была впервые описана в 1898 г. Mac Naughton-Jones и после него Orthmann (1899). Более подробно этот тип опухолей описал Brenner (1907), а в отдельную группу выделил Meyer (1932). Этот же автор предложил и сам термин «опухоль Бреннера».

В литературе, наряду с крупными опухолями, описано значительное число опухолей Бреннера очень малых и даже микроскопических размеров. К 1960 г. таких мелких опухолей описано в литературе было около 60 (М. Ф. Глазунов, 1961). Большинство опухолей Бреннера наблюдалось у женщин старше 50 лет (Kretchnag и соавт., 1961).

Долгое время считалось, что опухоли Бреннера гормонально неактивны. Первым предположил наличие гормональной активности у опухолей Бреннера Schiffmann (1932). Впоследствии многие авторы наблюдали проявления гормональной активности при опухолях Бреннера в виде железистой и железистокистозной гиперплазии эндометрия при постклимактерических кровотечениях (М. Ф. Глазунов, 1954; И. Д. Нечаева, 1957; О. И. Толчиева, 1967; П. И. Шейнин, 1968; М. А. Лившиц, 1970; Eddie, 1967; Fathalla, 1968; Ehrlich, Roth, 1971, и мн. др.). По данным Woodruff и Acosta (1962), 40% опухолей Бреннера, обнаруженных у женщин в менопаузе, вызывали возобновление менструаций.

В 1962 г. Jopp подробно описал опухоль Бреннера у 70-летней женщины, вызвавшую гиперплазию эндометрия с возникновением постклимактерических кровотечений. Гистохимическое исследование этой опухоли показало наличие в псевдомуцинозных образованиях протоплазмы клеток большого количества суданположительных веществ, а в строме — двояко-

преломляющих кристаллов. Все это доказывало, что опухоль Бреннера является гормональноактивной.

П. И. Шейнин (1968) наблюдал такие же резкие изменения в «фибромном компоненте» опухоли Бреннера (выраженную суданофилию волокнистой субстанции, наличие внутри- и внеклеточных суданофильных липоидов), которые автор склонен ставить в зависимость от гормонпродуцирующей природы новообразования.

О гормональной активности опухолей Бреннера косвенно может свидетельствовать то, что у женщин, страдающих этим заболеванием, довольно часто встречаются фибромиомы матки (Bland, Goldstein, 1935). Например, Ehrlich и Roth (1971) обнаружили фибромиому матки у 36 из 53 больных, у которых была опухоль Бреннера.

По данным Я. В. Бохмана (1972), из 12 больных с опухолью Бреннера у 5 в эндометрии были обнаружены гиперпластические процессы, а у 3 — рак, что свидетельствует, как полагает автор, о гормональной активности опухоли.

В то же время известно, что в редких случаях опухоль Бреннера сопровождается гирсутизмом и другими симптомами оужествления (М. Ф. Глазунов, 1961). Hamwy и соавт. (1963), Besch и соавт. (1963) показали в условиях клиники и эксперимента, что эта опухоль может синтезировать тестостерон.

Некоторые авторы (Jopp, 1966; Berge, Borglin, 1967, и др.) отмечают более частое возникновение рака тела матки у женщин с опухолью Бреннера, в чем они видят косвенное подтверждение гормональной активности опухоли Бреннера и ее связи с другими феминизирующими опухолями яичника (гранулезоклеточными и текаклеточными), при которых также наблюдается более частое развитие рака тела матки.

И. М. Валуева и соавт. (1968) относят опухоль Бреннера к гормональноактивным опухолям. Misra и Basu Mallik (1971) наблюдали умеренное эстрогенное воздействие опухоли Бреннера на эндометрий.

Таким образом, эти данные убедительно доказывают, что опухоль Бреннера может быть гормональноактивной.

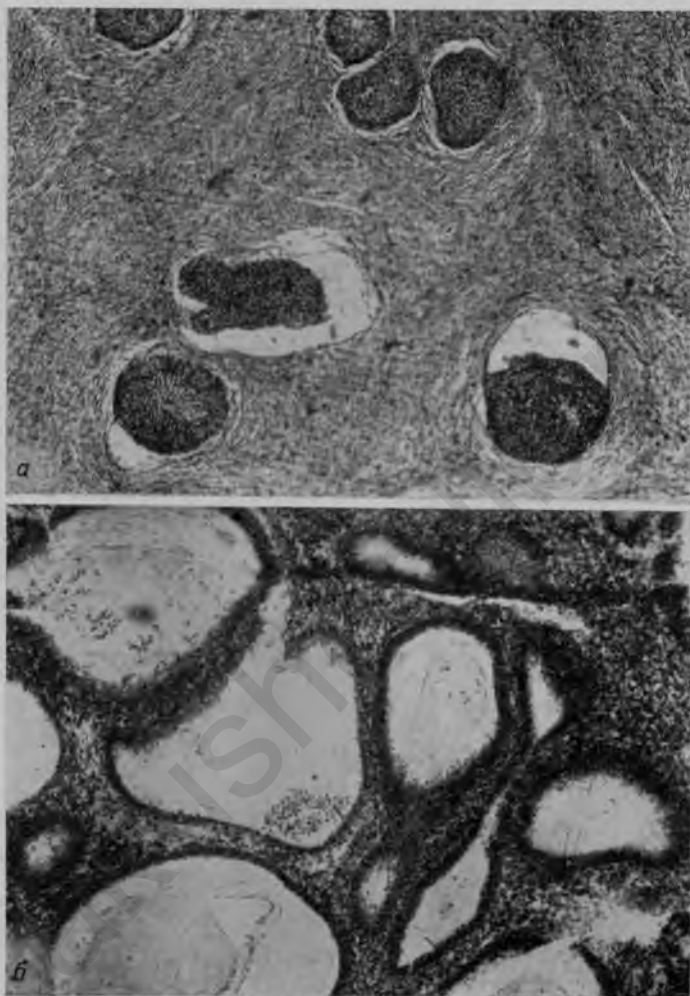


Рис. 10. Гормональная активность опухоли Бреннера.
a—опухоль Бреннера. Видна гиперплазия текаткани; *б*—та же больная. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия в соскобе из полости матки.
Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 90

Среди наших больных с кровотечениями в менопаузе опухоль Бреннера наблюдалась у 5. В двух наблюдениях у женщин с опухолью Бреннера кровавистые выделения появились после 15-летней менопаузы, при этом у одной из них была железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (рис. 10, а, б).

В остальных наблюдениях у трех женщин опухоли Бреннера сочетались с другими опухолями яичника: в двух случаях — с текомой и в одном — с псевдомуцинозной кистой. У обеих больных левосторонние опухоли Бреннера сочетались с текомой правого яичника (у одной — микротекома); при этом в одном случае был полипоз эндометрия с кистовидным расширением желез, в другом — железистая гиперплазия эндометрия с участками аденоматоза. У одной из них после 10-летней менопаузы появилось однократное кровоотделение, а при чревосечении была обнаружена опухоль яичника размером $14 \times 12,5$ см, оказавшаяся многокамерной псевдомуцинозной кистой. В стенке одной из полостей этой кисты был обнаружен плотный узелок величиной с вишню, на разрезе беловатый, волокнистый, который оказался опухолью Бреннера (рис. 11). Эндометрий у этой больной был в состоянии атрофии.

Сочетания опухоли Бреннера с другими опухолями яичников, особенно псевдомуцинозными кистами, были описаны рядом авторов. По данным Kretschmar и соавт. (1961), 30% всех опухолей Бреннера было обнаружено в стенках кистом, чаще всего псевдомуцинозных. Savanne и соавт. (1960) полагают, что псевдомуцинозные кисты с типичными чертами опухолей Бреннера происходят путем слизистого перерождения больших участков эпителия солидных бреннеровских опухолей. По мнению авторов, в таких случаях следует говорить не о бреннеровских включениях в кистоме, а о псевдомуцинозных бреннеровских кистах.

Все эти данные дают основание считать, что опухоль Бреннера может быть гормональноактивной. Отсутствие клинически видимой гормональной активности в части случаев опухоли Бреннера отнюдь не является аргументом против этого: еще в 1961 г.

М. Ф. Глазунов отмечал, что отсутствие клинических признаков гиперэстринизма не всегда решает вопрос о неспособности опухоли яичников к выделению эстрогенных веществ. Аналогичное положение наблюдается и при «классических» гормональноактивных опухолях яичника — текомах и гранулезоклеточных:

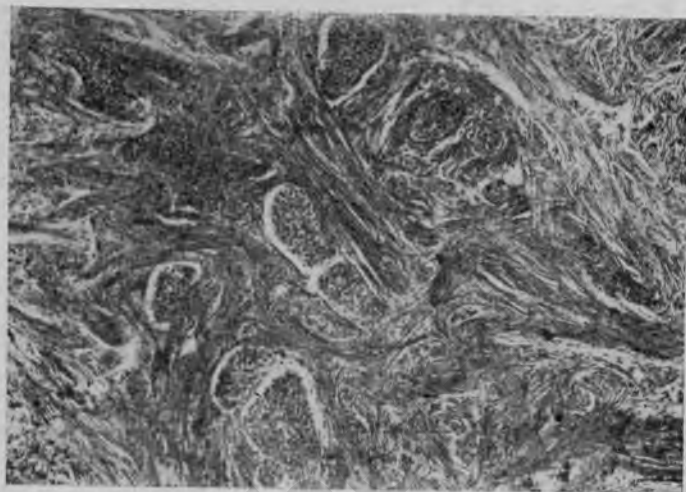


Рис. 11. Очаги опухоли Бреннера в стенке псевдомуцинозной кистомы.

Окраска по Ван-Гизону. Микрофото, ув. 90.

как уже было отмечено выше, среди больных с текомами яичника у двух имела место атрофия эндометрия; по данным М. А. Лившица (1970), из 88 гранулезоклеточных опухолей и теком клинически гормональноактивными оказались только 53.

Все это еще раз подтверждает мнение П. И. Шейнина (1958), А. Б. Гиллерсона (1966), а также Avar и Kubinyi (1964) о том, что продукция гормонов в опухоли и реактивная способность могут изменяться у одного и того же лица.

В то же время в ряде случаев у женщин с опухолью Бреннера клинические и морфологические явления гиперэстрогенизма могут быть обусловлены не самой опухолью, а наличием одновременно

существующей кортикальной гиперплазией стромы (текоматоза) другого яичника или же текаподобных изменений в самой строме опухоли Бреннера (Schneider, Bechtel, 1956; Якубович, 1963). Вместе с тем можно предположить и другое объяснение этого эффекта: нельзя полностью исключить возможности возникновения текоматоза другого яичника под влиянием гормональной активности самой опухоли Бреннера.

Можно также полагать, что эпителиальный компонент опухоли Бреннера активизирует превращение стромы яичника в ткань, могущую вырабатывать половые гормоны, подобно тому, как это, по-видимому, происходит в некоторых раках яичника.

КИСТОМЫ

Кистомы яичников до сих пор относят к гормональнонеактивным опухолям. Между тем в литературе, особенно последних лет, накапливается все больше данных, свидетельствующих о возможности их гормональной активности.

Кровотечения в менопаузе у женщин, имевших цилиоэпителиальные или псевдомуцинозные кистомы, были отмечены многими авторами (В. В. Виттенберг и А. Ф. Златман, 1937; Kottmeier, 1947; Якубович, 1963; А. Б. Гиллерсон, 1965; Fathalla, 1968, и др.). Железистая гиперплазия эндометрия, являющаяся одним из признаков гормональной активности яичников, нередко наблюдалась у женщин в менопаузе, имевших кистомы яичников. Например, Eddie (1967) и Fox (1965) наблюдали железисто-кистозную гиперплазию эндометрия у 25% женщин, находившихся в менопаузе соответственно свыше 2 и свыше 5 лет и оперированных по поводу псевдомуцинозных или серозных кистом яичников. Г. П. Лоскутова (1966) обнаружила у 119 (44,7%) из 283 больных кистой или раком яичника изменения в мио- и эндометрии, указывающие на состояние гиперэстрогенизма. По данным В. И. Бычкова и соавт. (1969), из 475 больных с псевдомуцинозными кистами у 120 были кровотечения в менопаузе, причем

79,2% больных с кровотечениями имели миому матки или полипоз эндометрия.

Fathalla (1968) из 145 женщин, оперированных по поводу кистом яичника в менопаузе, обнаружил выраженную гормональную стимуляцию эндометрия у 15 и слабую — у 6.

Подобные случаи гормональной активности эндометрия наблюдали также А. Б. Гиллерсон (1965), О. И. Топчиева (1967), Misra и Basu Mallik (1971). Esin (1968) описывает IV—III реакцию влагалищного мазка у женщин с кистами яичника, находившихся в менопаузе продолжительностью свыше 5 лет; то же наблюдал и А. Б. Гиллерсон (1965). Wren и Frampton (1963) обнаружили высокий кариопикнотический индекс во влагалищных мазках 50% женщин с серозными и псевдомуцинозными кистами яичников. Авторы считают, что у женщин в менопаузе кариопикнотический индекс свыше 5% свидетельствует об эстрогенном эффекте.

Brown и соавт. (1959) наблюдали резкое снижение уровня эстрогенов у больной после удаления псевдомуцинозной кистомы.

Chan и Prathap (1970) сообщили об исчезновении у беременной вирильного синдрома после удаления псевдомуцинозной кистомы, в строме которой были обнаружены лютеиноподобные клетки.

Эти факты побудили пересмотреть мнение о гормональной неактивности кистом яичника. Так, Brown и соавт. (1959), Wren и Frampton (1963), Woodruff и соавт. (1963), Sachs (1965), Misra и Basu Mallik (1971) и др. связывают возникновение постклимактерических кровотечений с гормональной активностью серозных и псевдомуцинозных кистом яичника. Феминизирующее действие псевдомуцинозных и цилиоэпителиальных кистом яичников многие авторы связывают с наличием в них тека- или гранулезоподобных клеток или кортикальной гиперплазии стромы яичника (Якубович, 1963; Fox, 1965; Fathalla, 1968, и др.). При этом отсутствие явлений лютеинизации во втором яичнике говорит против того, что лютеинизация стромы опухоли была вызвана патологической стимуляцией гипофизом или надпочечниками (Ober, 1960).

Wren и Grampton (1963) приходят к выводу, что многие опухоли яичника, считавшиеся гормонально-неактивными, могут иногда проявлять гормональную активность; особенно это относится к серозной цистаденоме. Fox (1965) полагает, что гормональная активность цистаденофибром связана с лютеинизацией клеток стромы яичника.

Кольпоцитологические данные, позволяющие судить об эстрогенной насыщенности организма больной, а также результаты морфологического исследования удаленных вместе с опухолью органов — различные степени гиперплазии эндометрия, гиперплазия и гипертрофия миометрия, выраженная пролиферация эпителия маточных труб и влагалища, наличие липидов в паренхиме и строме опухолей яичника — дали А. Б. Гиллерсону (1965) основание полагать, что на известной стадии своего развития такие «неспецифические» опухоли, как псевдомуцинозные пролиферирующие кистомы, сосочковые кистомы, первичные и вторичные раки различной гистоструктуры, клинически и морфологически могут проявлять признаки гормональной активности, преимущественно эстрогенной. Все это позволило отметить известную условность понятий *гормональноактивные и гормональнонеактивные* опухоли яичников (А. Б. Гиллерсон, 1965, 1968). В процессе роста и развития неспецифических опухолей биологические (функциональные) свойства их могут изменяться и *агормональные периоды* могут сменяться *периодами гормональной активности*, что находит свое выражение во взаимоотношениях между опухолью и организмом больной и может быть выявлено современными методами клинического и лабораторного исследования.

Как указывает Л. А. Соловьева (1969), у части больных, у которых были так называемые нетипичные опухоли, гормональнонеактивные по современным представлениям, цитологически, морфологически и гистохимически нередко отчетливо обнаруживали признаки гормональной активности.

Выше отмечалось, что гормональная активность даже «классических» феминизирующих опухолей (текомы и гранулезоклеточной) также может проявляться периодически.

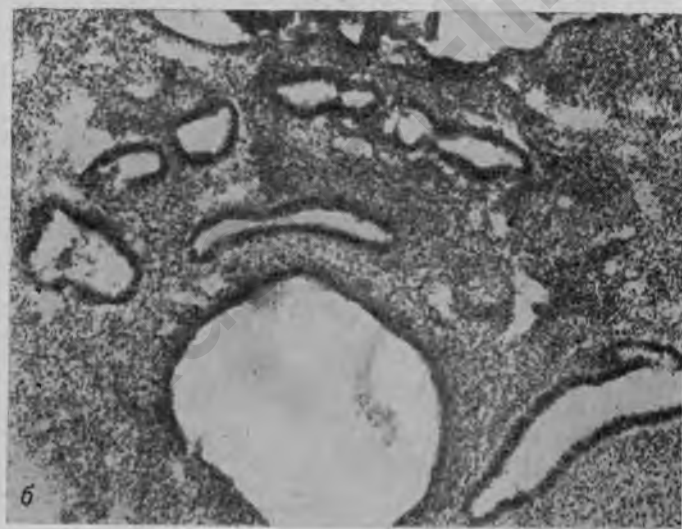


Рис. 12. Гормональная активность псевдомуцинозной кистомы.
а—гиперплазия текаткани в стенке псевдомуцинозной кистомы;
б—та же больная. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия
в соскобе из полости матки.
Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 90.

Среди 1221 женщины с кровотечениями в менопаузе цилиоэпителиальные и псевдомуцинозные кистомы наблюдались у 17 (1,39%), в том числе цилиоэпителиальная кистома — у 8 женщин, псевдомуцинозная кистома — также у 8 и у одной женщины —

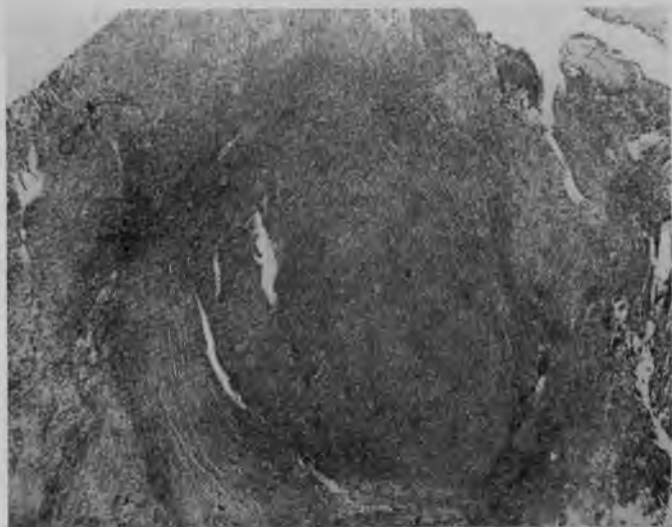


Рис. 13. Микротекома в стенке кистомы.
Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 30.

двусторонние кистомы (цилиоэпителиальная и псевдомуцинозная). В одном случае у женщины псевдомуцинозная кистома сочеталась с опухолью Бреннера.

Из числа женщин с псевдомуцинозной кистой у четырех была железистая или железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, у одной — полип эндометрия, у одной — атрофия его, и у двух эндометрий не был исследован. Из 8 женщин с цилиоэпителиальной кистой у 3 была железистая гиперплазия эндометрия и у 5 — атрофия. У женщины с двусторонними кистомами была атрофия эндометрия.

Анализ возможных причин постклимактерических кровотечений у этих больных позволил связать воз-

никновение кровотечений с наличием свежего желтого тела у одной женщины (менопауза 2,5 года), рождением субмукозного фиброматозного узла — у другой и приемом гормональных препаратов — у третьей. В семи наблюдениях у женщин возникновение кровотечений в менопаузе, по-видимому, было связано с текоматозом яичника, в том числе у четырех — с текоматозом стромы псевдомуцинозных кистом яичников (рис. 12, а, б) и у 3 женщин с цилиоэпителиальной кистой — с текоматозом другого яичника. В 2 случаях эндометрий не был исследован.

Создается впечатление, что постклимактерические кровотечения у женщин с псевдомуцинозными кистами возникают на почве текоматоза стромы самой кисты яичника, тогда как у женщин с цилиоэпителиальными кистами причиной этих кровотечений является текоматоз другого яичника.

Вышеизложенное позволяет полностью присоединиться к мнению А. Б. Гиллерсона об условности понятий гормональноактивная и гормональнонеактивная опухоль яичников и полагать, что определенное число псевдомуцинозных и, вероятно, цилиоэпителиальных кистом яичников (равно как и раков) в определенные периоды своего развития, несомненно, обладают гормональной активностью. В связи с этим включение этих опухолей в число гормональноактивных представляется вполне оправданным.

Причиной гормональной активности псевдомуцинозной кисты может оказаться небольшая текома, гнездящаяся в ее стенке (рис. 13).

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МАТКИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

Злокачественные новообразования являются одной из наиболее частых причин возникновения постклимактерических кровотечений. Последнее нередко является первым клиническим симптомом злокачественной опухоли. Из 1751 женщины у 530 (30,27%) причиной постклимактерических кровотечений были злокачественные опухоли. Однако в действительности злокачественные процессы имели место у 578 женщин

(33,01%): у 48 больных наличие злокачественной опухоли было обнаружено впоследствии, при повторной госпитализации. В последней группе причиной кровотечений с самого начала, несомненно, было наличие злокачественной опухоли, не распознанной своевременно по тем или иным причинам. В общее число не включены больные, имевшие аденоматоз эндометрия, который правильнее относить к облигатным предраковым процессам.

Таким образом, среди женщин, у которых при гинекологическом осмотре причина постклимактерических кровотечений оставалась невыявленной, у одной трети (точнее, у 33,01%) они были обусловлены злокачественными опухолями матки или ее придатков.

Количество поступлений в стационар больных злокачественными опухолями матки и придатков среди

ТАБЛИЦА II

*Количество поступлений больных злокачественными
опухолями матки и придатков среди всех женщин
с кровотечениями в менопаузе*

Лечебное учреждение	Общее число поступлений больных с кровотечениями в менопаузе	Из них число поступлений больных злокачественными опухолями матки и придатков	
		абсолютное число	%
НИИ онкологии	394	206	52,28
Ленгоронкодиспансер	268	148	55,22
Больница «В память 25 Октября»	360	110	30,55
Больница им. Куйбышева	342	58	16,96
Больница № 2 Невского района	60	23	38,33
Гинекологическая больница Московского района	157	26	16,56
Роддом № 1 Василеостровского района	194	33	17,00
Роддом № 2 Смольнинского района	151	18	11,92
Всего	1926	622	средний 32,29

всех женщин с кровотечениями в менопаузе представлено в табл. 11.

Естественно, что в специализированных или имеющих онкологические койки стационарах процент больных с опухолями среди женщин с постклимактерическими кровотечениями обычно выше, чем в обычных гинекологических за счет поступления больных, направленных для лечения с уже выявленными злокачественными заболеваниями.

Локализация и частота злокачественных опухолей у женщин с кровотечениями в менопаузе приведены в табл. 12.

ТАБЛИЦА 12
Частота злокачественных опухолей у женщин с кровотечениями в менопаузе

Локализация и вид опухоли	Число больных	% среди больных злокачественными опухолями	% среди больных с кровотечениями в менопаузе
Рак тела матки	501	86,68	28,61
Саркома матки	17	2,94	0,97
Рак шейного канала	31	5,36	1,77
Рак маточной трубы	16	2,78	0,92
Рак яичника	13	2,24	0,74
Всего	578	100	33,01

Распределение больных по возрастным группам рассмотрено в табл. 13.

ТАБЛИЦА 13
Распределение больных злокачественными опухолями по возрастным группам

Возраст (лет)	Число больных	Рак тела матки	Саркома матки	Рак шейного канала	Рак трубы	Рак яичника
40—49	21	20			1	
50—59	286	248	5	19	10	4
60—69	212	183	10	9	3	7
70—79	55	47	2	3	2	1
80 и старше	4	3				1
Всего	578	501	17	31	16	13

Частота злокачественных опухолей среди обследованных женщин различных возрастных групп, имевших кровотечение в менопаузе, представлена в табл. 14.

ТАБЛИЦА 14

Частота злокачественных опухолей у женщин различных возрастных групп, имевших кровотечение в менопаузе

Причины кровотечений	Число больных	Возраст (лет)				
		40—49	50—59	60—69	70—79	80 и старше
Злокачественные опухоли	578	21	286	212	55	4
Другие причины	1173	195	707	217	47	7
Всего	1751	216	993	429	102	11
% злокачественных опухолей .	33,01	9,7	28,8	49,9	53,9	—

Данные табл. 14 свидетельствуют о закономерности роста числа злокачественных новообразований с увеличением возраста больных. Подобные наблюдения сделали также В. П. Маркина (1966), Cheek и Davis (1946), Benzie (1967) и Wittlinger и Dallenbach-Hellweg (1971).

В литературе имеются также указания на зависимость частоты возникновения злокачественных опухолей женских половых органов от длительности менопаузы.

Например, Ruzicka и Berta (1952) в результате обследования 1660 больных с постклимактерическими кровотечениями среди женщин в возрасте 51—55 лет обнаружили только 34% больных злокачественными опухолями, тогда как в возрасте 56—60 лет — уже 67%, а среди женщин 61—65 лет — 68%.

В. П. Маркина (1966) установила определенную зависимость между длительностью менопаузы и частотой возникновения злокачественных новообразований, сопровождающихся кровотечениями. Если среди 89 больных с длительностью менопаузы 1—5 лет злокачественные опухоли были обнаружены у 15, что в 5 раз меньше числа больных с кровотечениями не-

опухолевой этиологии (соотношение 1:5), то у женщин в менопаузе продолжительностью от 6 до 10 лет это соотношение возросло до 1:1,5 (18 из 41 больной). При более длительной менопаузе наблюдалась некоторая склонность к увеличению этого соотношения (при менопаузе 11—15 лет — 6 из 13 больных, 16—20 лет — 5 из 11 и 21—25 лет — 6 из 10).

Зависимость частоты злокачественных опухолей от длительности менопаузы рассмотрена в табл. 15.

ТАБЛИЦА 15

Зависимость частоты злокачественных опухолей от длительности менопаузы

Причины кровотечений	Число больных	Длительность менопаузы (годы)						
		1—2	2—3	3—5	5—10	10—15	15—20	свыше 20
Злокачественные опухоли	578	42	47	78	153	104	75	79
Другие причины	1173	363	145	165	191	113	108	88
Всего	1751	405	192	243	344	217	183	167
% злокачественных опухолей	33,01	10,4	24,5	32,1	44,5	47,9	41,0	47,3

Данные, представленные в табл. 15, показывают, что значительное нарастание числа больных злокачественными опухолями среди женщин с кровотечениями в менопаузе продолжается в течение первых 10 а не 5 лет менопаузы (с 10 до 45%), и только дальнейшее увеличение продолжительности менопаузы уже практически не оказывает влияния на частоту злокачественных опухолей. Данные В. П. Маркиной, по-видимому, обусловлены небольшим числом наблюдений.

Заслуживает внимания также разница в частоте постклимактерических кровотечений, вызванных злокачественными опухолями и другими причинами.

Из 578 больных злокачественными опухолями кровотечение было однократным у 221 (38,23%) и многократным — у 357 (61,77%), в то время как среди

1173 женщин, не имевших злокачественных опухолей, однократным кровотечением страдали 886 (75,54%), а многократным — 287 (24,46%). Эти данные свидетельствуют о том, что у больных злокачественными опухолями преобладают повторные кровотечения (соотношение многократных и однократных кровотечений 2:1), тогда как у женщин, не имевших злокачественных опухолей, напротив, резко преобладают однократные кровотечения (соответствующее соотношение 1:4).

Поэтому женщины, имеющие неоднократные кровотечения в менопаузе, особенно часто повторяющиеся, требуют особого внимания, так как этот контингент имеет большую опасность развития у них злокачественных опухолей.

Интенсивность постклимактерических кровотечений у женщин, страдающих злокачественными опухолями и не имевших ее, мало чем различается. Как показывает табл. 16, разницы между обеими группами больных практически не было.

ТАБЛИЦА 16

Интенсивность постклимактерических кровотечений, вызванных злокачественными опухолями и другими причинами

Интенсивность кровотечения	Число больных	Злокачественные опухоли		Другие причины	
		число больных	%	число больных	%
Обильное . . .	149	36	6,23	113	9,63
Умеренное . . .	170	37	6,40	133	11,34
Скудное . . .	1056	376	65,05	680	57,97
Мажущее . . .	376	129	22,32	247	21,06
Всего . . .	1751	578	100	1173	100

РАК ТЕЛА МАТКИ

Рак тела матки является наиболее частой причиной постклимактерических кровотечений (см. табл. 12 и 13). Это вполне понятно, так как общеизвестно, что у женщин в периоде менопаузы тело матки является

наиболее частой локализацией рака половых органов (В. П. Тобилевич, 1962; А. И. Серебров, 1968). Например, по данным Barter и соавт. (1968), 85% раков тела матки возникает у женщин в менопаузе.

В обследованной группе из числа 1751 больной с кровотечениями в менопаузе рак тела матки встретился у 501.

Из объективных данных, обнаруженных при гинекологическом осмотре женщин с постклимактерическими кровотечениями, обращают на себя внимание размеры матки. Из 1751 женщины лишь у 439 (25%) матка оказалась атрофичной, тогда как у 647 (37%) она была нормальных размеров, а у 665 (38%) — увеличенной. Между тем, принимая во внимание, что все женщины находились в периоде менопаузы, можно было ожидать у большинства из них атрофию матки.

Из 501 женщины с карциномой эндометрия тело матки оказалось атрофичным только у 106 (21,16%), нормальных размеров — у 176 (35,13%) и увеличенным — у 219 (43,71%); из 1173 женщин, имевших кровотечение в менопаузе неопухоловой этиологии, матка была меньше нормы у 316 (26,94%), нормальных размеров — у 442 (37,68%) и больше нормы — у 415 (35,38%).

Таким образом, среди женщин обеих групп атрофия матки наблюдалась лишь у $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$, в то время как у остальных матка была нормальных размеров или же увеличена, причем увеличение размеров матки несколько преобладало у женщин с карциномой тела матки.

По данным Kaiser и Schneider (1970), увеличение размеров матки при раке ее тела статистически достоверно: средние размеры матки у больных раком тела матки (всех возрастов) равны $8,20 \pm 0,19$ см, тогда как у женщин, не имеющих рака, — $7,63 \pm 0,36$ см.

Увеличение размеров тела матки может быть связано с часто сочетающимся у этих больных текоматозом яичников, а также с нередко сопутствующей фибромиомой матки; нередко оно является следствием самого роста опухоли матки либо вызванной ею гемато-муко- или пиометры.

То же самое может быть отнесено и к женщинам в менопаузе, не имеющим злокачественных опухолей. Оба фактора, по-видимому, ответственны за отсутствие у значительной части больных атрофии матки и наличие у них пролиферативных изменений в эндометрии (см. табл. 9).

В двух наблюдениях у женщин были метастатические раки в теле матки с интрамуральным расположением узлов опухоли; первичная опухоль находилась в одном случае в молочной железе, в другом — в сигмовидной кишке.

Метастатические опухоли в матке встречаются редко и описывались до сих пор как казуистические наблюдения. Еще Virchow (1863) отмечал, что в органах, в которых часто развивается первичный рак, метастазы рака других локализаций встречаются редко. Первичная опухоль может находиться в молочной железе, желудке, кишечнике, яичнике, реже в легком, почке и очень редко — в плевре, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, надпочечнике, щитовидной железе и даже аппендиксе (В. И. Бычков и С. И. Ганзен, 1960).

Метастазы в теле матки наблюдаются значительно чаще, чем в шейке. В частности, из описанных нами (1964) 7 наблюдений метастатические узлы локализовались в шейке матки у одной, в шейке и в теле матки — у одной, и только в теле матки — у 5 больных.

Кровотечение в менопаузе при наличии метастатической опухоли матки может явиться первым клиническим симптомом даже в тех случаях, в которых первичный опухолевый процесс протекает бессимптомно.

Гистологическое строение метастазов в матке, как правило, соответствует строению основной опухоли, что позволяет установить метастатический характер опухоли матки, а также локализацию основного процесса.

Механизм метастазирования экстрагенитальных опухолей в матку, надо полагать, близок к механизму метастазирования их в яичник, т. е. в этих случаях, по-видимому, имеет место гематогенный путь (Frankl, 1920) или ретроградно-лимфогенный (Т. А. Майкапар-Холдина, 1951, и др.). Рак яичника может метастази-

ровать транстубарно (Kogpassy и соавт., 1960) и по лимфатическим путям. Редкость возникновения метастазов в матке Wallach и Edberg (1959) объясняют худшим кровоснабжением матки по сравнению, например, с печенью или легкими, а также направлением лимфатического дренажа в матке в основном в сторону оттока, а не притока.

Рак тела матки был обнаружен при повторном поступлении в соскобах семи женщин с кровотечениями в менопаузе, которым при первой госпитализации не производилось диагностическое выскабливание.

Представляют определенный интерес данные о семи женщинах с карциномой тела матки, у которых ранее в соскобах признаков рака не выявлялось, а при повторных выскабливаниях они были обнаружены. Можно думать, что у этих больных имело место постепенное развитие процесса, промежуточные фазы которого не улавливались вследствие значительного отрезка времени (2,5—5,5 года), прошедшего между первым и вторым выскабливаниями.

САРКОМА МАТКИ

Кровотечения в менопаузе, обусловленные саркомой матки, были у 17 женщин (см. табл. 12 и 13). Естественно, что количество больных саркомой матки значительно меньше, чем больных раком тела матки, так как саркома встречается гораздо реже и чаще поражает женщин в пременопаузальном возрасте (Е. П. Мухина, 1966). Саркомы составляют 1,5—5,8% всех злокачественных опухолей матки (Bailo, Finzi, 1968; Bartsich и соавт., 1968; Gudgeon, 1968). По отношению же к раку матки они составляют 2,4—7,8% (В. Ф. Вамберский, 1955; Б. И. Железнова, 1961; А. И. Серебров, 1962; Е. П. Мухина, 1966).

В монографии «Саркомы матки» (1966) Е. П. Мухина отмечает, что кровоотделение является одним из основных местных симптомов заболевания, при этом автор выделяет кровотечения типа меноррагии и ациклические кровотечения. По-видимому, есть основания выделять также и постклимактерические кровотечения, о которых, в частности, автор тоже

пишет в тексте монографии, рассматривая несколько таких наблюдений. Частое возникновение маточных кровотечений при саркомах матки отмечают также В. Ф. Вамберский (1955) и Б. И. Железнов (1962).

Смешанные мезодермальные опухоли почти всегда встречаются у женщин в менопаузе, и самым частым из числа первых симптомов является постклимактерическое кровотечение. Например, все больные, наблюдавшиеся Norris и Taylor (1966), а также Rachmanipoff и Climie (1966), находились в менопаузе; постклимактерические кровотечения имели место у всех или почти у всех больных.

По данным Bartsich и соавт. (1968), 80% больных миосаркомой также были в менопаузе. По Gudgeon (1968), кровотечения (климактерические и постклимактерические) были наиболее частыми симптомами при лейомиосаркомах.

Вполне понятно, что только при эндометриальных саркомах диагностическое выскабливание или цитологическое исследование может дать возможность обнаружить и поставить диагноз саркомы. Напротив, остальные виды сарком (миогенная и др.), как правило, не могут быть обнаружены с помощью выскабливания, что может привести к несвоевременной (запоздалой) диагностике заболевания.

Между тем именно миогенные саркомы возникают значительно чаще, чем саркомы эндометрия (Б. И. Железнов, 1962, и др.). В одном из наших наблюдений у больной, страдавшей постклимактерическими кровотечениями, в течение многих лет в серии соскобов можно было наблюдать постепенное возникновение саркоматозного превращения эндометрия.

Карциносаркома наблюдалась у шести больных. Ввиду преобладания в карциносаркомах элементов саркомы правильнее относить их к одному из видов саркомы матки (Е. П. Мухина, 1966).

РАК ШЕЕЧНОГО КАНАЛА

Это заболевание было причиной кровотечений в менопаузе у 31 женщины (см. табл. 12 и 13). Относительно небольшое количество больных раком шееч-

ного канала может быть объяснено тем, что, во-первых, как известно, рак шейки матки чаще встречается у женщин более молодого возраста — 40—49 лет. Во-вторых, он обычно возникает на месте стыка плоского и цилиндрического эпителиев, т. е. в области наружного зева, где он может быть легко обнаружен при осмотре в зеркалах. Изолированное же поражение только области шеечного канала встречается значительно реже. И, наконец, в-третьих, как уже было сказано выше, из исследования были исключены все случаи рака шеечного канала, в которых опухоль выходила за пределы матки, т. е. распространялась на своды или параметрии.

Кроме того, известны также случаи кровотечений в менопаузе, вызванные *хорионэпителиомой матки*. Vasiniet и соавт. (1972) собрали в мировой литературе 37 подобных наблюдений (длительность менопаузы до 30 лет) и описали одно собственное.

РАК МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

Эта локализация рака наблюдалась у 16 женщин с постклимактерическими кровотечениями (см. табл. 12 и 13).

Кровянистые выделения, в том числе постклимактерические, являются одним из наиболее часто встречающихся симптомов рака маточной трубы (В. А. Мандельштам, 1960; И. Д. Нечаева, 1962).

Как известно, первичный рак маточной трубы встречается относительно редко; по частоте поражения раком среди различных отделов полового аппарата женщины трубы стоят на последнем месте, составляя 0,22—1% (Т. П. Чен, 1958).

Первичный рак маточной трубы был впервые описан Orthmann в 1887 г., а в России несколько позже С. Д. Михновым (1891). К 1956 г. в мировой литературе было описано около 600 случаев первичного рака маточной трубы (Martius, 1956).

Если прежде первичный рак маточной трубы практически никогда не распознавался до операции, то за последние годы, особенно в связи с широким применением цитологической диагностики и гистеросальпингографии, этот диагноз нередко удаётся

поставить до операции. Например, из числа описанных ранее (В. А. Мандельштам, 1960) 20 наблюдений первичного рака маточной трубы диагноз до операции не был поставлен ни в одном случае. Напротив, из 7 женщин с карциномой маточной трубы, находившихся в НИИО в период 1961—1967 гг., благодаря использованию методов дополнительного обследования он был выявлен до операции у трех и заподозрен еще у трех.

Результаты диагностического выскабливания слизистой полости матки при раке трубы бывают, естественно, отрицательными. Вследствие этого, как показывает практика, успокоенные благоприятными данными гистологического исследования больные выписываются из стационаров иногда даже и в том случае, когда в малом тазу женщин неясно определяются те или иные образования. Например, три из 4 больных раком трубы подверглись диагностическому выскабливанию по поводу кровотечения в менопаузе за 5—8 месяцев до поступления в НИИО, причем в соскобе признаки опухолевого процесса отсутствовали, и только одна из них была сразу же направлена для углубленного обследования, несмотря на отрицательные данные гистологического исследования.

Представляет определенный клинический интерес одно из наблюдений, в котором постклимактерическое кровотечение, вызванное метастазом рака в маточной трубе, оказалось первым клиническим симптомом имевшегося у больной рака слепой кишки.

Вместе с тем Sardi и Arrighi (1956) сообщают о весьма высоком проценте рака трубы среди женщин с кровотечениями в менопаузе (13% случаев из 596 больных). По мнению авторов, при отрицательных данных гистерографии или исследования соскоба, тем не менее, следует думать о раке трубы.

РАК ЯИЧНИКА

Рак яичника встретился у 15 женщин с постклимактерическими кровотечениями, что составило 0,85% от общего числа женщин с кровотечениями в менопаузе и 1,23% от всех больных злокачественными

опухолями. В табл. 12 и 13 вошли только 13 из 15 больных, так как две из них, имевшие кроме метастатического рака яичника, также и метастатический рак тела матки, отнесены к группе больных раком тела матки.

По данным литературы, среди женщин с постклимактерическими кровотечениями больные раком яичника составляют от 1,25 до 12,5% (Pagani, 1953; Colacurci 1957; Benzi, 1960).

Кровотечения в менопаузе у больных раком яичников наблюдаются в 2,7—14,7% случаев (Е. И. Беляев, 1959; Wetterwald, 1928).

Schiffmann (1925) описал пять наблюдений гистологически доказанного рака яичников, в которых первым клиническим симптомом было постклимактерическое кровотечение; опухоли оказались настолько небольшими, что не определялись даже при осмотре под наркозом.

Если в работах прошлых лет состояние эндометрия при постклимактерических кровотечениях у больных раком яичников считалось нехарактерным или о нем вообще ничего не сообщалось, то за последнее время накопился значительный материал, свидетельствующий о наличии гормональной активности злокачественных опухолей яичников. Например, Г. П. Лоскутова (1970) обнаружила железистую гиперплазию или аденоматоз эндометрия у 32% больных раком яичника, находившихся в менопаузе. Л. А. Соловьева (1969) наблюдала железистую и железисто-кистозную гиперплазию у 11 из 12 больных, страдавших сосочковым раком яичников, Eddie (1967) у 39% женщин, оперированных в менопаузе по поводу первичного рака яичников. О связи гормональной активности с наличием рака яичника свидетельствуют наблюдавшиеся рядом авторов случаи резкого падения уровня эстрогенов после оперативного удаления злокачественной опухоли (А. Б. Гиллерсон, 1965; Brown и соавт., 1959; Lajos и соавт., 1963; Якубович, 1963). Ряд авторов отмечает текальную и лютеиновую реакцию стромы, окружающей опухолевые клетки, и ее хорошую окрашиваемость на жир (Hudhesdon, 1958, и др.). Hudhesdon (1958), Eddie (1967) и др. считают, что под влиянием растущей злокачественной

опухоли строма яичника может дифференцироваться в ткань, способную продуцировать половые гормоны. Woodruff и соавт. (1968) показали, что в различных опухолях яичника клетки стромы могут обладать энзимными системами, похожими на аналогичные системы, обнаруживаемые в тека-ткани зрелого фолликула нормального яичника. Это может свидетельствовать о том, что клетки стромы различных опухолей яичника обладают энзимными элементами, необходимыми для биосинтеза эстрогенов.

В. М. Дильман и Л. М. Берштейн (1968) отмечают, что в некоторых неэндокринных опухолях может обнаруживаться высокое содержание различных гормонов или гормоноподобных веществ. К настоящему времени в неэндокринных опухолях обнаружено более десяти гормональных веществ.

Из 15 больных раком яичников у 3 была аденокарцинома, у 4 — метастатический рак и у 6 — рак из цилиоэпителиальной кистомы. Две больные ввиду преклонного возраста и наличия противопоказаний оперированы не были.

При гистологическом исследовании эндометрия женщин с неметастатическим раком яичника у четырех была обнаружена железистая гиперплазия. В остальных наблюдениях (у пяти женщин) была атрофия эндометрия, причем у одной из них, находившейся в менопаузе 23 года, при наличии атрофии эндометрия в то же время был обнаружен внутренний эндометриоз. Это в известной мере может свидетельствовать о существовании эстрогенной стимуляции.

Проведенные исследования позволяют подтвердить данные литературы о наличии гормональной активности некоторых злокачественных опухолей яичников.

Так, у трех больных (менопауза 10, 12 и 15 лет) причиной железисто-кистозной гиперплазии эндометрия оказался текоматоз стромы малигнизированных цилиоэпителиальных кистом яичников с явлениями лютеинизации клеток стромы (рис. 14); в клетках тека-ткани было обнаружено значительное количество двоякопреломляющих липидов. Известно, что липиды, дающие двоякое преломление, обнаруживаются только в клетках типа текальных (М. В. Глазунов, 1961).

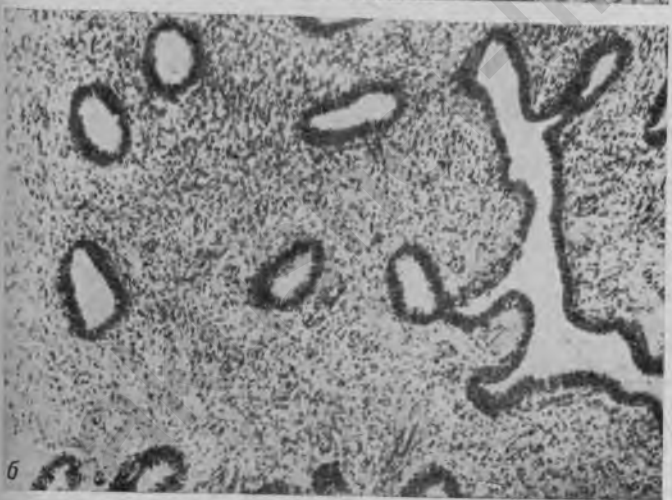
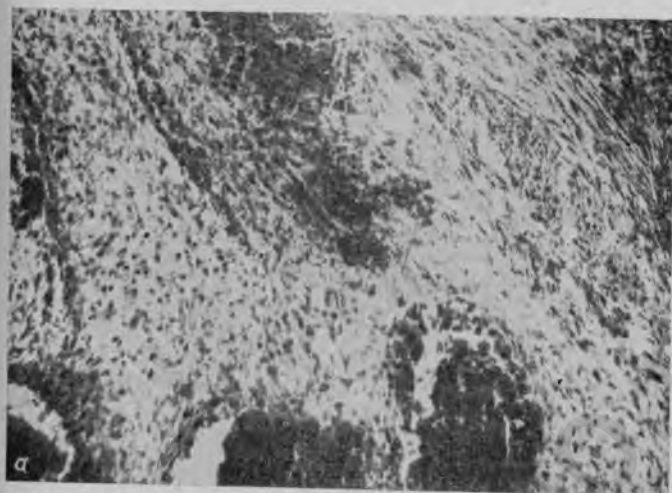


Рис. 14. Гормональная активность рака яичника.

а—текоматоз стромы малигнизированной цилиоэпителиальной кистомы;
б—та же больная. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия.
Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 140.

Из четырех женщин с метастатическим раком яичника первичная опухоль у одной из них локализовалась в молочной железе, у второй — в сигмовидной кишке, у двух остальных — были двусторонние опухоли Крукенберга при бессимптомно протекавшем раке желудка.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что у больных с метастатическими опухолями яичника в эндометрии наблюдались пролиферативные процессы (рис. 15), а также была выражена функция эпителия маточных труб (рис. 16). Аналогичные изменения эпителия труб наблюдала также Л. А. Соловьева (1969) при папиллярных раках яичников и раках из цилиоэпителиальных кистом.

Как известно, функциональное состояние эпителия маточных труб в определенной мере отражает уровень гормональной насыщенности организма. Эпителий маточных труб, как и эпителий матки и влагалища, претерпевает циклические изменения соответственно фазам менструального цикла (Dudkiewicz, 1968, и др.).

Эта пролиферация или гиперплазия эндометрия и эпителия труб, несомненно, стоит в связи с гормональной активностью метастатических опухолей, в частности опухолей Крукенберга. В настоящее время в литературе описан ряд опухолей Крукенберга, обладавших эстрогенной или андрогенной активностью (Woodruff и соавт., 1968; Ances, Ganis, 1968, и др.).

Ances и Ganis (1968) отмечают превращение в опухоли Крукенберга андрогенов в эстрогены; авторы обнаружили в опухоли эстрон, эстрадиол и эквирин.

Eddie (1967) считает, что метастазы рака активизируют гормональную активность стромы яичника. В пользу этого мнения свидетельствует то, что второй яичник, не пораженный опухолью, остается неактивным. Например, Laht (1927) наблюдал у 60-летней женщины с регулярными кровянистыми выделениями после 9-летней менопаузы метастаз рака в одном яичнике, а в другом — довольно свежее желтое тело. Можно полагать, что развитие желтого тела было вызвано гормональной активностью метастатического рака в другом яичнике.

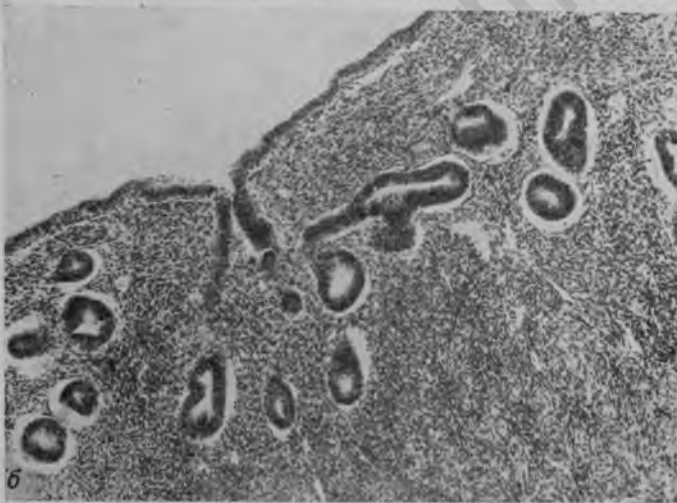
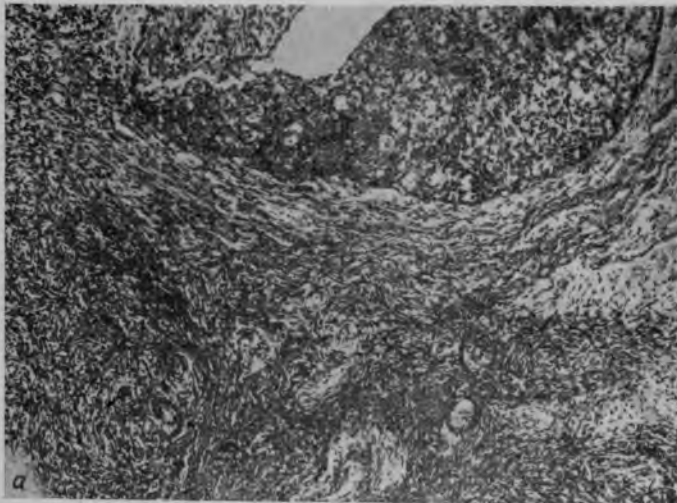


Рис. 15. Гормональная активность метастатического рака яичника.

а—метастаз рака молочной железы в яичнике. Текомагроз яичника;
б—та же больная. Эндометрий пролиферативного типа. Срез из ампутированной матки.

Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 90.

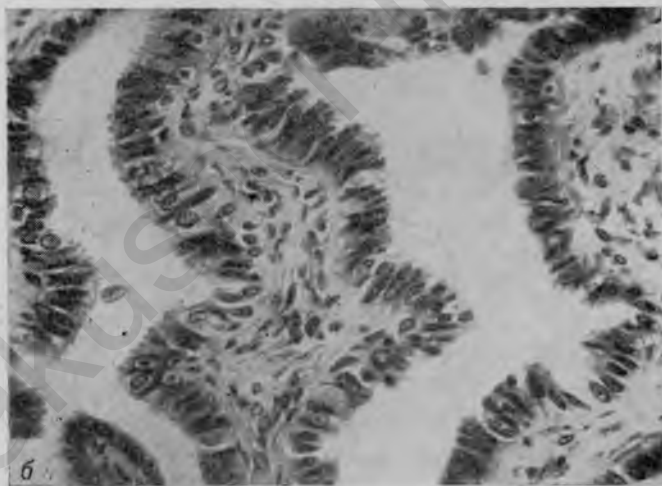
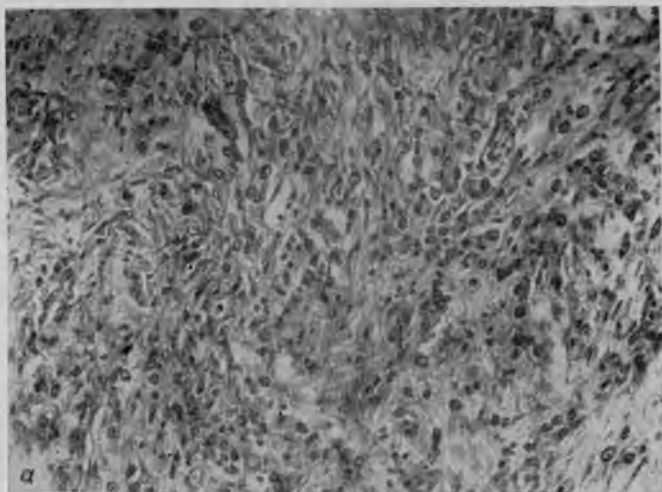


Рис. 16. Гормональная активность опухоли Крукенберга.
а—опухоль Крукенберга; б—та же больная. Функционирующий
эпителий маточной трубы; видны «клетки-пузыри».
Гематоксилин—эозин. Микрофото, ув. 370.

Есть указание на то, что при возникновении, например во втором яичнике, рецидива гранулезоклеточной опухоли или арренобластомы вновь появляются и клинические признаки ее гормональной активности. Напротив, если рецидив или метастаз локализуется в других тканях (экстраовариально), то во многих случаях клинические признаки гормональной активности отсутствуют или же выражены очень слабо (Simmons, Sciagga, 1967, и др.).

Следовательно, можно полагать, что некоторые эпителиальные опухоли обладают биологическими особенностями, способствующими превращению стромы яичника в гормонпродуцирующую ткань.

В то же время следует отметить, что если гормональноактивные метастазы рака молочной железы в яичнике встречаются весьма редко, то гормональнонеактивные формы метастазов рака этой локализации, протекающие бессимптомно, обнаруживаются в яичниках (при овариэктомии или на аутопсии) достаточно часто — в 13—62% к общему числу метастазов рака молочной железы (Л. И. Костина и Л. Ю. Дымарский, 1966, и др.).

В одном из приведенных наблюдений у женщины с метастатическим раком яичника железистая гиперплазия эндометрия была обусловлена гиперплазией тека-ткани, развившейся во втором яичнике, тогда как в яичнике, пораженном метастазом, явлений текоматоза не обнаруживалось.

Таким образом, постклимактерические кровотечения при раке яичника чаще всего возникают вследствие гормональной активности стромы опухоли (или, в редких случаях, тека-ткани второго яичника), а не являются следствием ее распада с повреждением сосудов, как при раке шеечного канала, тела матки или маточной трубы.

Глава IV

МАТЕРИАЛЫ К ПАТОГЕНЕЗУ КРОВОТЕЧЕНИЙ В МЕНОПАУЗЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

В настоящей главе рассматриваются вопросы патогенеза маточных кровотечений в менопаузе, не связанных с наличием злокачественных опухолей.

Из 169 женщин терапевтическому обследованию подверглись 158 (93,5%), при этом гипертоническая болезнь была диагностирована у 22 (18,66%), гипертоническая болезнь и атеросклероз — у 48 (40,70%), гипертоническая болезнь и недостаточность кровообращения — у 2 (1,67%), гипертоническая болезнь, атеросклероз и недостаточность кровообращения — у 10 (8,45%), атеросклероз — у 22 (18,66%), атеросклероз и недостаточность кровообращения — у 7 (5,93%) и вегето-сосудистая дистония — у 7 (5,93%) больных.

Таким образом, из 158 женщин только у 40 (25,32%) не было обнаружено сердечно-сосудистой патологии, в то время как три четверти женщин с кровотечениями в менопаузе (74,68%) имели тот или иной вид сердечно-сосудистой патологии или их комбинацию. Среди сердечно-сосудистой патологии особо важное место занимала гипертоническая болезнь, которой страдали 82 (69,48%) из 118 больных, имевших эту патологию.

В возникновении маточных кровотечений существенное значение приобретает состояние сосудистой стенки, особенно ее проницаемость.

Как указывают Б. Н. Могильницкий (1956) и Е. Д. Семиглазова (1956), степень повышения проницаемости сосудистой стенки у больных гипертонической болезнью соответствует стадии болезни и тяжести состояния больной. Повышение степени проницаемости стенки кровеносных капилляров при гипертонической болезни отмечает также А. И. Смирнова-Замкова (1955). Поэтому в механизмах, обеспечивающих маточные кровотечения, гипертония приобретает ведущее значение.

Некоторые больные связывают появление маточных кровотечений с повышением артериального давления.

Многие авторы в возникновении постклимактерических кровотечений придают большое значение также и атеросклеротическим изменениям стенок сосудов эндометрия.

В. В. Слоницкий (1966) показал несомненное значение изменений основного аргирофильного вещества в возникновении климактерических кровотечений.

На основании данных литературы можно предположить, что патогенез постклимактерических кровотечений при гиперплазии эндометрия и атрофии его является различным.

По-видимому, при гиперплазиях эндометрия механизм постклимактерических кровотечений тот же, что и климактерических, в которых основную роль играет возникновение тромбов в сосудах эндометрия с последующими некрозами, а также активное расширение капилляров, происходящее, возможно, под влиянием эстрогенной стимуляции (Gianaroli, 1948). Последний обнаружил у 26% женщин с кровотечениями в менопаузе телеангиэктазии, а у 20% женщин — микрогеморрагии в эндо- и миометрии.

Как совершенно справедливо замечает Speert (1949), атрофия эндометрия сама по себе не может служить причиной кровотечения, так как это состояние относится к физиологическим. По наблюдениям Gianaroli (1948), Speert (1949), Cetroni (1952) и др., при атрофии эндометрия расширенные венозные капилляры находятся сразу же под эпителием, так что от полости матки их по существу отделяет только один ряд клеток. Поэтому небольшой причины в виде гемодинамических нарушений (например, при повышении внутрибрюшного давления) или альтерации стенки сосуда типа склероза достаточно, чтобы вызвать их разрыв с последующим кровотечением. Lax (1956) считает, что при этом происходят надрывы стенки поверхностно расположенных небольших кистозно расширенных атрофичных желез эндометрия; при этом вследствие сморщивания и уменьшения полости матки могут возникать кровотечения. Автор подчеркивает, что у старых женщин подобные изме-

нения в эндометрии обнаруживаются довольно часто при гистологическом исследовании, в то время как клинически они чаще всего ничем себя не проявляют.

Kottmeier (1947), а также Ferrario и Bellomo (1957) придают большое значение в возникновении кровотечений в менопаузе венозному застою (в частности, в венах таза).

Для выяснения этого вопроса была произведена ректороманоскопия у 18 женщин с постклимактерическими кровотечениями неопухолевого этиологии. Расширение вен слизистой прямой и сигмовидной кишки было обнаружено только у двух из них, причем нерезко выраженное. Это позволяет полагать, что указанная причина, по-видимому, не является основной в возникновении постклимактерических кровотечений.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Как известно, интенсивность и продолжительность кровоотделения теснейшим образом связаны с состоянием сосудистой стенки.

Изменения сосудистой стенки могут проявляться нарушением проницаемости или резистентности, при этом в возникновении кровотечения основным является понижение резистентности (Н. И. Арлащенко, 1959).

Многие авторы отождествляют понятия «резистентность» и «проницаемость» (Е. И. Кватер, 1961; А. Э. Мандельштам, 1964, и др.), в то время как другие (И. А. Ойвин, 1956, и др.) относят их к совершенно различным явлениям.

Van der Burg (1953) полагает, что резистентность капилляров зависит от тонуса сосудов, прочности и физических условий существования эндотелиальных клеток, а также от межклеточного соединительного вещества. Zweifel (1962) считает, что понижение резистентности обусловлено нарушением межклеточной субстанции и основной мембраны капилляров. Диapedез эритроцитов происходит через цементирующее вещество эндотелия в результате увеличения про-

света между эндотелиальными клетками. Сразу после перехода эритроцитов восстанавливается непрерывность цементирующего вещества эндотелия.

Имеющиеся в литературе работы посвящены преимущественно исследованиям резистентности капилляров кожи. По данным Van der Burg (1953), изменения резистентности кожи и слизистой губ были аналогичными и сводились к понижению ее перед и во время менструации и повышению в межменструальный период.

Aimes и Tzarn (1955) исследовали резистентность капилляров у 27 больных ювенильными кровотечениями и фибромиомами матки. Исследования, проведенные в период вне кровотечения, дали отрицательный результат, в то время как из 11 обследованных в момент кровотечения у 5 резистентность оказалась пониженной.

А. Ф. Макаренко и В. Ф. Саенко-Любарская (1958) при исследовании 155 больных, имевших патологический климакс, у большинства из них установили понижение резистентности капилляров. Причины, приводящие к изменению стенок сосудов кожи, многочисленны (влияние половых гормонов, авитаминозов, интоксикаций, инфекций и др.).

А. А. Радионченко (1963) было проведено параллельное исследование резистентности капилляров кожи и слизистой шейки матки по методу А. И. Несетерова у 234 женщин (из них 160 здоровых и 74 с функциональными маточными кровотечениями). При этом у женщин с нормальным менструальным циклом были получены идентичные данные в отношении состояния резистентности капилляров кожи и слизистой шейки матки (резистентность капилляров кожи была понижена у 19% женщин, слизистой шейки матки — у 18%).

Исследования автора показали, что у больных с функциональными маточными кровотечениями резистентность капилляров кожи и слизистой шейки матки нарушена, особенно у женщин с климактерическими кровотечениями, что, по всей вероятности, связано с возрастными изменениями организма. У этих больных во время кровотечений понижение резистентности капилляров слизистой шейки матки наблюдалось

чаще, чем понижение резистентности капилляров кожи. Отсюда А. А. Радионченко делает вывод, что понижение резистентности является преимущественно местным процессом и наблюдалось в основном при железистой гиперплазии эндометрия в стадии секреции; понижение же резистентности капилляров кожи имело место только у части этих больных. Было также

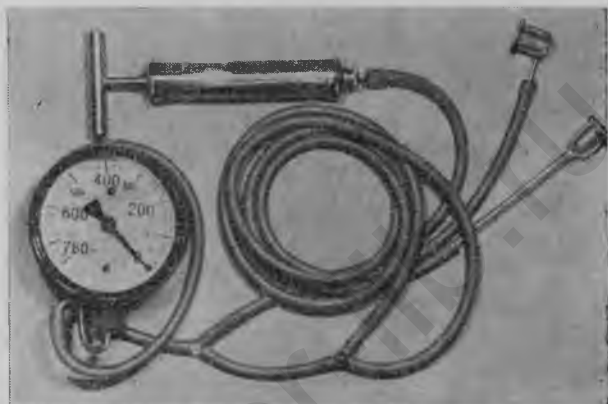


Рис. 17. Аппарат для определения резистентности капилляров кожи и слизистой шейки матки.

установлено, что при функциональных маточных кровотечениях имеется прямая зависимость между степенью понижения резистентности капилляров слизистой шейки матки и количеством теряемой крови. После проведенного медикаментозного лечения, направленного на восстановление резистентности капилляров или удаление патологически измененного эндометрия путем выскабливания, резистентность капилляров слизистой шейки повышалась, а кровотечение прекращалось.

Это преимущественное понижение резистентности капилляров слизистой шейки позволило автору предположить, что у больных функциональными маточными кровотечениями нарушена также и резистентность капилляров слизистой полости матки. По мнению А. А. Радионченко, есть основания полагать, что

понижение резистентности капилляров у больных функциональными маточными кровотечениями является одним из ведущих факторов в механизме возникновения кровотечений.

По данным А. А. Радионченко и В. Д. Михайлова (1968), среди 120 больных раком шейки матки было установлено (методом А. И. Нестерова) понижение резистентности капилляров кожи — у 24%, слизистой шейки матки — у 34% и влагалища — у 34%. Патологическая резистентность капилляров наблюдалась преимущественно у больных с тяжелым течением злокачественного процесса. То же отмечал и Н. А. Айламазян (1962) у больных раком шейки и тела матки.

В настоящей работе было проведено параллельное исследование резистентности капилляров кожи и слизистой шейки матки по методу А. И. Нестерова у 112 больных с кровотечением в менопаузе.

Определение резистентности капилляров производилось по методике, описанной А. А. Радионченко (1963). Аппарат для определения резистентности капилляров состоит из вакуумметра, двух стеклянных микробанок диаметром 15 мм и насоса Шинца. Микробанки соединены с насосом Шинца и вакуумметром при помощи системы, состоящей из тройников и резиновых трубок (рис. 17). Для определения резистентности капилляров одну микробанку прикладывают к коже внутренней поверхности плеча, отступя на 5—10 см от локтевого сгиба; вторую после раскрытия влагалища зеркалами прикладывают к слизистой передней губы шейки матки (рис. 18). После приложения микробанок из системы откачивают воздух при помощи насоса Шинца, снижая давление до 300 мм рт. ст. на 3 мин.

Оценка пробы производилась по количеству петехий, кровоизлияний, по фону и отеку в местах наложения микробанок



Рис. -18. Методика определения резистентности капилляров слизистой шейки матки (по А. А. Радионченко).

спустя 3 мин после окончания пробы; при этом различались следующие степени (по А. А. Радионченко, рис. 19, а—г):

- 0 степень — бледный фон с рассеянными петехиями (до 15);
 I » — слегка гиперемированный фон и от 20 до 40 петехий;
 II » — густо гиперемированное поле с большим количеством мелких и крупных петехий;
 III » — сплошное сильное кровоизлияние, иногда с протеканием крови из капилляров.

Патологическими являются II и III степени.

Полученные таким образом результаты представлены в табл. 17.

ТАБЛИЦА 17

Резистентность капилляров кожи и слизистой шейки матки у женщин с кровотечениями в менопаузе

Диагноз	Число больных	Степени резистентности капилляров кожи				Степени резистентности капилляров слизистой шейки матки					
		0	I	II	III	0	I	II	III		
Кровотечения в менопаузе	78	47	26	5	—	8	19	32	19		
Вероятность ρ		0,94 ± 0,03		0,06	$\begin{matrix} +0,06 \\ -0,02 \end{matrix}$	0,35		$\begin{matrix} +0,08 \\ -0,05 \end{matrix}$	0,65	$\begin{matrix} +0,07 \\ -0,05 \end{matrix}$	
Злокачественные опухоли матки	34	17	13	4	—	1	13	8	12		
Вероятность ρ		0,88		$\begin{matrix} +0,06 \\ -0,10 \end{matrix}$	0,12	$\begin{matrix} +0,11 \\ -0,06 \end{matrix}$	0,41		$\begin{matrix} +0,13 \\ -0,15 \end{matrix}$	0,59	$\begin{matrix} +0,12 \\ -0,08 \end{matrix}$
Всего . . .	112	—				—					

Вероятность нормальной резистентности капилляров кожи составляет для больных с кровотечениями в менопаузе, не связанными со злокачественной опухолью матки, $0,94 \pm 0,03$, а вероятность патологической резистентности капилляров при тех же условиях равна $0,06 \begin{matrix} +0,06 \\ -0,02 \end{matrix}$. Такое различие вероятностей заведомо не может быть отнесено за счет ограниченности объема выборки, т. е. у женщин с кровотечениями в

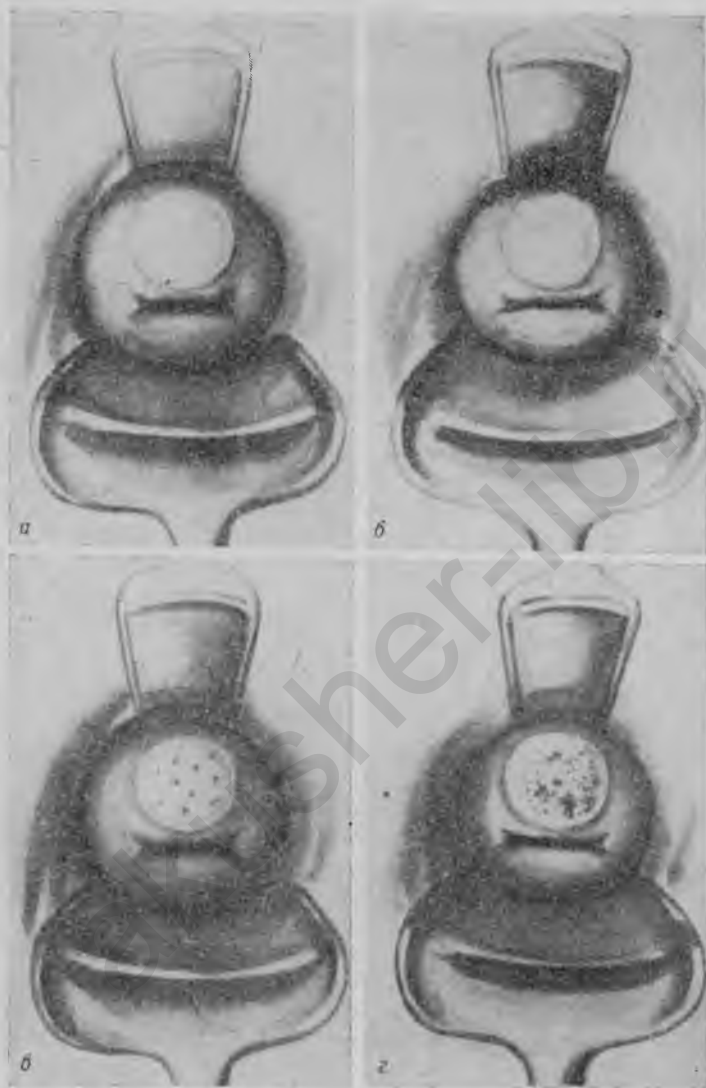


Рис. 19. Степени резистентности капилляров слизистой шейки матки (по А. А. Радионченко): 0 степень (а); I степень (б); II степень (в); III степень (г).

менопаузе, не связанными со злокачественной опухолью матки, резистентность капилляров кожи, как правило, нормальная (0 или I степени).

Иная картина наблюдалась у этих женщин при исследовании резистентности капилляров слизистой шейки матки. Здесь вероятности нормы и патологии равны соответственно $0,35 \pm_{0,05}^{+0,08}$ и $0,65 \pm_{0,05}^{+0,07}$. Нетрудно видеть, что и здесь различие не может быть объяснено ограниченностью объема выборки, так как вероятность патологии существенно отличается от вероятности нормы, причем патологические изменения резистентности капилляров шейки матки наблюдались в подавляющем большинстве случаев.

Для больных злокачественной опухолью матки вероятности нормальной и патологической резистентности капилляров кожи составляют соответственно $0,88 \pm_{0,10}^{+0,06}$ и $0,12 \pm_{0,06}^{+0,11}$. Это различие является заведомо существенным, т. е. резистентность капилляров кожи в подавляющем большинстве случаев также нормальна.

В то же время вероятности нормальной и патологической резистентности капилляров слизистой шейки матки составляют у этих больных соответственно $0,41 \pm_{0,15}^{+0,13}$ и $0,59 \pm_{0,08}^{+0,12}$. Это различие является несущественным, так как зоны вероятностей пересекаются и, следовательно, резистентность капилляров слизистой шейки матки у больных злокачественными опухолями матки может быть приблизительно с равной вероятностью нормальной или патологической.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у женщин с кровотечениями в менопаузе различной этиологии показатели резистентности капилляров слизистой шейки матки в среднем более информативны, чем капилляров кожи. Кроме того, оказалось, что у женщин с кровотечениями, не связанными со злокачественными опухолями матки, наблюдалось статистически существенное понижение резистентности капилляров слизистой шейки. Это дает основание полагать, что резистентность капилляров слизистой полости матки у этих женщин также понижена.

Принимая во внимание данные Aimes и Tzarn, можно полагать, что понижение резистентности капилляров слизистой шейки матки имело место у значительно большего числа женщин, однако оно не смогло своевременно быть выявлено, так как больные поступали в стационар и подвергались обследованию уже после прекращения у них маточного кровотечения.

СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ И В МОЧЕ

При изучении причин постклимактерических кровотечений неопухолевого характера, естественно, возникает вопрос, не связаны ли они с понижением насыщенности организма женщины аскорбиновой кислотой. Известно, например, что авитаминоз С характеризуется выраженной кровоточивостью.

В литературе имеются указания на то, что у женщин с маточными кровотечениями различной этиологии имеется выраженный дефицит витамина С, причем величина этого дефицита пропорциональна продолжительности кровотечения (М. В. Могилев, 1937).

Нормальное содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови человека составляет в среднем 0,7—1,2 мг% (М. С. Железнякова, 1951, и др.), у беременных женщин — 1,38 мг% (Р. Л. Шуб, 1961). Некоторые авторы находили более низкие величины (В. А. Распономарева и М. К. Досымбетова, 1965—0,35 мг%). По данным Р. Л. Шуба (1961), у 30% беременных уровень витамина С в крови соответствовал 0,56 мг% и у 18% беременных — 0,33 мг%.

По мнению Г. А. Бакшта (1947), функция органов определяется депонированным и непосредственно участвующим в окислительно-восстановительных процессах витамином С. Имеющиеся литературные данные говорят о пониженном содержании аскорбиновой кислоты в крови онкологических больных при любых локализациях рака (А. В. Игнатович, 1955; В. А. Распономарева и М. К. Досымбетова, 1965, и др.). Это обстоятельство А. В. Игнатович склонен объяснять общим понижением окислительных процессов или снижением синтеза витамина С у этих больных.

*Содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови
кровотечениями неопухоловой*

Диагноз	Содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови (мг%)		
	число больных	$M \pm t$	колебания
Кровотечение в менопаузе	33	$1,30 \pm 0,32$	0,19—2,7
Злокачественная опухоль тела матки (рак, саркома)	22	$1,22 \pm 0,58$ $t = 0,352$	0,45—5,0
Всего . . .	55	—	—

Примечание: t — критерий Стьюдента; F — критерий

И. И. Матусис (1937) и А. П. Казанцев (1953) связывают состояние резистентности капилляров с содержанием витамина С в диете. И. И. Матусис считает, что изменения резистентности капилляров к отрицательному давлению обусловлены колебаниями содержания витамина С в диете. А. П. Казанцев оценивает состояние С-витаминной обеспеченности организма путем определения резистентности капилляров.

Совместно с В. А. Токовым (1969) было произведено исследование содержания аскорбиновой кислоты в плазме крови 55 женщин и моче 60 женщин с кровотечениями в менопаузе неопухоловой и опухолевой природы, причем у всех больных отсутствовали какие-либо клинические признаки авитаминоза С.

Результаты исследования представлены в табл. 18. Среднее содержание аскорбиновой кислоты в крови женщин с постклимактерическими кровотечениями как неопухолового, так и опухолевого происхождения, а также размеры суточного выделения ее с мочой оказались в пределах нормы, при этом наблюдались индивидуальные колебания показателей в довольно широких пределах. Таблица показывает статистически достоверное отсутствие разницы в содержании

и в суточной моче женщин с постклимактерическими
и опухолевой этиологии

Суточная экскреция аскорбиновой кислоты с мочой (мг %)			
число больных	$M \pm m$	колебания	D
36	$20,0 \pm 6,07$	4,4—51,2	321,56
24	$20,0 \pm 8,22$ $t = 0$	7,0—65,7	368,16 $F = 1,11$
60	—	—	

Фишера (F допустимое = 1,91).

аскорбиновой кислоты в плазме крови и в моче больных обеих этих групп (имеется совпадение как по средним, так и по дисперсиям).

Таким образом, эти результаты не подтверждают данных А. В. Игнатовича (1955), В. А. Сабуровой (1964), В. А. Распономаревой и М. К. Досымбетовой (1965) о пониженном содержании витамина С в плазме крови больных злокачественными опухолями различных локализаций (по крайней мере, в отношении больных злокачественными опухолями тела матки). Полученные данные не подтверждают также сообщения М. В. Могилева (1937) о пониженном содержании аскорбиновой кислоты в крови женщин с маточными кровотечениями неопухолевого происхождения. Зависимости содержания аскорбиновой кислоты в крови и в моче женщин с постклимактерическими кровотечениями от времени года, в частности в связи с зимним и весенним снижением потребления свежих овощей и фруктов, также не удалось установить.

Данные этих исследований свидетельствуют, что содержание аскорбиновой кислоты в крови не играет существенной роли в возникновении постклимактерических кровотечений неопухолевой этиологии.

**СОДЕРЖАНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТОВ
(НАТРИЯ, КАЛИЯ И КАЛЬЦИЯ)
В КРОВИ И В МОЧЕ**

Как известно, содержание электролитов в крови и в моче зависит от ряда факторов и, в частности, от состояния проницаемости сосудистых стенок.

Содержание натрия в плазме крови здоровых людей равно 310—350 мг%, в эритроцитах — 44—80 мг%, калия — соответственно 14,8—21,8 мг% и 304—400 мг%, кальция — 8,8—11,7 мг% и 0 мг%. Содержание натрия в моче здоровых людей равно 3—5 г/сут., калия — 1,5—3 г/сут., кальция — 0,1—0,3 г/сут.

Исследовав концентрацию в сыворотке крови натрия у 1577 и калия — у 1477 человек обоего пола в возрасте от 1 дня до 107 лет, Samara-Besa и Bataclan (1962) пришли к выводу, что она не зависит от расы, климата и национальных особенностей питания и почти не зависит от возраста и пола. Henrotte и Krishnaraj (1962) также не нашли расовых различий в содержании калия в плазме крови, но изменение содержания калия в связи с изменением климата было значительным: при более высокой температуре содержание калия в плазме крови у всех лиц было более высоким. Авторы полагают, что изменения содержания калия в плазме крови связаны с измене-

Содержание натрия в плазме и в эритроцитах крови женщин и опухолевой

Диагноз	Содержание натрия в плазме (мг%)		
	число больных	$M \pm m$	колебания
Кровотечение в менопаузе	38	$317 \pm 3,8$	253,0—372,6
Злокачественная опухоль тела матки	24	$318,5 \pm 5,8$ $t = 0,172$	278,0—372,6
Всего . . .	62		—

ниями активности коры надпочечников в жаркую и холодную погоду.

В литературе имеются данные о том, что уровень кальция (и фосфора) в крови у женщин в менопаузе нарастает. Предполагается, что понижение эстрогенной активности в менопаузе вызывает активную резорбцию кальция (и фосфора) из костей (Young, Nordin, 1967).

В. В. Слоницкий (1964), исследовав содержание электролитов в плазме крови 18 женщин с климактерическими кровотечениями, обнаружил нормальное содержание калия у 16 женщин, незначительно повышенное — у 2; нормальное содержание кальция — у 16, незначительно пониженное — у одной и слегка повышенное — у другой: В то же время нормальное содержание натрия автор отметил только у 3 из 18 больных; у 5 оно было повышено, а у 10 — понижено, последнее наблюдалось преимущественно при длительном кровотечении.

Данные в отношении больных злокачественными опухолями по поводу электролитного обмена весьма противоречивы. Например, некоторые авторы находили повышение содержания калия и понижения кальция в сыворотке крови больных злокачественными опухолями разных локализаций (А. Н. Шраменко и О. Н. Ростовцева, 1953, и др.), гипонатриемию

ТАБЛИЦА 19

с постклимактерическими кровотечениями неопухолевой этиологии

Содержание натрия в эритроцитах (мг%)		
число больных	$M \pm m$	колебания
37	$93,2 \pm 8,4$	52,9—227,7
24	$105,7 \pm 7,7$ $t = 1,098$	69,0—167,9
61	—	—

Содержание калия в плазме и в эритроцитах крови женщин
и опухолевой

Диагноз	Содержание калия в плазме (мг%)		
	число больных	$M \pm m$	колебания
Кровотечение в менопаузе	38	$16,9 \pm 0,3$	13,2—21,4
Злокачественная опухоль тела матки	24	$16,4 \pm 0,4$ $t = 0,817$	12,0—19,9
Всего	62	—	—

и гиперкальциемию (Chabot, 1964), гипонатриемию и гипернатриурию при раке легкого (Linton, Hutton, 1964). И. Ф. Грех и соавт. (1967) не выявили, однако, существенных различий в содержании натрия и калия в плазме крови здоровых людей (доноров) и больных раком легкого, причем на содержании этих электролитов не сказались ни степень распространения опухолевого процесса, ни длительность и характер течения заболевания.

Совместно с Е. А. Богнибовым (1970) было произведено исследование содержания электролитов в крови и моче 62 женщин, страдавших кровотечениями

ТАБЛИЦА 11
Содержание кальция в плазме крови женщин
с постклимактерическим кровотечением неопухолевой
и опухолевой этиологии

Диагноз	Содержание кальция в плазме (мг%)		
	число больных	$M \pm m$	колебания
Кровотечение в менопаузе	38	$10,8 \pm 0,2$	8,6—13,1
Злокачественная опухоль матки	24	$10,9 \pm 0,2$ $t = 0,289$	8,3—12,9
Всего	62	—	—

с постклимактерическими кровотечениями неопухолевой этиологии

Содержание калия в эритроцитах (мг%)		
число больных	$M \pm m$	колебания
37	$315,7 \pm 4,9$	282,2—400,9
24	$323,5 \pm 6,7$ $t = 0,931$	271,4—413,4
61	—	—

в менопаузе. Результаты исследования содержания натрия, калия и кальция в плазме, эритроцитах крови и моче женщин с кровотечениями в менопаузе неопухолевой и опухолевой этиологии представлены в табл. 19—22.

Табл. 19—22 показывают статистически достоверное отсутствие разницы в содержании электролитов (натрия, калия и кальция) в крови и моче женщин с постклимактерическими кровотечениями неопухолевой этиологии и больных злокачественными опухолями тела матки.

Содержание натрия, калия и кальция в плазме крови женщин обеих этих групп также не отличалось от нормы, равно как и содержание калия в эритроцитах; содержание в эритроцитах натрия было в среднем несколько повышено.

В то же время в суточной моче больных обеих групп было нормальным только содержание кальция, тогда как содержание калия было заметно повышенным, а натрия — даже резко повышенным по сравнению с нормой (см. табл. 22).

Эти данные свидетельствуют о том, что содержание в крови натрия, калия и кальция, по-видимому, практически не имеет значения в патогенезе маточных кровотечений в менопаузе неопухолевой этиологии.

Содержание натрия, калия и кальция в суточной моче
неопухолевой и

Диагноз	Число больных	Содержание натрия в моче (г/сут.)	
		$M \pm m$	колебания
Кровотечение в мено- паузе	33	$13,2 \pm 0,7$	8,0—20,4
Злокачественная опу- холь тела матки . .	23	$13,8 \pm 1,3$ $t = 0,424$	5,7—23,2
Всего	56	—	—

СОСТОЯНИЕ СТРОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ

Важное значение в состоянии проницаемости стенок капилляров приобретает соединительная ткань и, в частности, строма эндометрия. Поэтому изучение состояния стромы эндометрия имеет тесное отношение к патогенезу постклимактерических кровотечений.

Соединительная ткань — это ткань внутренней среды организма, в которой под влиянием нейро-гормональных механизмов протекают сложные ответные реакции на самые разнообразные воздействия внешних и внутренних факторов. Морфологически соединительная ткань состоит из соединительнотканых клеток и межклеточного вещества, включающего в себя так называемое основное вещество и волокнистые структуры (коллагеновые, ретикулиновые и эластические волокна).

Высокая чувствительность волокон к солям серебра позволила назвать их аргирофильными. А. И. Смирнова-Замкова (1955) обнаружила существование в основном веществе не только аргирофильных волокон, но и бесструктурного аргирофильного вещества, которое было ею названо *основным аргирофильным* веществом. Автор показала возможность перехода одной фазы аргирофильного вещества в другую.

женщин с постклимактерическими кровотечениями
опухолевой этиологии

Содержание калия в моче (г/сут.)		Содержание кальция в моче (г/сут.)	
$M \pm m$	колебания	$M \pm m$	колебания
4.7 ± 0.3	2.0—7.9	0.127 ± 0.011	0.052—0.272
5.2 ± 0.5 $t = 0.844$	1.9—9.3	0.146 ± 0.019 $t = 0.879$	0.046—0.357
—	—	—	—

В результате проведенных исследований А. И. Смирнова-Замкова считает, что уплотнение аргирофильных мембран капилляров, вен, адвентиции артерий различных органов, а также мышечных волокон сердца обуславливает резкое нарушение тканевой проницаемости. Это ведет к изменению тонуса сосудистых стенок; капилляры расширяются, зияют. Затруднение кровообращения вызывает к действию компенсаторно-защитные механизмы, например повышение кровяного давления, которое, таким образом, должно рассматриваться как *адаптационный синдром*.

В. Н. Могильницкий (1949), В. П. Шехонин (1949), А. И. Смирнова-Замкова (1955) и др. связывают повышение проницаемости стенки капилляров с расплавлением ее аргирофильной субстанции.

Хотя изучению аргирофильного вещества в различных органах и при разнообразных заболеваниях посвящено много работ, о строении аргирофильного вещества небеременной матки имеются лишь отдельные сообщения.

Т. В. Борима (1953) обнаружил густую сеть тонких аргирофильных волокон вокруг желез, кровеносных сосудов и в строме эндометрия. Staemmler (1953) обратил внимание на уплотнение аргирофильных волокон эндометрия в лютеиновой фазе и на растворение и исчезновение аргирофильной сети в предменструальном периоде.

По данным Л. И. Чернышевой (1958), в климактерическом периоде аргирофильная сеть эндометрия представляется мелкопетливой, огрубевшей, с преобладанием коллагеновых волокон. В миометрии — фиброз межуточной ткани и значительное увеличение эластической ткани. В менопаузе мышечные чехлы утолщены и коллагенизированы, в эндометрии утрачивается способность к периодическому развитию тонких волокон аргирофильной сети.

Таким образом, структура аргирофильной сети стенки небеременной матки у женщины не остается постоянной, а подвергается изменениям в соответствии с возрастом и менструальным циклом.

По сведениям Л. Г. Вишневской (1961), при гиперплазии эндометрия, независимо от длительности кровотечения, отсутствует какая-либо закономерность в распределении аргирофильных волокон. Разрушение их наблюдается только на отдельных участках, находящихся в состоянии отека, некробиоза и некроза, а также в участках, пропитанных кровью.

Исследования В. В. Слоницкого (1964, 1966) показали, что как при климактерических дисфункциональных маточных кровотечениях, так и при различных патологических состояниях (фибромиоме матки, различных дистрофических процессах в ней, аденомиозе) наблюдаются определенные изменения в структуре основного аргирофильного вещества в яйчниках и матке. При кровотечении типа геморрагической метропатии в мышечной стенке матки он наблюдал фиброз и отек соединительной ткани, неравномерное уплотнение аргирофильных чехлов мышечных волокон и аргирофильных мембран часто расширенных сосудов.

По данным автора, в гиперплазированном эндометрии аргирофильное вещество в виде неравномерно уплотненной волокнистой сети окружает кистозно расширенные железы. Аргирофильные мембраны капилляров и вен гиперплазированной слизистой гомогенизированы, интенсивно импрегнированы, местами отчетливо видна их прерывистость. В стенке отдельных сосудов обнаруживается разволокнение аргирофильных волокон, участки вторичного разжижения их

Сопоставление этих изменений соединительной ткани с клиническими данными показало, что развитие дистрофических изменений в основном аргирофильном веществе нельзя объяснить только возрастными факторами. В. В. Слоницкий показал, что существует известный параллелизм между степенью выраженности дистрофических процессов в основном аргирофильном веществе и тяжестью клинической картины болезни (кровотечения). При этом наиболее выраженные патологические изменения со стороны аргирофильного вещества матки при климактерических кровотечениях наблюдаются у больных, страдающих гипертонической болезнью. В некоторых участках измененных сосудов автор наблюдал прохождение эритроцитов и интенсивно окрашенных моноцитоподобных клеток (тучных, гистиоцитов и др.) через сосудистую стенку и скопление их в цитогенной ткани вокруг сосудов.

Наличием патологического состояния сосудистых аргирофильных мембран В. В. Слоницкий объясняет нарушение тонуса и хрупкость сосудов при дисфункциональных кровотечениях, а также механизм развития различных дистрофических процессов. Выявленные изменения со стороны сосудов мио-эндометрия вскрывают, по его мнению, непосредственную причину и механизм кровотечений не только при гиперплазии, но и при неизменном и атрофичном эндометрии. Обнаруженное при микроскопическом исследовании разжижение основного аргирофильного вещества в отдельных участках гиперплазированного эндометрия, взятого для исследования во время кровотечения, указывает, что распад эндометрия происходит при прямом участии аргирофильного вещества путем его разжижения. Выявленные автором изменения в состоянии кислых мукополисахаридов в гиперплазированном эндометрии во время кровотечения указывают на то, что разжижение основного аргирофильного вещества протекает с участием и при явлениях деполимеризации кислых мукополисахаридов.

В. В. Слоницкий полагает, что неравномерный распад гиперплазированного эндометрия связан с неравномерным уплотнением в нем аргирофильного вещества и недостаточным деполимеризующим действием

фермента гиалуронидазы на мукополисахариды (гиалуроновую кислоту), входящие в состав основного вещества стромы и желез эндометрия. Эти исследования подтверждают положение о том, что сосудисто-тканевая проницаемость определяется непосредственно состоянием основного аргирофильного вещества. Отек, набухание и разжижение аргирофильных волокон свидетельствуют об острых явлениях, нарушающих проницаемость сосудов в сторону ее повышения. Уплотнение сосудистых мембран, гиалиноз и склероз основного аргирофильного вещества свидетельствуют о хронических явлениях, снижающих проницаемость сосудов, а также обуславливающих их хрупкость. С нарушением сосудисто-тканевой проницаемости связано также развитие различных дистрофических изменений в матке (отек, инфаркты, некроз и лимфангиэктазия узлов фибромиомы и пр.).

Работы Н. М. Айламазяна (1962, 1965) показали, что при раке тела и шейки матки морфологическим изменениям подвергается не только каркас аргирофильных волокон, но и мембрана кровеносных сосудов, вследствие чего степень проницаемости последних повышается. Эти изменения выражены в разной степени и находятся в зависимости от распространенности патологического процесса и тяжести заболевания. Поэтому нарушается взаимосвязь всех тканей матки и расстраивается нормальная функция слизистой ее оболочки.

Таким образом, можно полагать, что изменения основного аргирофильного вещества имеют большое значение в возникновении также и постклимактерических маточных кровотечений.

Проведенное совместно с О. Ф. Чепиком (1966) изучение состояния эндометрия 30 женщин, страдавших кровотечениями в менопаузе, показало, что в одних случаях строма была отечной, а стромальные клетки гипохромными, в других — довольно компактной, а клетки более темноокрашенными. Стромальные клетки имели круглую или овальную форму. В строме часто наблюдались расширенные артериолы, вены и капилляры, заполненные эритроцитами, а также очажки кровоизлияний. При импрегнации серебром в строме обнаруживались тонкие или слегка

утолщенные разрозненные прерывающиеся неравномерные волокна, которые казались связанными с отдельными стромальными клетками. Окраска альциановым синим в этих участках была слабо выраженной, а ШИК-реакция — отрицательной. Вокруг желез и сосудов эти волокна формировали несколько более утолщенные компактные мембраны (рис. 20, а), которые четко выявлялись и при постановке ШИК-реакции, окрашиваясь в розовый цвет.

Наряду с волокнистыми структурами, представляющими плотную, наиболее устойчивую фазу основного аргирофильного вещества, наблюдались участки дезимпрегнации, т. е. перехода в невидимое состояние, и явления разжижения аргирофильных волокон (рис. 20, б). В этих зонах окраска альциановым синим и ШИК-реакция были отрицательными. В отдельных участках разжижению подвергались и аргирофильные мембраны вокруг сосудов и, в меньшей степени, вокруг желез. Наблюдались дисперсия ретикулюма вследствие отека с разделением клеток стромы и явления разжижения плотной фазы основного аргирофильного вещества, наиболее выраженные в периферических участках отдельных пластов эндометрия. В отдельных местах можно было видеть лишь остатки аргирофильных волокон в виде мелких глыбок и зерен, причем это касалось также аргирофильных мембран отдельных сосудов и желез.

Состояние основного аргирофильного вещества играет особо важную роль в возникновении кровотечений и отделении пластов эндометрия. В развитии разжижения аргирофильных волокон А. И. Смирнова-Замкова (1955), А. И. Струков и А. Г. Бегларян (1963), А. Д. Исаева (1964) и др. большое значение придают гипоксии. Можно предположить следующий механизм развития кровотечения в менопаузе. Под влиянием нейро-гормональных факторов возникает спазм артериол эндометрия. Это приводит к гипоксии и развитию очагов разжижения плотной фазы основного аргирофильного вещества как в строме эндометрия, так и непосредственно вокруг артериол, венул и капилляров. При этом вначале происходит распад в этих участках мукополисахаридного компонента межклеточного вещества, в связи с чем не выявляются

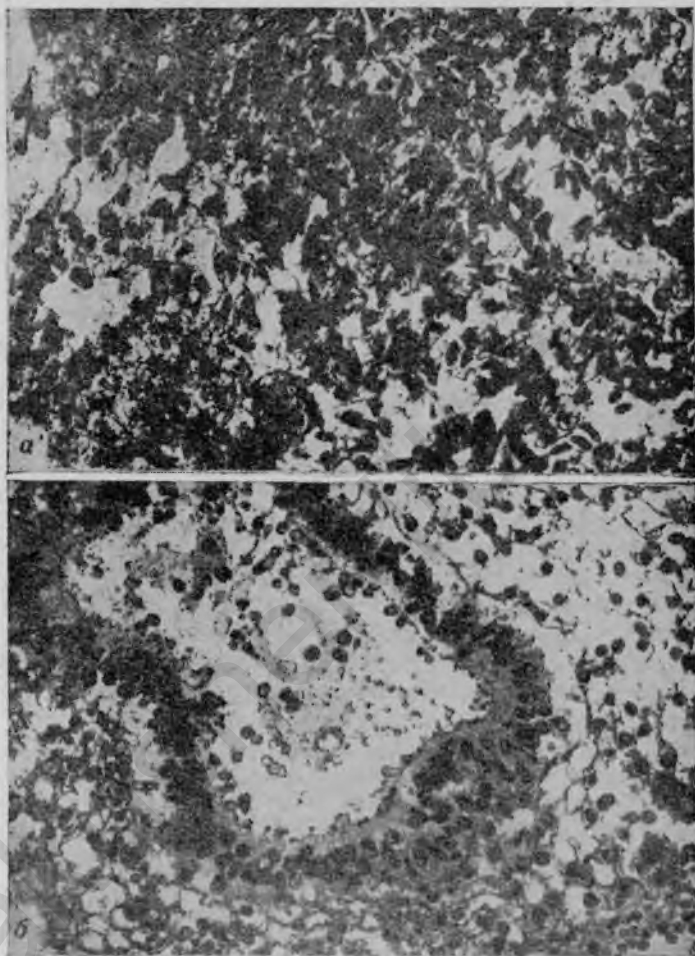


Рис. 20. Аргирофильные волокна в строме эндометрия.
a—разжижение аргирофильных волокон в строме эндометрия. Соскоб из полости матки; *б*—разжижение аргирофильных волокон в строме эндометрия и вокруг железы с сохранением отдельных глыбок и зерен. Соскоб из полости матки.

Импрегнация серебром по Фулу. Микрофото, ув. 400.

ШИК-позитивные вещества и окраска альциановым синим также становится отрицательной. Но при им-прегнации серебром еще могут выявляться тонкие аргирофильные волокна. Следующим этапом является распад и разжижение плотной фазы основного аргирофильного вещества как в строме эндометрия, так и непосредственно вокруг артериол, венул и капилляров. Все это в свою очередь сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки с выхождением сквозь нее жидкой части крови и форменных элементов.

Наряду с кровоизлияниями, отделению пластов эндометрия способствует и сам факт разжижения плотной фазы основного аргирофильного вещества стромы с предшествующим ему распадом мукополисахаридного комплекса. Изменениям аргирофильных мембран кровеносных сосудов в возникновении маточных кровотечений придает большое значение также В. В. Слоницкий (1964, 1966).

Все изложенное позволяет прийти к выводу, что в патогенезе кровотечений в менопаузе существенное значение приобретает повышение проницаемости сосудистых стенок, вследствие чего эти кровотечения большей частью происходят путем диапедеза.

В свою очередь в повышении проницаемости сосудистых стенок особо важное значение принадлежит изменению состояния основного аргирофильного вещества. Здесь могут иметь значение как длительно протекающие изменения строения стенок сосудов (например, при гипертонической болезни), так и быстро протекающие реакции (явления вегетоневроза, психогенные реакции). В этом отношении позволительно провести некоторый параллелизм с патогенезом кровоизлияний в мозг, при которых, как известно, у значительной части больных не обнаруживается механических нарушений целостности сосудистой стенки, а кровотечения происходят путем диапедеза эритроцитов (Р. А. Ткачев и соавт., 1959; Н. К. Боголепов, 1963).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТДАЛЕННЫХ НАБЛЮДЕНИИ ЗА ЖЕНЩИНАМИ, ИМЕВШИМИ КРОВОТЕЧЕНИЕ В МЕНОПАУЗЕ

Из 1221 женщины, у которых при первом обследовании не было обнаружено злокачественных опухолей, 76 (6,2%) были оперированы при первом поступлении. Не смогли быть прослежены после выписки из стационара (выбыли из-под наблюдения) 102 женщины (8,3%).

Таким образом, из 1143 женщин, выписанных из гинекологического стационара, под диспансерным наблюдением находились 1054 (92%); сюда включены также 11 женщин, которым было произведено одно- или двустороннее удаление придатков (с оставлением матки).

Сроки диспансерного наблюдения составляли: до 1 года — 43 женщины, от 1 года до 3 лет — 150, от 3 до 5 лет — 403, от 5 до 7 лет — 211, от 7 до 10 лет — 187, свыше 10 лет — 60 женщин.

Из 1054 женщин, прослеженных в течение 11,5—1,5 лет после первой госпитализации, повторные кровотечения в менопаузе имели место у 140 (13,28%), в том числе однократные — у 51 и многократные — у 89. Из 140 женщин повторно были госпитализированы в различных гинекологических стационарах Ленинграда и других городов 127 (90,7%), в том числе однократно — 92, два раза — 23, три раза — 8, четыре раза — 2, 6 раз — 1 и 10 раз — 1. Не были госпитализированы (в основном из-за отказа больных) 13 женщин (9,3%).

При повторном обследовании 127 женщин в гинекологических стационарах у 58 (45,7%) были обнаружены злокачественные опухоли матки или придатков. Из числа остальных 69 женщин, у которых злокачественных опухолей не было обнаружено, повторное диагностическое выскабливание было произведено однократно у 52, дважды — у 12, трижды — у 3, четырежды — у одной и 9 раз — у другой. В то же время из числа 48 женщин, у которых были обнару-

жены злокачественные опухоли матки или придатков, однократное диагностическое выскабливание было произведено у 27, дважды — у 15, трижды — у 4, четырежды — у одной и 9 раз — у одной.

В группе женщин, у которых злокачественные опухоли матки или придатков отсутствовали, число однократных повторных диагностических выскабливаний в 3 раза превосходит число многократных выскабливаний (52 против 17), тогда как в группе женщин, у которых впоследствии были выявлены злокачественные опухоли, числа однократных и многократных выскабливаний почти равны (26 против 21).

Это, равно как и данные анализа, говорит о том, что у женщин, имеющих злокачественные опухоли внутренних половых органов, кровотечения в менопаузе чаще бывают повторными, тогда как у женщин, не имеющих злокачественной опухоли, — однократными.

Из 69 женщин, не имевших злокачественных опухолей, у большинства данные повторных диагностических выскабливаний (всего их было произведено 94) совпали с данными первого. Наличие пролиферативного процесса в эндометрии, особенно возникшего после имевшей место атрофии его, у ряда женщин является результатом влияния гормональноактивной опухоли яичника или гиперплазии тека-ткани (текоматоза).

В ряде случаев у женщин определялся рецидивирующий полипоз эндометрия, по поводу которого они подвергались многократным диагностическим выскабливаниям (например, одной из них, которая имела общесоматические противопоказания к чревосечению, в разных стационарах было произведено в общей сложности 10 диагностических выскабливаний). Подобный рецидивирующий полипоз Е. Н. Петрова (1964) называет *полипозной болезнью матки*; автор отмечает доброкачественный характер этого процесса.

Из числа этих женщин 11, кроме того, были подвергнуты чревосечению в сроки от 1½ до 5½ лет после первой госпитализации, причем у 7 из них были обнаружены гормональноактивные опухоли яичника: текома — у четырех, гранулезоклеточная опухоль — у

одной, андробластома (из клеток Сертоли или Сертоли — Лейдига) — у двух.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что у 3 из 7 больных опухоль была настолько малых размеров, что яичник почти не был увеличен (у одной — текома яичника и у двух — андробластомы), вследствие чего при бимануальном исследовании и на пневмопельвеограммах они не определялись. В остальных случаях у 4 женщин был обнаружен текоматоз яичника.

Выше было отмечено, что у 58 женщин в дальнейшем были выявлены злокачественные опухоли матки или придатков, несмотря на то, что при первой госпитализации данных за наличие опухолей не было. Локализация и сроки выявления этих опухолей после первой госпитализации представлены в табл. 23.

ТАБЛИЦА 23

Сроки выявления и локализация злокачественных опухолей матки и придатков у женщин с кровотечениями в менопаузе

Вид и локализация злокачественной опухоли	Число больных	Сроки от первой госпитализации до выявления злокачественной опухоли									
		до 1 месяца	1—2 месяца	2—3 месяца	3—6 месяцев	6—9 месяцев	9 месяцев 1 год	1—2 года	2—3 года	3—4 года	4—5 лет
Рак тела матки	38	1	5	2	3	3	5	10	5	3	1
Саркома матки	6	—	1	—	1	1	—	—	1	—	—
Рак шейечного канала	3	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Рак маточной трубы . .	2	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—
Рак яичника	6	—	1	—	—	—	2	2	1	—	—
Прейнвазивный рак шейечного канала . .	3	—	—	—	—	—	—	2	1	—	—
Всего	58	1	7	3	4	5	8	16	8	5	1

Более трети злокачественных опухолей (20 из 58) были выявлены в течение ближайших 9 месяцев после первого обследования больных, однако наибольшее число — более половины (32) — в сроки от 9 месяцев до 3 лет.

Из числа 549 больных, имевших злокачественные опухоли тела матки или шейечного канала (см. табл. 12), процесс не был своевременно диагностирован при исследовании соскоба у 69 (12,57%).

Промежуток времени от первого диагностического выскабливания до выявления злокачественной опухоли матки составлял от 1 месяца до 5¹/₂ лет.

Для выяснения причин несвоевременной гистологической диагностики злокачественных опухолей матки совместно с Л. И. Костиной (1968) были изучены микропрепараты соскобов и удаленных органов больных, а также микропрепараты предыдущих соскобов тех из них, у кого впоследствии, при поступлении в один из восьми вышеперечисленных гинекологических стационаров, были обнаружены злокачественные опухоли матки. Из 69 больных у 32 первое диагностическое выскабливание было произведено в других гинекологических стационарах Ленинграда или в других городах Союза. Оказалось возможным получить микропрепараты предшествующих соскобов только 10 больных. В остальных 22 наблюдениях у 15 из них было известно, что в соскобе признаков злокачественной опухоли не обнаружено.

Детальное изучение всех 69 наблюдений несвоевременной гистологической диагностики злокачественных опухолей матки по соскобам показало, что причины этого могут быть следующие.

Прежде всего ошибка может заключаться в *неправильной технике получения соскоба*. Например, у 27 больных диагностическое выскабливание слизистой полости матки было произведено, по-видимому, недостаточно квалифицированным гинекологом, который либо не проник в полость матки, либо произвел недостаточно тщательное выскабливание всей слизистой полости матки (22 больных). В остальных случаях, наоборот, врач выскоблил только слизистую полости матки и не получил слизистой шейечного канала (5 больных).

Неправильная техника получения соскоба привела к тому, что у 9 женщин рак матки не был выявлен даже при двукратном и у двух — трехкратном диагностическом выскабливании. Во-вторых, при производстве диагностического выскабливания могут

встретиться *технические трудности*, не дающие возможности произвести его надлежащим образом.

Эти трудности встретились у 4 женщин. У двух из них выскабливание было затруднено вследствие наличия фибромиомы матки, у одной — рубцового сужения влагалища и у другой — двурогой матки; в правом роге при третьей попытке выскабливать полость



Рис. 21. Интрамуральные метастатические узлы рака прямой кишки в передней и задней стенках тела матки. Макропрепарат.

матки была обнаружена опухоль. Наличие злокачественного роста было обнаружено в сроки от 4½ месяцев до 1 года 9 месяцев после первого диагностического выскабливания.

В-третьих, негативный ответ может быть получен вследствие *особенностей локализации* опухоли. Например, если опухоль располагается интрамурально и не сообщается с полостью матки, то, естественно, в соскобе опухоли не будет. В эту группу нужно отнести больных с миогенной саркомой матки (3) и женщин, имевших метастатический рак матки (2) (рис. 21).

К ведущим к диагностической ошибке факторам следует отнести также возможную *клиническую недооценку гистологических данных*,

В настоящих наблюдениях такую группу больных составили 25 женщин, из которых у 9 в первом соскобе были обнаружены пролиферирующая аденома или аденоматоз эндометрия; в остальных 16 случаях на протяжении ряда лет, по данным соскобов, происходило нарастание степени пролиферации эндометрия. В первой группе больных в сроки от 1 месяца до 1 года была обнаружена аденокарцинома, вставшая глубоко в миометрий. Несмотря на то, что ранние микропрепараты пяти больных были пересмотрены, во всех случаях подтвердилась картина аденоматоза без признаков малигнизации. Отсутствие в микропрепаратах первого соскоба аденокарциномы объясняется, по данным О. И. Топчиевой (1968), а также Müller и Keller (1957), тем, что в слизистой оболочке матки, так же как и слизистой оболочке шейки, структуры с атипическим эпителием могут

ТАБЛИЦА 24

Патоморфологические изменения в соскобах эндометрия и сроки их развития

Патоморфологические данные	Число больных	Сроки развития процесса				
		1-2 года	2-3 года	3-4 года	4-5 лет	5-6 лет
Базальная гиперплазия — рак	1	—	1	—	—	—
Полип — рак	5	2	—	—	2	1
Железистая гиперплазия — рак	2	1	1	—	—	—
Железистая гиперплазия—аденоматоз—рак	2	—	—	1	1	—
Аденоматоз — аденоматоз, подозрительный на малигнизацию — рак	1	1	—	—	—	—
Полип — полип с отечной стромой — саркома	2	—	1	—	1	—
Злокачественной опухоли не обнаружено — рак	3	1	2	—	—	—
Всего	16	—	—	—	—	—

обнаруживаться вокруг очагов уже развившейся карциномы, образуя так называемую *атипическую краевую зону*. Авторы находили в аналогичных случаях аденокарциному при исследовании серийно-ступенчатых срезов соскоба либо удаленной матки. Если бы больные этой группы были сразу оперированы или хотя бы подверглись повторному диагностическому выскабливанию, следует думать, что наличие у них инвазивного рака было бы обнаружено соответственно раньше.

Отнесенные к этой же группе 16 женщин, у которых наблюдалось нарастание степени пролиферации процесса в картинах соскобов, на протяжении от 1½ до 5½ лет подвергались диагностическим выскабливаниям от 2 до 8 раз. В табл. 24 рассмотрены типы изменений микроскопических картин и сроки, в течение которых они наблюдались.

Эта динамика развития процесса в направлении малигнизации хорошо видна на рис. 22. Подобные наблюдения были описаны также Б. И. Табачником (1966, 1967) и др.

Наличие предракового состояния эндометрия типа базальной гиперплазии, рецидивирующей железистой гиперплазии или полипоза и, тем более, аденоматоза у женщины в длительной менопаузе является достаточным основанием для своевременной постановки вопроса о необходимости оперативного вмешательства.

В свете ранней диагностики предрака и рака эндометрия достаточно большой интерес представляют данные И. А. Мануиловой и Н. П. Крутьковской (1970), характеризующие частоту патологических митозов при различных формах пролиферации эндометрия. Авторы установили, что, хотя митотическая активность клеток эндометрия при всех гиперпластических процессах и даже раке мало отличается от нормы и составляет в среднем 51—60 митозов на 100 полей зрения, наиболее характерной особенностью предраковой пролиферации эндометрия является высокий процент патологических митозов. Если в нормальной эндометрии наблюдается не больше 2% патологических митозов, то при железисто-кистозной гиперплазии частота их возрастает в 10 раз (20%), при атипической гиперплазии — в 15 раз (31%), а при раке

составляет 44%. Характерным критерием предраковой пролиферации эндометрия авторы считают увеличение относительного количества метафаз, повышение патологических митозов до 31% и выше и появление грубых форм нарушения деления клетки (монотрихический митоз, полая метафаза, рассеивание хромосом в метакинезе). Эти цитологические особенности появляются в гиперплазированном эндометрии на 2—2,5 года раньше, чем формируются гистологические признаки малигнизации.

Ошибка может возникнуть и в результате *трудности гистологической диагностики* рака тела матки.

Как известно, диагностика по соскобам рака тела матки и дифференциальная диагностика между ним, атипическими железистыми гиперплазиями и особенно аденоматозом эндометрия подчас может представлять весьма значительные трудности.

При первом исследовании соскоба у 4 больных был поставлен диагноз — аденоматоз эндометрия, у одной — резкая дисгормональная гиперплазия эндометрия, у одной — ультраменструальная гиперплазия эндометрия и у одной — железисто-сосочковые разрастания слизистой. Аденокарцинома эндометрия через 1½—3½ месяца была выявлена у пяти женщин, у одной — через 8 месяцев и у другой — через 2 года 1 месяц. При тщательном пересмотре микропрепаратов первых соскобов больных, в которых ранее рака обнаружено не было, в них были найдены структуры аденокарциномы (у 3 больных) или структуры, подозрительные на нее (у 2 больных).

Эти наблюдения подтверждают данные литературы о том, что дифференциальная диагностика предраковых изменений и рака тела матки в ряде случаев представляет значительные трудности (Е. Н. Петрова, 1959; Б. И. Железнов, 1968, и др.).

Ошибки могут произойти в результате *нарушения техники* приготовления микропрепаратов. Например, у одной больной, подвергшейся на протяжении 4½ лет трехкратному безрезультатному выскабливанию и в конце концов погибшей от рака тела матки, изучение микропрепаратов оказалось невозможным вследствие их очень плохого качества. Можно предполагать, что плохое качество микропрепаратов в свое

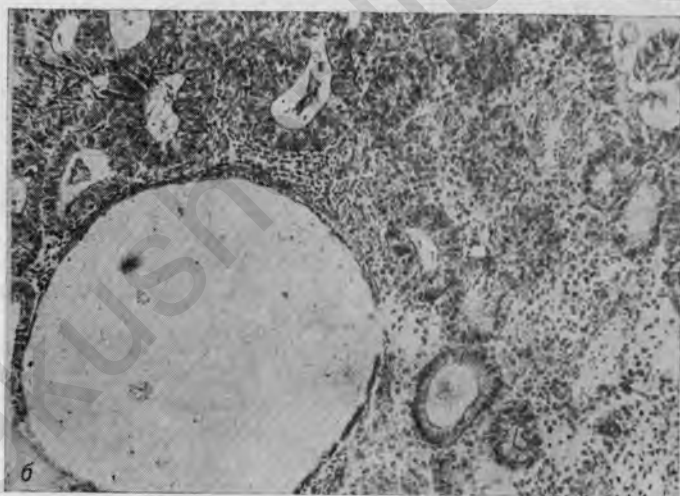
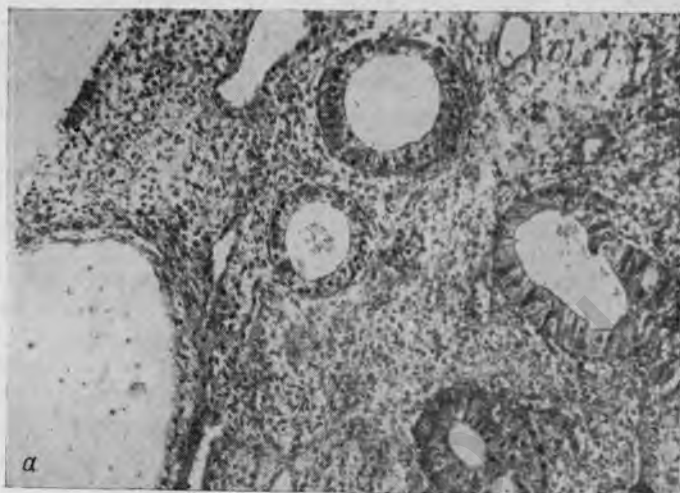


Рис. 22. Этапы возникновения рака тела матки.

а—железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Соскоб из полости матки. *б*—та же больная через 4 года. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия с очагами аденоматоза. Соскоб из полости матки;

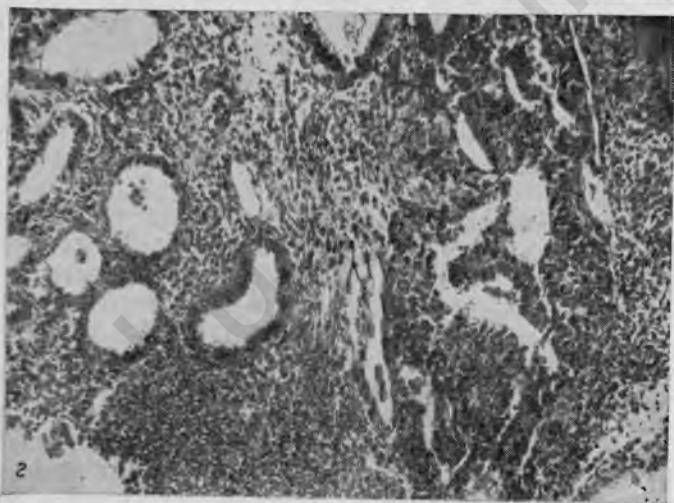
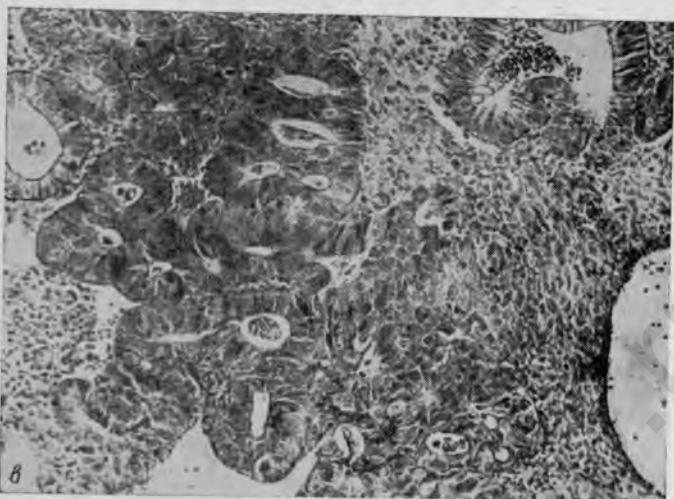


Рис. 22. Продолжение.

в — та же больная, еще через 10 месяцев. Очаг аденоматоза, подозрительный на малигнизацию. Соскоб из полости матки; г — та же больная, еще через 1 месяц. Аденоматоз с малигнизацией. Соскоб из полости матки. Гематоксилин — эозин. Микрофото, ув. 180.

время имело отрицательное значение при интерпретации микропрепаратов.

За время диспансерного наблюдения из числа женщин, у которых не оказалось рака половых органов, умерло 54, в основном от болезней сердечно-сосудистой системы; одна женщина умерла от рака легкого, другая — от аппендицита и третья — от травмы (сбита автомашиной).

Как выяснилось при диспансерном наблюдении, у одной женщины кровотечения были экстрагенитальной локализации: причиной их была кровоточащая папиллома мочевого пузыря.

Из всего вышеизложенного следует, что *подлежит обязательному диспансерному наблюдению каждая женщина, имевшая постклимактерическое кровотечение*, у которой при обследовании в гинекологическом стационаре была исключена злокачественная опухоль половых органов. Специального внимания заслуживают женщины с повторными кровотечениями, особенно повторяющимися часто: среди этого контингента женщин почти у половины впоследствии были выявлены злокачественные опухоли матки и придатков. Кроме того, у 10 женщин были обнаружены гормональноактивные опухоли яичника и текоматоз яичника, которые также могут предопределять возникновение злокачественных опухолей.

Таким образом, хотя данные настоящих исследований и подтверждают мнение Л. А. Новиковой (1962) и др. о том, что не всякая железистая гиперплазия ведет к раку, однако в то же время показывают, что у ряда женщин в менопаузе процесс протекает по классической схеме Л. М. Шабада (1967): вредоносный агент — неравномерная диффузная гиперплазия — нодозные пролифераты — опухоль.

Ошибки в диагностике злокачественных опухолей тела (и шейного канала) матки, по данным морфологического исследования соскобов встречаются не так уже редко. Например, из числа 549 больных злокачественными опухолями матки у 69 (12,57%) диагноз не был поставлен своевременно при первом гистологическом исследовании соскоба. Это в свою очередь привело к тому, что у ряда женщин в дальнейшем продолжалось развитие злокачественного процесса.

Более чем у трети больных (27 человек) злокачественные опухоли тела матки не могли быть обнаружены вследствие неправильной техники взятия соскоба, а у четырех женщин оказалось невозможным произвести эту операцию надлежащим образом вследствие технических затруднений. Все это указывает на необходимость повышения внимания к технике диагностического выскабливания слизистой полости матки.

Соблюдение надлежащей техники выскабливания слизистой полости матки имеет существенное значение в правильной диагностике злокачественных опухолей матки. При выскабливании особенно важно получить соскоб из участков, в которых чаще всего могут возникать предопухолевые и опухолевые процессы (области наружного и внутреннего зева, а также трубных углов).

Следует также помнить о возможности интрамуральной локализации злокачественных опухолей матки (саркома, метастатический рак).

Анализ настоящих наблюдений убеждает в том, что аденоматоз эндометрия следует рассматривать по меньшей мере как преинвазивную карциному. Поэтому эти больные нуждаются в соответствующем и своевременном радикальном лечении.

Глава VI

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОБСЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ЖЕНЩИН С МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ В МЕНОПАУЗЕ

Таким образом, на основании данных настоящего исследования можно полагать, что причины кровотечений в менопаузе могут быть в известной мере классифицированы (табл. 25).

Ввиду невозможности придерживаться в этой таблице единой системы классификации причин кровотечений в менопаузе, наряду с этиологическими причинами кровотечений (например, рак тела матки,

Причины кровотечений в менопаузе

Причины кровотечений	Число больных	% среди всех причин	% среди пораженных незлокачественного характера
<i>I. Злокачественные опухоли</i>			
Рак тела матки			
а) первичный	497 *	28,50	—
б) метастатический	2		
Рак шейного канала	31	1,77	—
Саркома матки	17	0,97	—
Рак маточной трубы			
а) первичный	15	0,91	—
б) метастатический	1		
Рак яичника			
а) первичный	3	0,80	—
б) из цилиоэпителиальной кистомы	8		
в) метастатический	3 **		
Всего	577	32,95	
<i>II. Доброкачественные опухоли и другие процессы</i>			
1. Изменения со стороны яичников			
Продолжающаяся функция яичников	146	8,34	12,43
Текоматоз яичников	29	1,66	2,47
Гормональноактивные опухоли яичников			
текома	23	2,36	3,27
гранулезоклеточная и текагранулезоклеточная опухоли	7		
андробластома сертолиева типа	4		
опухоль Бреннера	3		
псевдомуцинозная кистама	4		

Причины кровотечений	Число больных	% среди всех причин	% среди пораженных злокачественного характера
2. Изменения со стороны матки			
а) Пролиферативные процессы			
железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (в том числе после гормонотерапии — 15)	283	446	26,50
полип эндометрия	98		
аденоматоз эндометрия	28		
дисплазия эндометрия фибромиома матки	35 2		
б) Воспалительные процессы			
эндометрит	26	46	2,63
эндометрит туберкулезный	3		
полип шеечного канала	17		
III. Экстрагенитальные заболевания			
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, атеросклероз, вегетососудистая дистония)	394	22,48	33,60
IV. Экстрагенитальные кровотечения			
Папиллома мочевого пузыря	1	0,06	0,08
V. Причины неясны	71	4,02	6,26
Всего	1751	100	100

* У 2 других женщин с метастатическим раком тела матки причиной кровотечений был гормонально-активный метастаза рака в яичнике.

** У 4-й женщины с метастатическим раком яичника причиной кровотечений был текоматоз второго яичника.

гормональноактивная опухоль яичника, гипертоническая болезнь), в ней рассматриваются и патогенетические факторы (например, железистая гиперплазия эндометрия). Как уже отмечалось выше, у многих больных, госпитализированных в городских гинекологических стационарах, отсутствовали данные об артериальном давлении, наличии или отсутствии атеросклероза и т. д. С другой стороны, подавляющее большинство женщин, имевших пролиферативный процесс в эндометрии (железистая гиперплазия, полип эндометрия и т. п.), не были оперированы, вследствие чего осталось невыявленным какое-то количество случаев текоматоза яичников и, вероятно, непальпируемых гормональноактивных опухолей яичников. Поэтому не подлежит сомнению, что заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, атеросклероз, вегето-сосудистая дистония), а также непальпируемые гормональноактивные опухоли яичников и особенно текоматоз яичников были причинами постклимактерических кровотечений у значительно большего числа женщин, чем это показано в табл. 25.

В то же время некоторые другие патологические процессы, которые довольно часто встречаются у женщин с кровотечениями в менопаузе, весьма редко являются причиной кровотечений. Например, хотя фибромиома матки была обнаружена у 87 из 1221 женщины (7,13%), она могла явиться непосредственной причиной кровотечения лишь у 3 из них, а именно, при явлениях рождения субмукозного фиброматозного узла. Однако и в данном случае у одной из этих 3 женщин при чревосечении был обнаружен резко выраженный текоматоз яичников, который и явился истинной причиной роста и рождения фиброматозного узла и связанного с этим постклимактерического кровотечения. Как показала Л. И. Декстер (1969), появление кровотечений в менопаузе у женщин — носительниц фибромиом матки было, как правило, обусловлено возникновением злокачественной опухоли матки.

Принимая во внимание все сказанное, становится понятным, почему данные, приведенные в табл. 25, не могут претендовать на то, чтобы точно отражать

частоту различных истинных причин кровотечений в менопаузе, не связанных с наличием злокачественной опухоли. Однако совершенно ясно, что эти причины весьма разнообразны и среди них очень часто встречаются гиперплазия эндометрия (текоматоз) и гормональноактивные опухоли яичников, равно как и экстрагенитальные факторы — заболевания сердечно-сосудистой системы.

Эти материалы позволяют рекомендовать наиболее рациональный порядок (методику) обследования женщин, обращающихся по поводу кровотечения в менопаузе.

Анамнез. Он должен быть собран весьма тщательно и детально. Очень большое значение имеют причины и продолжительность аменореи (возрастная, послелучевая и т. п.), частота и характер кровоотделений, повышение полового чувства, появление чувства омоложения и т. д. Важно выявить факторы, которые могли способствовать появлению кровотечения (тяжелые переживания, физическое усилие, запоры, вызывающие повышение внутрибрюшного давления, гормонотерапия и т. п.). Частое появление кровоотделений, особенно без видимой причины, должно особенно насторожить врача.

Следует подробно расспросить больную о наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы (вегетоневроз, гипертоническая болезнь, наличие кризов, атеросклероза, инсультов, явлений склероза головного мозга и т. п.). Нужно спросить больную также и о характере мочеиспускания и дефекации. При наличии в анамнезе злокачественной опухоли экстрагенитальной локализации (особенно рака молочной железы или желудочно-кишечного тракта) больная подлежит госпитализации для подробного обследования.

Общесоматическое обследование больной. Здесь следует обратить особое внимание на наличие вышеуказанных заболеваний сердечно-сосудистой системы и степени их проявления.

Гинекологическое исследование больной. При визуальном осмотре наружных половых органов и слизистой шейки матки (в зеркалах) и бимануальном осмотре следует обратить внимание на соответствие состояния половых органов длительности менопаузы.

При обнаружении хотя бы небольшого или неясного образования в полости малого таза больная подлежит направлению в стационар для углубленного обследования.

При отсутствии явных данных, объясняющих причину возникновения постклимактерического кровотечения (например, поражений наружных половых органов, стенки влагалища или шейки матки, эрозии или рака шейки матки, полипа в наружном зеве шейного канала и т. п.), в конце осмотра должно быть произведено *взятие аспирата из полости матки для цитологического исследования*. Обнаружение в аспирате, взятом из полости матки, атипичных клеток является абсолютным показанием для направления больной в специализированное отделение для углубленного обследования. При отсутствии в аспирате атипичных клеток больная должна находиться под диспансерным наблюдением, включающим периодическое исследование аспиратов из полости матки.

В подобных случаях следует выяснить *эстрогенную насыщенность организма* путем исследования влагалищных мазков. Очень желательным является также исследование содержания эстрогенов (особенно по фракциям) и 17-кетостероидов в моче, однако следует помнить, что отсутствие их повышения не исключает полностью наличия гормональноактивной опухоли яичника. Наличие явлений гиперэстрогенизма также требует выяснения их причины.

Нижеследующие мероприятия, относящиеся к углубленному обследованию женщины, должны быть проведены уже в гинекологическом стационаре, лучше в специализированном онкогинекологическом отделении.

Гистеросальпингография. Как уже отмечалось раньше, этот метод помогает уточнить локализацию и степень распространения рака шейного канала, тела матки и маточной трубы, а также локализацию незлокачественных гиперпластических процессов в матке (железистая гиперплазия эндометрия, полипоз).

Особо важное значение имеет в выявлении причин кровотечения в менопаузе *диагностическое выскабли-*

вание слизистой полости матки. Выше было подробно сказано, почему с онкологической точки зрения наиболее целесообразным является проведение так называемой «прицельной» биопсии на основании данных гистерографии, однако там, где применение гистерографии является по тем или иным причинам невозможным, должно быть произведено тотальное раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и шеечного канала с обращением особого внимания на места стыка эпителиев, т. е. на области наружного и внутреннего зева, а также трубных углов. Выше была показана нецелесообразность с онкологической точки зрения амбулаторной вакуум-аспирации эндометрия у женщин с постклимактерическими кровотечениями, однако в ряде случаев (большие очереди в стационар, отдаленность от крупного центра и т. д.) этот метод может быть с успехом применен для уточнения диагноза.

Пневмопельвеография или кульдоскопия. Эти методы обследования дают возможность выявления небольших непальпируемых (особенно у тучных женщин) доброкачественных и злокачественных опухолей яичника, в частности гормональноактивных опухолей. Однако следует иметь в виду, что отрицательные данные этих исследований отнюдь не исключают возможного наличия вышеуказанных опухолей небольших размеров.

Диагностическая лапаротомия. Применение диагностической лапаротомии тесно связано со следующим вопросом, естественно вытекающим из всего вышесказанного, — с лечебной тактикой врача в отношении женщин, имевших постклимактерическое кровотечение, у которых при обследовании в стационаре признаков злокачественной опухоли не было обнаружено.

Данные литературы о тактике врача в отношении этой группы больных весьма противоречивы. Так, одни авторы настаивают на обязательной экстирпации матки с придатками, особенно при повторных кровотечениях, даже без предварительной биопсии (!) (Rouchy, Lamotte, 1955; Israel, Weber, 1956, и др.), другие считают показанной экстирпацию матки с придатками только в тех случаях, где кровотечения не

прекратились после двукратного (Novak, 1964) или даже однократного (Bentlin, 1926) диагностического выскабливания, тогда как третьи считают эту операцию показанной только в случаях, где имеются признаки повышенной эстрогенной стимуляции эндометрия (Schiffmann, 1929; Kottmeier, 1947; Peralta Ramos, 1951; Heiss, 1955; Lajos и соавт., 1963, и др.), особенно при наличии митозов (Fienberg, 1958).

Показанием к диагностической лапаротомии является, по мнению многих авторов, возникновение повторных кровоотделений (Schiffmann, 1929; Dockerty, 1940; Гроллман, 1969, и др.), тогда как некоторые считают указанное оперативное вмешательство возможным только при наличии опухоли в тазу (Novak, 1952, и др.).

В течение последних 10—12 лет в литературе появился ряд сообщений об успешном применении прогестинов (17- α -оксипрогестерон-капроната, инфекундина, эновида) в лечении больных с гиперпластическими и предопухолевыми состояниями эндометрия (Ф. И. Зонтаг, 1968; Я. В. Бохман и О. Ф. Чепик, 1969; Н. И. Мезинова и соавт., 1969; И. А. Мануилова и соавт., 1971; Kistner, 1959; Wentz, 1964, и др.).

При неэффективности гормонотерапии у женщин с гиперплазией эндометрия Rendina и соавт. (1964) прибегали к оперативному лечению.

В литературе описаны случаи применения гормонотерапии при гормональноактивных опухолях яичника. Так, А. Б. Гиллерсон (1965) предлагает применять при текомах андрогенотерапию. М. А. Лившиц (1969) считает более целесообразным назначать при феминизирующих опухолях яичника эстрогены, как обладающие более значительным тормозящим действием на гипофиз, чем андрогены (Е. И. Кватер, 1967). Как показали исследования И. Д. Нечаевой (1959), введение как эстрогенов, так и андрогенов тормозит развитие индуцированных гранулезно-текаклеточных опухолей у части подопытных мышей.

При отсутствии же пролиферативных изменений в эндометрии Schiffmann (1929) и Kottmeier (1947) даже в случаях повторных кровоотделений считают возможным ограничиться наблюдением за больной.

По нашему мнению, в настоящее время не подлежит сомнению, что наличие аденоматоза эндометрия, являющегося по меньшей мере облигатным предраком, является показанием к радикальному оперативному лечению — экстирпации матки с придатками. Того же мнения придерживаются А. И. Серебров (1968), В. П. Тобилович (1962), Б. И. Табачник (1966, 1967 и др.), Б. И. Железнов (1968). При наличии общесоматических противопоказаний к оперативному лечению целесообразно применение внутриматочной кюритерапии в дозах, применяемых при лечении рака тела матки, ибо, как было показано выше, гнезда аденоматоза располагаются по периферии фокуса аденокарциномы. В отдельных случаях может быть применена прогестинотерапия.

Оперативному лечению (экстирпации матки с придатками) подлежат, по нашему мнению, несмотря на отрицательные данные исследования соскоба из полости матки, также женщины, имеющие в анамнезе экстрагенитальный рак, в особенности рак желудочно-кишечного тракта или рак молочной железы. Как было показано выше, у этих больных причиной постклимактерических кровотечений в ряде случаев являются метастазы опухоли в матке или в яичнике.

Представляется также весьма целесообразным применение диагностической лапаротомии у женщин, страдающих частыми повторными кровоотделениями, невзирая на отрицательные результаты гистологического исследования соскоба и независимо от того, имеется ли в эндометрии пролиферативный или атрофический процесс. При диагностическом чревосечении имеется очень много шансов обнаружить у этой группы больных небольшую гормональноактивную или метастатическую опухоль яичника, экстрагенитальный рак или рак маточной трубы. При обнаружении гормональноактивной опухоли яичника М. А. Лившиц (1970) рекомендует производить надвлагалищную ампутацию матки с придатками обеих сторон и сальником (при гранулезоклеточной опухоли — ввиду их частой малигнизации, при текоме или опухоли Бреннера — ввиду возможности наличия микроочагов опухоли во втором яичнике); в случае малигнизации

показаны послеоперационная химиотерапия или облучение.

Особого внимания требует вопрос о тактике врача в отношении больных с постклимактерическими кровотечениями, у которых при диагностическом выскабливании была обнаружена железистая (железисто-кистозная) гиперплазия и (или) полип эндометрия. Как было уже сказано, у этих женщин при частом повторении кровоотделений показана диагностическая лапаротомия.

Если же кровотечения больше не повторяются или повторяются очень редко (1—2 раза в год), то при отсутствии в тазу опухоли эти больные могут оставаться под диспансерным наблюдением врача женской консультации или районного онкогинеколога, подвергаясь частым осмотрам (через каждые 1—2 месяца) с обязательным цитологическим контролем (исследования аспирата, взятого из полости матки). У женщин, имеющих железистую гиперплазию или полипоз эндометрия с редкими постклимактерическими кровотечениями, при отсутствии определяемого увеличения размеров яичников, является целесообразным применение гормонотерапии, в частности прогестинами. Этот вид гормонотерапии, по-видимому, наиболее показан у больных с клинически гормонально-активными незлокачественными опухолями яичников, у которых по тем или иным причинам оперативное вмешательство является невозможным. Наконец, весьма возможно, что прогестинотерапия может явиться провоцирующим фактором в диагностике непальпируемой феминизирующей опухоли яичника. Так, у одной из наших больных после применения в течение 3 недель инфекундина возникло обильное маточное кровотечение, по поводу которого она была оперирована; была обнаружена андробластома сертолиевого типа.

Консервативной должна быть тактика врача и в отношении женщин с атрофией эндометрия, а также женщин, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у которых появление постклимактерических кровотечений связано с повышением внутрибрюшного давления, гипертоническими кризами и т. п. Эта группа женщин может периодически осмат-

риваться через большие промежутки времени, чем предыдущие.

Таким образом, каждая женщина, имевшая кровотечение в менопаузе, у которой при обследовании была исключена злокачественная опухоль внутренних половых органов или же гормональноактивная опухоль яичника, подлежит обязательному диспансерному наблюдению с периодическим цитологическим контролем.

Применение у женщин, имеющих железистую гиперплазию эндометрия, кюритепии, особенно в небольших дозах, является, по нашему мнению, совершенно противопоказанным. В литературе приведен целый ряд случаев, когда после такого курса кюритепии выяснилось, что причиной железистой гиперплазии эндометрия была нераспознанная маленькая феминизирующая опухоль яичника (Haines, Taylor, 1962; Fathalla, 1968, и др.). Описаны также случаи выявления впоследствии у этих больных рака матки (Beringer и соавт., 1962). Тем более абсолютно вредным и дезориентирующим является утверждение С. К. Лесного (1960), что «при постклимактерических кровотечениях, которые следует рассматривать как предраковые состояния, целесообразно применение радия или кобальта внутриматочно (до 3000 мг/час)...»: кюритепия в вышеуказанных дозах не принесет пользы ни при гиперплазии эндометрия, вызванной гормональноактивной (тем более злокачественной) опухолью яичника или текоматозом его, ни при атрофии эндометрия; при наличии же нераспознанного рака или аденоматоза эндометрия эта доза является слишком малой для эффективного воздействия на процесс.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

- Айламазян Н. М. Проницаемость кровеносных сосудов у больных раком шейки матки. — Труды Ереванск. мед. ин-та, т. 12. Ереван, 1962, с. 361—368.
- Арист И. Д. Гормональная кольпоцитология. Киев, 1967.
- Арсеньева М. Г. Основы гормональной патологической диагностики в гинекологии. Л., 1963.
- Асеев Л. В., Бохман Я. В., Костина Л. И. Состояние эндометрия при феминизирующих опухолях яичника. — Материалы 2-й итог. конф. НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ СССР. Л., 1967, с. 3—5.
- Бернштейн Л. М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки. — Вопр. онкол., 1967, т. 13, № 9, с. 48—52.
- Берштейн Л. М., Бохман Я. В., Мандельштам В. А., Дильман В. М. К вопросу о происхождении и действии неклассических фенолстероидов при раке тела матки в менопаузе. — Вопр. онкол., 1969, т. 15, № 4, с. 42—44.
- Блейзер В. Д., Применение вакуум-биопсии эндометрия в условиях поликлиники. — Вопр. онкол., 1969, т. 15, № 9, с. 93—95.
- Бохман Я. В. Рак тела матки. Кишинев, 1972.
- Бохман Я. В., Данова Л. А. Сравнительная оценка общих особенностей организма больных предраковыми состояниями эндометрия и раком тела матки. — В кн.: Современные проблемы онкологии. Л., 1968, с. 86—97.
- Винтергальтер С. Ф., Лоскутова Г. П. Пневмоперитонеум для дифференциальной диагностики опухолей яичников. — Вопр. онкол., 1969, т. 15, № 12, с. 52—57.
- Вишляева Е. М. Климактерический синдром и его лечение. М., 1966.
- Гиллерсон А. Б. О гормональной активности нетипичных опухолей яичников. — Труды Омск. мед. ин-та, т. 65. Омск, 1965, с. 183—190.
- Гиллерсон А. Б. Текоматозная гиперплазия и текомы яичников — Труды Омск. мед. ин-та, т. 65. Омск, 1965, с. 191—201.
- Гиллерсон А. Б. О гормональной зависимости и гормональной активности опухолей яичников. — Труды Омск. мед. ин-та, т. 73. Омск, 1966, с. 359—364.
- Глазунов М. Ф. Опухоли яичников. Л., 1961.
- Гроллман А. Клиническая эндокринология и ее физиологические основы. М., 1969.
- Грязнова И. М. Газовая рентгенопельвеография в диагностике гинекологических заболеваний. — В кн.: Современные методы исследования и лечения в акушерстве и гинекологии. М., 1963, с. 267—291.
- Губарева А. В. О лучевом бластоматозе в яичниках, Автореф. дисс. докт. Л., 1969.

- Декстер Л. И. О дифференциальной диагностике «растущей» фибромиомы в менопаузе. — *Вопр. онкол.*, 1969, т. 15, № 7, с. 41—45.
- Дильман В. М. Клиническое применение половых гормонов и их аналогов. Вильнюс, 1961.
- Дильман В. М. Старение, климакс и рак. Л., 1968.
- Ельцов-Стрельков В. И., Кирюхина А. А., Михайлова Т. А. Применение метода аспирации взамен выскабливания при диагностике некоторых гинекологических заболеваний. — В кн.: *Вопросы акушерско-гинекологической помощи*, т. 1. М., 1962, с. 106—108.
- Железнов В. И. К вопросу о предраковых изменениях в эндометрии. — *Акуш. и гин.*, 1968, № 2, с. 33—38.
- Жмакин К. Н., Вихляева Е. М., Кузнецова М. Н., Мануилова И. А., Хакимова С. С. Основы эндокринологической гинекологии. М., 1966.
- Зими́на А. П. К вопросу об особенностях клинического течения и лечения гормонально-активных гранулезоклеточных опухолей яичников. — *Труды 2-й Всесоюз. конф. онкологов.* Л., 1959, с. 476—480.
- Зубеев А. В. Наш аппарат для производства искусственного аборта и методика его применения. — В кн.: *Вопросы акушерско-гинекологической помощи*, т. 1. М., 1962, с. 25—27.
- Калантарова Н. А. К вопросу о функциональном состоянии яичников при миоме матки у больных детородного возраста. Автореф. дисс. докт. Ростов-на-Дону, 1965.
- Калашникова Р. Ф. Диагностическое значение феномена кристаллизации шеечной слизи при нормальном менструальном цикле и некоторых его расстройствах. Автореф. дисс. канд. Тбилиси, 1963.
- Кватер Е. И. Гормональная диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. М., 1967.
- Костина Л. И., Мандельштам В. А. Причины несвоевременной гистологической диагностики злокачественных опухолей тела матки. — В кн.: *Профилактика, диагностика и комплексные методы лечения рака тела матки.* Л., 1968, с. 47—51.
- Кувалдина А. М. Первичный рак маточной трубы, выявленный с помощью гистеросальпингографии. — *Акуш. и гин.*, 1967, № 4, с. 57—58.
- Лесной С. К. Гормонотерапия в гинекологии и акушерстве. М., 1960.
- Летучих А. А. О полипозе эндометрия. — *Труды Омск. мед. ин-та*, т. 73. Омск, 1966, с. 321—327.
- Лившиц М. А. Клинико-морфологическая характеристика редких опухолей яичника. Автореф. дисс. канд. Л., 1970.
- Линденбратен Л. Д. Искусственный пневмоперитонеум в рентгенодиагностике. М., 1963.
- Лоскутова Г. П. Применение гистеросальпингографии при злокачественных опухолях матки. — *Вопр. онкол.*, 1964, т. 10, № 4, т. 69—76.
- Лоскутова Г. П. Состояние матки и труб при злокачественных опухолях яичников. — *Материалы итог. конф. «40 лет ин-та онкологии».* Л., 1966, с. 63—65.

- Малиновский М. С., Свет-Молдавский Е. Д. Климактерий и менопауза. М., 1963.
- Мандельштам А. Э. Заключительное слово председателя. — Труды I съезда акушеров и гинекологов РСФСР. Л., 1961, с. 254—258.
- Мандельштам В. А. Кровотечения в менопаузе и диагностика предопухолевых и опухолевых заболеваний гениталий. — Акуш. и гин., 1965, № 1, с. 107—112.
- Мандельштам В. А. Вакуум-аспирация эндометрия у женщин с кровотечениями в менопаузе. — Материалы 3-й итог. конф. НИИ онкологии. Л., 1968, с. 65—68.
- Мандельштам В. А., Свиндлер Е. А. Цитологическая диагностика рака женских половых органов. Л., 1966.
- Мандельштам В. А., Чепик О. Ф. Состояние стромы эндометрия при кровотечениях в менопаузе. — Вопр. онкол., 1966, т. 12, № 4, с. 29—35.
- Мандельштам В. А., Юдковская И. Л. Цитологическое исследование аспириатов из полости матки у женщин с кровотечениями в менопаузе. — Материалы 3-й итог. конф. НИИ онкологии. Л., 1968, с. 68—70.
- Мануилова И. А., Крутьковская Н. П. К диагностике предрака эндометрия. — Акуш. и гин., 1970, № 10, с. 6—9.
- Мезинова Н. Н., Хан О. Г. Экскреция с мочой эстрогенов у больных раком эндометрия климактерического и менопаузального возрастных периодов. — Акуш. и гин., 1972, № 10, с. 21—23.
- Маркина В. П. Кровотечения в менопаузе. — Сов. мед., 1966, № 1, с. 55—59.
- Мухина Е. П. Саркомы матки. Л., 1966.
- Нечаева И. Д. Опухоли яичников. Л., 1966.
- Персианинов Л. С., Бакулева Л. П., Грязнова И. М., Волин Е. М. Газовая гинекография в диагностике гинекологических заболеваний. — Акуш. и гин., 1960, № 6, с. 62—65.
- Плауде Р. К. Применение вакуум-аппарата в онкологической диагностике. — В кн.: Клиника и лечение злокачественных новообразований, в. 9. Рига, 1963, с. 371—375.
- Радионченко А. А. К патогенезу функциональных маточных кровотечений. Автореф. дисс. докт. Томск, 1953.
- Радионченко А. А., Михайлов В. Д. Резистентность капилляров у больных раком шейки матки. — Вопр. онкол., 1968, т. 14, № 4, с. 106.
- Рыбалка А. Н. Злокачественная аренобластома яичника. — Вопр. онкол., 1966, т. 12, № 6, с. 95—96.
- Рыбалка А. Н. Повторные операции по поводу рецидивирующей текомы яичника. — Вопр. онкол., 1967, т. 13, № 7, с. 84—86.
- Садыков Б. Г. Кровотечение в менопаузе и злокачественные новообразования матки. — Труды научн. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения В. С. Груздева. Казань, 1966, с. 87—89.
- Серебров А. И. Рак матки. Л., 1968.
- Слоницкий В. В. О патогенезе климактерических маточных кровотечений (роль соединительной ткани и системы «гиалу-

- роновая кислота — гиалуронидаза»). Автореф. дисс. докт. Л., 1964.
- Слоницький В. В. Роль соединительной ткани и системы «гиалуроновая кислота — гиалуронидаза» в развитии климактерических маточных кровотечений. — В кн.: Вопросы диагностики, терапии и восстановительной хирургии в акушерско-гинекологической клинике, в. 47. Л., 1966, с. 41—49.
- Смирнова-Замкова А. И. Основное аргирофильное вещество и его функциональное значение. Киев, 1955.
- Соколовский Р. М. Теоретические аспекты проблемы «Ca in situ» (к вопросу о «компенсированном раке»). — Вопр. онкол., 1968, т. 14, № 9, с. 112—115.
- Соловьева Л. А. О текаматозе яичников. — Акуш. и гин., 1966, № 6, с. 68—69.
- Соловьева Л. А. Морфологические изменения в яичниках при злокачественных опухолях женской половой сферы. — Труды Омск. мед. ин-та, т. 92. Омск, 1969, с. 289—297.
- Старкова Н. Г. Вирильный синдром. М., 1964.
- Ступко А. И. Простой способ получения материала для цитологического изучения эндометрия. — Вопр. онкол., 1962, т. 8, № 1, с. 121—123.
- Табачник Б. И. Предраковые состояния и карцинома in situ эндометрия. Автореф. дисс. канд. Рига, 1966.
- Табачник Б. И. Связь между железистой гиперплазией эндометрия и развитием рака тела матки. — Вопр. онкол., 1967, т. 13, № 9, с. 40—47.
- Тетер Е. Гормональные нарушения у мужчин и женщин. Варшава, 1968.
- Тобилевич В. П. Особенности объективных диагностических критериев и осуществления рационального индивидуализированного лучевого лечения больных раком тела матки. — В кн.: Профилактика, диагностика и комплексные методы лечения рака тела матки. Л., 1968, с. 75—82.
- Тобилевич В. П. Дальнейшее усовершенствование методики сочетанного лучевого лечения больных раком тела матки. — Вопр. онкол., 1969, т. 15, № 3, с. 27—33.
- Топчиева О. И. Гистологическая диагностика по соскобам эндометрия. Л., 1967.
- Хрусталева Г. Ф. Оценка тестов, характеризующих функцию яичников при бесплодии, и их значение для дифференцированной терапии. Автореф. дисс. канд. Л., 1963.
- Чернышева Л. И. Сетчато-волоконистая структура матки женщины. — В кн.: Вопросы акушерства и педиатрии, в. 2. Свердловск, 1958, с. 51—63.
- Чукалов Н. Н. Климактерий. — Нижегородск. мед. журн., 1932, т. 526, с. 76—82.
- Шабад Л. М. Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте. М., 1967.
- Шейнин П. И. Текаклеточные опухоли яичников. — Акуш. и гин., 1968, № 6, с. 84—88.
- Шейнин П. И. Клинико-морфологические особенности опухоли Бреннера. — Вопр. онкол., 1968, т. 14, № 10, с. 38—41.
- Шейнин П. И., Сигалов А. Б. Критерии злокачественности текомы яичника. — Вопр. онкол., 1961, т. 7, № 12, с. 63—66.

- Шуб Р. Л. Значение витаминов и нитрофуранов в акушерстве и гинекологии. М., 1961.
- Шушания П. Г. Генитальный цикл женщины и его расстройства. Тбилиси, 1968.
- Юдковская Л. И., Мандельштам В. А. Морфологическая характеристика эндометрия у женщин с постклимактерическими кровотечениями. — *Вопр. онкол.*, 1972, т. 18, № 2, с. 25—31.
- Якубович А. Продуцирование половых гормонов нетипичными опухолями яичников. — *Труды VIII Международн. противоракового конгресса*, т. 5. М., 1963, с. 391—393.
- Abbas T. M. Postmenopausal genital bleeding, an analysis of 180 cases. — *Med. Press*, 1960, v. 244, N 12, p. 250—253.
- Abramson D., Driscoll S. G., Endometrial aspiration biopsy. — *Obstet. Gynec.*, 1966, v. 27, N 3, p. 381—391.
- Alterman M., Bobrowska-Baryluk B., Myszer N. Krwawienia okresu po menopausalnego. — *Ginek. pol.*, 1967, t. 38, N 3, s. 283—286.
- Armenia C. S. Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. — *Obstet. Gynec.*, 1967, v. 30, N 4, p. 524—529.
- Avar Z., Kubinyi J. 20 év granulosa-és thecasejt daganatos anyagának tagulságai. — *Magy. Nőörv. Lap.*, 1964, t. 27, N 5, s. 275—280.
- Bailo U., Finci C. I tumori ovarici a cellule della granulosa e a cellule della teca. — *Riv. Ostet. Ginec. prat.* 1968, t. 50, N 4, p. 291—304.
- Bailo U., Finci C. II sarcoma dell'utero. Ingagine clinico-statistica. — *Riv. Ostet. Ginec. prat.*, 1968, t. 50, N. 6, S. 510.
- Basinet R. a. oth. Choriocarcinoma in a postmenopausal nulligravida. — *Canad. med. Ass. J.*, 1970, v. 102, p. 150.
- Belvederi C., Tartaglia P. Sugli aspetti morfologici e fisiopatologici dell'endometrio in menopause a nella senilita. — *Riv. ital. Ginec.*, 1961, t. 44, p. 253—261.
- Bene R. Hemorragies post-ménopausiques. Une statistique de 140 cas. — *C. R. Soc. franc. Gynec.*, 1966, t. 6, p. 463—471.
- Benzi G. Sul significato clinico delle metrorragie nella menopause. — *Minerva ginec.*, 1960, t. 12, N 7, p. 371—377.
- Benzi G., Prognosi e terapia della metrorragie in menopause. — *Minerva ginec.*, 1960, t. 12, N 10, p. 502—508.
- Benzie R. J. Postmenopausal genital bleeding; an analysis of 132 cases. — *Austr. N. Z. J. Obstet. Gynec.*, 1967, v. 7, N 2, p. 73—77.
- Berge T., Borglin N. E. Brenner tumors; histogenetical and clinical studies. — *Cancer*, 1967, v. 20, N 2, p. 308—318.
- Bertaglia A., Stavropulos C. Quadri colpocitologici ed istologici endometriali nelle metrorragie postclimateriche. — *Minerva ginec.*, 1964, t. 13, N 3—4, p. 164—167.
- Besch P. R. a. oth. Testosterone synthesis by a Brenner tumor. II. In vitro biosynthetic steroid conversion of a Brenner tumor. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, v. 86, N 8, p. 1021—1026.
- Bilde T. Ovarian stromal hyperplasia associated with hyperestrogenism in a postmenopausal woman. — *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1967, v. 46, N 3, p. 429—434.

- Brzezinsky A., Bromberg Y. M. Significance of postmenopausal genital bleeding in Jewish women. — *Obstet. Gynec.*, 1953, v. 1, N 3, p. 359—363.
- Burg A. P., van der. Changes in the capillary resistance. — *Acta med. Scand.*, 1954, v. 146, N 6, p. 448—456.
- Cabanne F., Barry P., Couderc P. Brenner tumeurs et kystes del ovaire (a propos de 3 cas). — *Arch. Anat. path.*, 1960, t. 8, p. 303—309.
- Camara-Besa S. F., Bataclan M. The serum sodium and potassium levels of healthy filipinos of ages from birth to senescence. — *Acta med. philipp.*, 1962, v. 19, N 1, p. 1—11.
- Campbell P. E., Barter R. A. The significance of atypical endometrial hyperplasia. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1961, v. 68, p. 668—672.
- Chan L. K. C., Prathap K. Virilization in pregnancy associated with an ovarian mucinous cystadenoma. — *Am. J. Obstet. Gynaec.*, 1970, v. 108, N 6, p. 946—949.
- Clerc J. L. Genitalblutungen nach der Menopause. — *Gynecologia*, 1952, Bd. 134, H. 3, S. 193—207.
- Dallenbach-Hellweg G. Rezidivierende Hyperplasie, Adenomatose Hyperplasie und invasives Karzinom, Ausbreitung und Metastasierung «grading» des Endometriumkarzinoms (pathologische Anatomie.) — *Schweiz. Z. Gynak.*, 1971, Bd. 2, H. 4/6, S. 330—340.
- Dellepiane G., Russo A. Il dépiage delle neoplasie cavitare al lumo di alcune tecniche di prelievo. — *Minerva ginec.*, 1962, v. 14, N 5, p. 325—336.
- Dhom G. Histologische Kurettagbefunde bei Frauen über 50 Jahre. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1952, Bd. 77, H. 3, S. 77—80.
- Dinnerstein A. J., O'Leary J. A. Granulosa-theca cell tumors. A clinical review of 102 patients. — *Obstet. Gynec.*, 1968, v. 31, N 5, p. 654—658.
- Doran T. A., Thompson D. W., Endometrial cytologic study in asymptomatic postmenopausal patients. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1968, v. 100, N 4, p. 490—500.
- Ducuing J. Toute femme qui perd après la ménopause a un cancer de l'uterus. — *Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstét. franc.*, 1932, t. 21, N 8, p. 607—608.
- Dudkiewicz J. Cytomorphology of epithelial cells of Fallopian tubes obtained by aspiration from operative specimens. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1968, v. 102, N 1, p. 82—90.
- Eddie D. A. S. Hormonal activity with ovarian tumours. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1967, v. 74, N 2, p. 283—285.
- Eddie D. A. S. Ovarian stromal response to neoplasia and the relationship with hormone production. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Gwlth.*, 1967, v. 74, N 2, p. 286—291.
- Esin G. S. Zytologische Befunde bei hormonal wirksamen Ovarialtumoren in der Menopause. — *Zbl. Gynäk.*, 1968, Bd. 90, H. 39, S. 1305—1308.
- Fathalla M. F. The occurrence of granulosa and theca tumours in clinically normal ovaries. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1967, v. 74, N 2, p. 279—282.

- Fathalla M. F. The role of the ovarian stroma in hormonal production by ovarian tumours.—*J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1968, v. 75, N 1, p. 78—83.
- Fienberg R. Ovarian estrogenic tumors and thecomatosis in postmenopausal colporrhagia. The importance of benign endometrial mitosis.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1958, v. 76, N 4, p. 851—860.
- Fienberg R. Thecosis: a study of diffuse stromal thecosis of ovary and superficial collagenization with follicular cysts. (Stein-Leventhal ovary).—*Obstet. Gynec.*, 1963, v. 21, N 3, p. 687—700.
- Finci C., Ballare G. F. Le metrorragie in menopausa. Inga-gine clinico-statistica su 577 casi occorridi presso l'IOPM di Milano.—*Minerva ginec.*, 1967, t. 19, N 17, p. 878—886.
- Fox H. Estrogenic activity of the serous cystadenoma of the ovary.—*Cancer*, 1965, v. 18, N 8, p. 1041—1047.
- Frampton J. Increased oestrogen activity associated with postmenopausal bleeding.—*J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1966, v. 73, N 1, p. 137—139.
- Gailer H. J. u. a. Grosse Menopauseblutung mit Messung des Blutverlustes.—*Zbl. Gynäk.*, 1963, Br. 85, H. 33, S. 1161.
- Gianaroli L. Endometrio senile.—*Riv. ital. Ginec.*, 1947, 30, 61—113.
- Giardina L. Modificazioni istologiche et istochimiche della midollare ovarica nella post-menopausa con particolare riguardo alla componente vascolare.—*Monit. ostet. ginec.*, 1965, t. 36, N 6, p. 623—633.
- Giardina L. Modificazioni istologiche e istochimiche della corticale ovarica nella post-menopausa.—*Monit. ostet. ginec.*, 1965, t. 36, N 6, p. 634—643.
- Goldston W. R. a. oth. Clinicopathologic studies in feminizing tumours of the ovary. I. Some aspects of the pathology and therapy of granulosa-cell tumours.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1972, v. 112, N 3, p. 422—429.
- Gomes K., De Oliveira Campos J. Consideracoes acerca dos tumores do ovario con actividade endocrina.—*Rev. iber. Endocrinol.*, 1968, t. 15, N 86, p. 127—194.
- Graham R. M. The cytological diagnosis of cancer. Philadelphia, 1963.
- Gronroos M. Vaginal smear in postmenopausa and its correlation with the urinary excretion of estrogens, 17-ketosteroids and gonadotrophins.—*Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1965, v. 44, Suppl. 5.
- Gudgeon D. H. Leiomyosarcoma of the uterus.—*Obstet. Gynec.*, 1968, v. 32, N 1, p. 96—100.
- Gunther J. Maligner Brenner-Tumor.—*Zbl. Gynäk.*, 1968, Bd. 90, H. 37, S. 1256—1261.
- Haines M., Taylor C. W. Gynaecological pathology. London, 1962.
- Heiman M., Shapiro W. J. Postmenopausal uterine bleeding of psychogenic origin.—*Am. J. Obstet. Gynec.*, 1960, v. 79, N 1, p. 11—16.
- Henrotte G., Krishnaraj P. S. Climatic variations of plasma potassium in men.—*Nature*, 1962, v. 195, p. 184—185.

- Herschberg A. D., Canu M., Lefevre A. Une métrorragie postménopausique d'origine alimentaire. — C. R. Soc. franc. Gynec., 1971, t. 41, N 6, p. 397—401.
- Jaluvka V., Felshart K.-J. Granulosazelltumor bei Greisinnen. — Zbl. Gynäk., 1971, Bd. 11, S. 348—352.
- Jopp H. Über Hormonaktivität und erhöhte Corpuscarcinomfrequenz bei Brenner-Tumoren und ihre klinischen Konsequenzen. — Gynaecologia, 1966, Bd. 1, S. 25—35.
- Klingenberg I., Klausen H. K. Postmenopausal blødning. Et klinikkmateriale. — T. norske Laegeforen, 1964, Bd. 84, N 6, S. 534—536.
- Koss L. G. Diagnostic cytology. Philadelphia a. Montreal, 1961.
- Koss L. G., Durfee G. R. Cytologic diagnosis of endometrial carcinoma; result of ten years of experience. — Acta cytol., 1962, v. 6, N 6, p. 519—531.
- Kottmeier H. Ueber Blutungen in der Menopause, speziell der klinischen Bedeutung eines endometriums mit Zeichen hormonaler Beeinflussung. — Acta Obstet. Gynec. Scand., 1947, v. 27, Suppl. 6.
- Kraußold E. Häufigkeit und Ätiologie der Blutungen in der Menopause. — Zbl. Gynäk., 1962, Bd. 84, H 32, S. 1242—1254.
- Lajos L., Illei G., Kecskés I., Gorgs J., Mutschler F., Kóbor J. Hyperestrogenism after the menopause. — J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwllth., 1963, v. 70, N 6, p. 1016—1027.
- Larson J. A. Estrogens and endometrial carcinoma. — Obstet. Gynec., 1954, v. 3, p. 551—572.
- Majewski A., Fritsche P. Über die Begriffsbestimmung und Ursachen von Menopauseblutungen auf Grund histologischer Untersuchungsergebnisse. — Zbl. Gynäk., 1958, Bd. 80, H. 51, S. 1981—1992.
- Meyer W. C., Malkasian G. D., Dockerty M. B., Decker D. G. Postmenopausal bleeding from atrophic endometrium. — Obstet. Gynec., 1971, v. 38, N 5, p. 731—738.
- Misra R., Basu Mallik M. K. A study of the endometrium in ovarian tumours. — J. Olstet. Gynaec. India, 1971, v. 21, N 4, p. 467—473.
- Müller J. H., Keller M. Atypische Proliferationserscheinungen des Endometriums und ihre Beziehung zum manifesten und latenten (Stad. 0) Korpuserkarzinom. — Gynaecologia, 1957, Bd. 144, N 1, S. 31—39.
- Nevinny-Stickel J., Bruntsch K. N. Über jatrogene Blutungen in der späteren Menopause durch Oestrogen-Gaben. — Arztl. Wschr., 1956, Bd. 11, S. 771—776.
- Novak E. R. Postmenopausal bleeding. — Clin. Obstet. Gynec., 1964, v. 7, N 2, p. 464—475.
- Novotná J., Kubatova A., Laurova L., Škoda V., Valanta O. Kliniky obraz pacientek s diagnozom metrorrhagia in menopausa. — Cs. Gynec., 1969, t. 34, N 10, S. 591—593.
- Oppo G. T. Studio clinico-statistico sulle metrorrhagie della postmenopausa. — Minerva ginek., 1971, t. 23, N 23, p. 963—964.
- Paloucek F. P. a. oth. Benign postmenopausal vaginal bleeding. — JAMA, 1967, v. 199, N 10, p. 701—703.
- Papanicolaou G. N., Traut H. F. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York, 1943.

- Patel S. P. Postmenopausal bleeding. — *Med. J. Austr.*, 1967, v. 54, N 1, p. 1080—1082.
- Perini O., Gasparini M. Studio citologico del polipo cervicale. — *Riv. Ostet. Ginec. prat.*, 1967, t. 87, N 7, p. 921—925.
- Pontúch A. Histomorfologia endometria v menopause pri metroragii. — *Bratisl. lek. Listy*, 1961, t. 41/2, N 2, S. 104—109.
- Rauramo L., Grönroos M., Kivikoski A. The significance of oestrogen activity in postmenopausal genital carcinoma. — *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.*, 1964, v. 53, p. 110—114.
- Rendina A. C., Bonifante E., Costantini O. Le emorragie genitali della post-menopausa (studio clinico su 923 casi). — *Riv. Ostet. Gynec. prat.*, 1964, t. 42, N 8, p. 692.
- Sardi J. L., Arrighi L. A. Las metrorragias de la postmenopausa. A proposito de 596 observaciones. — *Pren. méd. argent.*, 1956, t. 43, N 20, p. 1584—1595.
- Schiffmann J. Weitere Beiträge zur Kenntnis der postklimakterischer Blutungen. — *Arch. Gynäk.*, 1929, Bd. 138, S. 339—361.
- Serment H., Piana L. Tumeurs endocrines sexuelles de l'ovaire. Paris, 1964.
- Spanio P., Cossuta A. Le metrorragie in menopausa (Studio clinico-statistica). — *Attual. Ostet. Ginec.*, 1964, t. 10, N 4, p. 526—550.
- Speert H. The endometrium in old age. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1949, v. 89, N 5, p. 551—559.
- Stoekel/Lax. Stoekels Lehrbuch der Gynakologie. Leipzig, 1960.
- Teilum G. Classification of testicular and ovarian androblastomas and Sertoli cell tumors. A survey of comparative studies with consideration of histogenesis, endocrinology and embryological theories. — *Cancer*, 1958, v. 11, N 4, p. 769—783.
- Thankar U., Fernandes W. Post-menopausal endometrium. — *J. Obstet. Gynaec. India*, 1964, v. 14, N 4, p. 811—823.
- Wittlinger H., Dallenbach-Hellweg G. Blutungen in der Postmenopause und im Senium. — *Arch. Gynäk.*, 1971, Bd. 211, H. 3, S. 459—474.
- Voita M. et al. Vychledávání, dispensarizace a terapeutické zásady prekancerózních změn endometria. — *Čs. Gynek.*, 1962, t. 3, s. 189—196.
- Woodruff J. D., Williams T. J., Goldberg B. Hormone activity of the common ovarian neoplasm. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, v. 87, N 3, p. 679—698.
- Wren B. G., Frampton J. Oestrogenic activity associated with non-feminizing ovarian tumours after the menopause. — *Brit. med. J.*, 1963, v. 5361, p. 842—844.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава I. Современное состояние вопроса о маточных кровотечениях в менопаузе	6
Определение понятий «менопауза» и «кровотечение в менопаузе»	6
Частота и причины кровотечений в менопаузе	8
Кровотечения в менопаузе и злокачественные новообразования женских половых органов	10
Дальнейшие наблюдения за женщинами, имевшими кровотечения неопухолевой этиологии	15
Глава II. Обследование больных с кровотечением в менопаузе	19
Анамнез	19
Общее состояние больных	24
Гинекологический статус больных	28
Специальные методы обследования больных	29
Глава III. Причины кровотечений в менопаузе	77
Продолжающаяся функция яичников	77
Текоматоз яичников	84
Гормональноактивные опухоли яичников	89
Злокачественные опухоли матки и ее придатков	109
Глава IV. Материалы и патогенезу кровотечений в менопаузе	128
Сердечно-сосудистая патология	128
Резистентность капилляров кожи и слизистой шейки матки	130
Содержание аскорбиновой кислоты в крови и в моче	137
Содержание электролитов (натрия, калия и кальция) в крови и в моче	140
Состояние стромы эндометрия	144
Глава V. Результаты отдаленных наблюдений за женщинами, имевшими кровотечение в менопаузе	152
Глава VI. Организационно-методические рекомендации по обследованию и лечению женщин с маточными кровотечениями в менопаузе	163
Указатель литературы	174