

На правах рукописи

В. Э. МЕЙПАЛУ

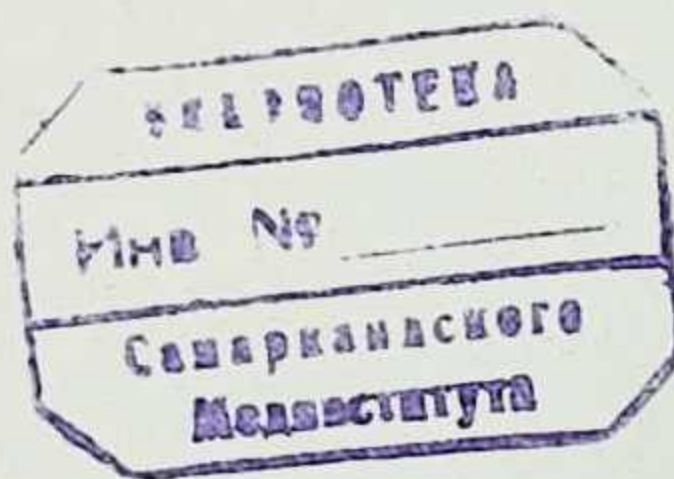
ВОПРОСЫ КЛИНИКИ И ПАТОГЕНЕЗА МИОМ МАТКИ

(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

750 — акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук



Ленинград 1968

ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ АМН СССР

На правах рукописи

В. Э. МЕЙПАЛУ

ВОПРОСЫ КЛИНИКИ И ПАТОГЕНЕЗА МИОМ МАТКИ

(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

750 — акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ленинград 1968

Диссертационная работа выполнена в Тартуском государственном университете при кафедре акушерства и гинекологии и Центральной медицинской научно-исследовательской лаборатории.

Научные консультанты:

Член-корреспондент АМН СССР, заслуженный деятель науки СССР, доктор медицинских наук, профессор М. А. ПЕТРОВ-МАСЛАКОВ

Доктор медицинских наук, профессор В. Б. ФАЙНБЕРГ.

Официальные оппоненты:

1. Действительный член АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор А. И. СЕРЕБРОВ.
2. Доктор медицинских наук, профессор С. Г. ХАСКИН
3. Заслуженный деятель науки ЭССР, доктор медицинских наук, профессор А. Я. ЛИНКБЕРГ.

Ведущее высшее учебное заведение Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.

Автореферат разослан «12» декабря 1968 г.

Защита диссертации состоится « » марта 1969 г.

на заседании Совета Института акушерства и гинекологии АМН СССР (Ленинград, Васильевский остров, линия Менделеева 3, аудитория № 1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИАГ АМН СССР.

Ученый секретарь Совета

к. м. н. В. И. Алипов

Диссертация содержит 480 страниц машинописи и имеет следующие разделы: введение (3 стр.), обзор литературы (66 стр.), задачи работы (6 стр.), методика и объем работы (40 стр.), собственные исследования (226 стр.), обсуждение результатов и их анализ (58 стр.), выводы (4 стр.), литература (68 стр.). Работа содержит, кроме текста, 51 таблицу, 26 рисунков и 114 микрофотограмм. В списке литературы приводится 823 источника, из них 336 отечественных и 487 иностранных.

ВВЕДЕНИЕ

Из всех опухолевых образований женских половых органов по частоте и наличию сопутствующих осложнений на первом месте стоят миомы матки. Боли, бесплодие и особенно маточные кровотечения, вызванные миомами, являются частыми причинами нетрудоспособности женщины. Кроме того, отмечается также злокачественное перерождение миоматозных узлов. В связи с этим миомы матки являются объектом изучения многих авторов.

Несмотря на огромную литературу, проблему патогенеза миом матки нельзя считать окончательно решенной, так как имеется еще много неизученных вопросов и разнородных мнений. Исследования в этом направлении необходимы, поскольку без знания этиологии и патогенеза невозможно применение эффективной профилактики миом матки и проведение их причинного лечения.

В настоящее время подавляющее большинство исследователей разделяют точку зрения о гормональном генезе миом матки и в нарушении функции яичников (избытке эстрогенов) видят причину возникновения и роста миомы матки (Я. С. Кленицкий, 1939; А. Л. Каплан, 1954; С. Х. Назарли, 1957; А. И. Петченко, 1958; Ю. Н. Корепанов, 1963; А. Ф. Жаркин, 1963; R. Pineda, 1954; S. Timonen с сотрудниками, 1959, 1960; W. Döntenwill, 1961; J. H. Suchet, 1963; I. Boussaïga и B. Géraud, 1963; H. D. Taubert с сотрудниками, 1965; С. Béclère, 1965, 1966; M. Falagario и D. Rigon, 1966). В последнее время в литературе высказывалось мнение, что у больных миомой матки наблюдается не столько избыток эстрогенов, сколько нарушение их обмена (А. А. Лебедев, 1960; А. С. Лесакова, 1965; M. Gerli, 1959; J. Poltynowicz-Mankova и A. Smoczkieviczowa, 1960; A. Granjon и M. Jullien, 1965), одновременно имеются и данные о том, что у больных миомой матки нарушения метаболизма эстрогенов отсутствуют (М. Г. Арсеньева с сотрудниками, 1967; М. А. Капельгородская, 1967).

При этом следует указать, что некоторым вопросам, касающимся клиники миом матки и могущим уточнить патогенез

миом, в литературе уделяется мало внимания. Одним из таких вопросов является функция печени у больных миомой матки (В. Э. Мейпалу, 1965; Л. И. Быковская, 1967; J. Davies, 1949; E. Delannoy и P. Gautier, 1959; A. D. Iorio и F. Carogale, 1964). В обмене стероидных гормонов центральное место занимает печень, в которой происходит биологическая активация и инактивация эстрогенов (Е. И. Кватер, 1956; А. М. Утевский, 1959; С. М. Szego и S. Roberts, 1956; F. Bischoff и R. D. Stauffer, 1957; E. V. Jensen и H. I. Jacobson, 1965; В. Т. Donovan и M. C. O'Keefe, 1966). Учитывая, с одной стороны, роль печени в обмене эстрогенов и, с другой — взаимосвязь функции печени и яичников (гепатоовариальный синдром), по закону обратной связи гиперэстрогения должна отражаться и на функции печени (Е. Я. Ставская с сотрудниками, 1960; M. Perrault с сотрудниками, 1959; I. Nyiri, 1959; J.-J. Dubarry с сотрудниками, 1959; M. Andria, 1960; A. Cirone, 1961; B. Goldenberg с сотрудниками, 1962; A. F. Steff, 1963). Скудность литературных данных о функции печени при миоме матки не позволяет делать обобщений по этому вопросу.

Кроме того, по ряду вопросов, могущих способствовать выяснению патогенеза миом матки, составить мнение затрудняет отсутствие контрольных групп и представление результатов исследований без современного статистического анализа.

Одним из наиболее веских доказательств гормонального генеза миомы матки следует считать то обстоятельство, что при помощи эстрогенов у подопытных животных удавалось вызывать миомы матки (Я. С. Клеицкий, 1950; М. В. Харабадзе, 1956; С. Х. Назарли, 1957; М. Д. Подильчак, 1961; М. С. Годорцева, 1962; З. Ш. Гилязутдинова, 1963; Т. Б. Журавлева, 1964; Е. А. Ирд, 1966; A. Lacassagne, 1935; W. O. Nelson, 1937, 1939; A. Lipschütz с сотрудниками, 1938, 1939; O. Kref с сотрудниками, 1939; R. Morigard и J. Cauchoux, 1938; A. Jedlicky и сотрудники, 1939; C. Bimes, 1945; F. L. Hisaw, 1950; F. Cassano, 1955; B. Broca и C. Stora, 1955). Однако, в последнее время в литературе встречаются мнения, согласно которым экспериментальные миомы не идентичны миомам матки человека (A. Granjon и M. Jullien, 1965; F. Volck, 1965).

При этом необходимо отметить, что для характеристики экспериментальных миом применялись только морфологические методы исследования. В литературе явно недостаточно данных о предопухоловых состояниях при экспериментальных миомах матки. Данных же относительно того, какие сдвиги происходят в обмене веществ миометрия при длительном введении эстрогенов в ходе образования экспериментальных миом, в литературе вовсе нет. Отсутствуют также исследования, характеризующие обмен веществ экспериментальных миом.

Как видно из многочисленных литературных данных, при

кратковременном введении эстрогены вызывают в миометрии подопытных животных усиление биосинтеза нуклеиновых кислот (К. Ф. Jervell с сотрудниками, 1958; L. Ledoux и P. Charles, 1961; G. C. Mueller, 1961; T. H. Hamilton, 1963; J. D. Wilson, 1963; G. Riva и L. Uboldi, 1964; D. I. Greenman и F. T. Kenney, 1964; J. Gorski и M. C. Axman, 1964; A. M. Mansour и M. C. Niu, 1965; S. J. Segal с сотрудниками, 1965; W. D. Noteboom и J. Gorski, 1965; L. J. Lerner с сотрудниками, 1966; K. L. Barker и J. C. Warren, 1966), белков (Е. Т. Михайленко, 1963, 1965; Н. С. Бакшеев и Е. Т. Михайленко, 1964; Н. С. Бакшеев, 1965; R. Blasius и J. Schuck, 1955; O. Ledermair, 1959), в том числе и белков-ферментов (Е. Т. Михайленко, 1963; M. Delsol и A. Chaux, 1954; J. H. Leatham, 1959; A. T. Bever, 1959; G. Bialy и G. Pincus, 1966; H. Rosenkrantz, 1965). Интересно отметить, что белки мышечной ткани матки обладают по сравнению с тканями других органов уникальной лабильностью, которая проявляется, например, в изменении свойств мышечных белков во время беременности (И. П. Зиновьева, 1959; Н. И. Мирвич, 1961; В. В. Андрашко, 1964, 1965; Н. С. Бакшеев и Е. Т. Михайленко, 1963; N. W. Wakid и D. M. Needham, 1960; S. Marrione и S. Seifert, 1962; H. G. Müller, 1964).

Можно предполагать, что длительное преобладание эстрогенной стимуляции вызывает расстройства обмена веществ в миометрии, которые могут стать основой для возникновения миомы матки. В литературе этот вопрос не освещен.

При характеристике миом матки авторы ограничивались, главным образом, описанием их гистологического строения, реже проводилось сравнение с макроскопически нормальным миометрием. Использование биохимических и гистохимических методов исследования при изучении ткани миомы настолько незначительно, что на этом основании невозможно сделать каких-либо обобщений. Одной из актуальнейших проблем современной биологии и медицины является вопрос синтеза белка, поскольку белок — основной субстрат всех живых организмов и катализатор в многочисленных и разносторонних процессах обмена. В связи с огромными успехами молекулярной биологии изучение биополимеров — нуклеиновых кислот и белка — стало объектом, интересующим многих исследователей в разных отраслях медицины. Особый интерес представляют немногочисленные сведения относительно изучения нуклеиновых кислот (A. Zsindely и M. Endes, 1963), белков (Е. В. Смирнова, 1963; И. Я. Геревич с сотрудниками, 1965; F. Jaisle, 1962) и активности некоторых ферментов (M. Mogii и I. Takabatake, 1932; G. Grossi, 1939; R. Severi, 1946; G. Giunta, 1955; J. Kriz, 1956; G. B. Battaglia и M. Camurri, 1959; K. Fuhrmann, 1961; J. Z. Crespo и A. G. Fogaker, 1962; T. O. Kleine, 1965) при опухолевых процессах мышечной ткани матки. Не вызывает сомне-

ния, что поиски в этом направлении могут стать важным шагом на пути к выяснению этиологии и патогенеза новообразований. Исследования в этом направлении необходимы, во-первых, для понимания патогенеза опухолевого роста и, во-вторых, для того, чтобы провести сравнение между химизмом миом матки человека и экспериментальных миом и содействовать этим решению вопроса о генезе миом матки.

Для понимания генеза опухолей много ценных сведений дало изучение опухолевых клеток в условиях тканевой культуры. Клетки миомы в условиях тканевых культур изучались мало. Имеются лишь ограниченные данные относительно условий развития клеток миомы и миометрия и некоторых различий в росте клеток (Н. М. Чистова, 1957; N. F. Miller с сотрудниками, 1955). Цитохимических исследований, позволяющих различать клеточные структуры, при этом не проводилось. Не имеется в литературе также данных о действии эстрогенов на клетки миомы и миометрия в условиях тканевой культуры.

В связи с актуальностью представленной проблемы, недостаточностью или даже отсутствием соответствующих литературных данных и расхождением во мнениях по поводу указанной проблемы, нами в настоящей работе выдвинуты следующие задачи.

1. Проанализировать клинику миом матки с целью выяснения наличия расстройств функции яичников и их роли в образовании симптоматологии миомы; в связи с этим решить также вопрос о функции печени у больных миомой матки.

2. Выяснить, какие морфологические и биохимические изменения возникают в матках подопытных животных при длительном введении эстрогенов, в первую очередь — в составе нуклеиновых кислот, белковом и аминокислотном составе, в активности некоторых гидролитических ферментов, содержании гликогена и липидов. Кроме того, мы сочли нужным обратить внимание на морфологические и биохимические особенности экспериментальных опухолей, а также на исследование предопухолевых состояний.

3. Провести сравнение морфологических и биохимических различий ткани миомы и миометрия у женщины, особенно в отношении содержания нуклеиновых кислот, белкового и аминокислотного составов, активности некоторых гидролитических ферментов, содержания гликогена и липидов.

4. Изучить рост и дифференцирование клеток миомы и окружающей ее мышечной ткани матки женщины в условиях тканевой культуры, а также действие на них эстрогенов.

При обработке полученных данных и во время принятия решений применялись методы математической статистики (сравнение средних арифметических при помощи *t*-критерия Стьюдента либо путем сопоставления доверительных границ, установ-

ление связи между признаками путем вычисления коэффициентов корреляции — г либо критерия χ^2 , сравнение динамических кривых при помощи критериев знаков, сравнение рядов распределения критерием χ^2). В диссертации арифметические средние представлены вместе с их стандартными отклонениями, квадратическими ошибками и 5%-ными доверительными границами. В таблицах, помещенных в автореферате, из них приведены лишь арифметические средние (\bar{x}) и их 5%-ные доверительные границы ($\pm u$). Часть вычислений проводилась вручную, часть — при помощи электронно-вычислительной машины «Урал-4».

Методику и объем работы, в целях исключения повторений, мы представляем отдельно в каждой главе.

1. КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О МИОМЕ МАТКИ

1. Частота, распределение по возрастам и клинико-анатомические формы миомы матки

Для установления частоты миомы матки мы анализировали данные профилактических гинекологических осмотров в городе Тарту за 1956—1966 гг. (включительно). За указанный период гинекологическому осмотру подвергнуты 81 004 женщины в возрасте 30 лет и старше, из которых у 2968 (3,2%) диагностирована миома матки.

На основании историй болезней Тартуского клинического родильного дома мы провели клинико-статистический анализ историй болезни больных миомой матки, находившихся на стационарном лечении с 1949 по 1966 гг. (включительно). За упомянутый период времени миома матки была диагностирована у 2419 женщин из 26 348 гинекологических больных (9,2%). Так как 180 больных лечились в клинике повторно, то более детальным анализом охвачено 2239 больных миомой матки. Зачастую миома матки являлась показанием к оперативному лечению. За период исследования оперировано 4714 гинекологических больных, из них 954 (20,2%) по поводу миомы. Из 3603 лапаротомий 884 (24,4%) предприняты по поводу миомы матки. Из 2542 опухолей половых органов, оперированных за период исследования, миом было 954 (37,4%).

При сравнении возрастного состава 2239 больных миомой и 1376 больных геморрагической метроррагией выяснилось, что возраст первых составлял 41—50 лет в 56,4% случаев, а такой же возраст вторых — в 60,5% случаев.

Данные относительно клинико-анатомических форм миомы получены нами в результате анализа операционного материала (884 лапаротомии) за 1949—1966 гг. (включительно). При этом

выяснилось, что одиночные миоматозные узлы встречаются редко. Так, одиночные узлы миомы были найдены в 158 случаях (17,9%), а множественные — в 726 случаях (82,1%). Преобладают узлы миомы, расположенные в области тела матки (812 случаев — 92%); в области шейки матки миоматозные узлы встречаются сравнительно редко (17 случаев — 1,9%). Узлы миомы, расположенные одновременно в области тела и шейки матки, обнаружены у 54 женщины (6,1%).

Для проверки теории формального генеза миом, предложенной С. Нюгманн (1960, 1961), мы рассекли 294 миоматозные матки по средней линии в сагитальной плоскости. В 225 случаях (76,5%) таким путем удалось пройти также через миоматозные узлы. При этом в 34,6% случаев узлы миомы располагались только по средней линии матки, в 40,1% случаев они были найдены одновременно по средней линии матки и в углах матки. В 11,9% случаев узлы миомы обнаружены только в углах матки. И лишь в 11,6% случаев узлы миомы брали начало из других отделов матки.

В то же время выяснилось, что из 294 миоматозных маток в 92 случаях (31,3%) узлы были только на передней поверхности, в 71 случае (24,1%) — только на задней поверхности и в 131 случае (44,6%) — как на передней, так и на задней поверхности матки.

2. Основная симптоматология миом матки

Ведущим симптомом миом матки является маточное кровотечение. Из 2239 обследованных больных миомой на маточные кровотечения жаловались 1434 (64%). По своему характеру 29,5% кровотечений были типа меноррагии, 34,5% — типа метроррагии, в том числе 2,3% метроррагии наблюдались в менопаузе. У больных миомой в более молодом возрасте сравнительно чаще сохраняется нормальная менструальная функция, которая прогрессивно изменяется в связи с увеличением возраста больных. Этот сдвиг статистически значимый как в отношении меноррагии (критерий χ^2 — $p < 0,1\%$), так и в отношении метроррагии (критерий χ^2 — $p < 0,1\%$). При сравнении частоты меноррагий и метроррагий выясняется, что меноррагии встречаются у больных миомой в более молодом возрасте, а метроррагии — у больных старшего возраста (критерий χ^2 — $p < 0,1\%$).

Маточные кровотечения зависят также от топографического расположения узлов миомы в матке. При этом расстройства менструальной функции учащаются соответственно росту миоматозных узлов в сторону полости матки (критерий χ^2 — $p < 0,1\%$).

Поскольку нарушения менструальной функции зависят как от возраста больных, так и от локализации узлов миомы в матке, то нами проанализирована связь между различными типами локализации миоматозных узлов и возрастом больных миомой. Выяснилось, что с повышением возраста больных миомой имеется тенденция к центростремительному росту миоматозных узлов (критерий $\chi^2 - p \approx 4\%$).

Маточные кровотечения не зависят от величины миомы (критерий $\chi^2 - p \approx 15\%$).

По частоте на втором месте в симптоматологии миомы матки стоят боли. На боли в области миомы жаловались 810 больных (36,2%) из общего количества обследованных. Боли наблюдались чаще при интерстициальных и субсерозных, реже при субмукозных миомах (критерий $\chi^2 - p < 0,1\%$). При больших миомах боли отмечены чаще, чем при миомах небольших размеров (критерий $\chi^2 - p < 0,1\%$).

На нарушение функции мочевого пузыря жаловались 221 больная (9,9%). В результате анализа выяснилось, что при более крупных миомах нарушения функции мочевого пузыря встречаются чаще, чем при небольших опухолях (критерий $\chi^2 - p < 0,1\%$).

Генеративная функция у больных миомой матки значительно понижена. При сравнении менархе у 2123 больных миомой и 1100 клинически здоровых женщин отмечено, что у больных миомой первые менструации наступали не раньше, чем у здоровых женщин (критерий знаков $-p > 20\%$). У больных, у которых миома была обнаружена до 35-летнего возраста, также не отмечено более раннего, чем обычно, наступления первых менструаций (критерий знаков $-p > 20\%$). Первые менструации начинались у больных миомой, как и у клинически здоровых женщин, в среднем в 14,6 лет.

Для выяснения генеративной функции мы сравнивали число беременностей и родов у 2158 больных миомой, 540 больных геморрагической метрорпатией, 349 больных, страдающих раком шейки матки, и у 849 практически здоровых 45-летних и старше женщин. Обнаружилось, что по сравнению с другими сравниваемыми группами, среди больных миомой матки было статистически значительно больше женщин, у которых не было беременности. Так, при миоме такие женщины составляли 23,4%, при геморрагической метрорпатии — 13,3%, в группе клинически здоровых женщин — 8,5% и при раке шейки матки — 6,3%. Аналогичные данные получены нами при рассмотрении числа родов. Не рожавших женщин среди больных миомой было 32,3%, при геморрагической метрорпатии — 18,5%, среди клинически здоровых женщин — 14,1% и среди больных раком шейки матки — 7,7%.

Менопауза у больных миомой матки наступала на 1,8 лет

позднее, чем обычно (критерий $\chi^2 - p < 5\%$). Средний возраст наступления менопаузы у больных миомой (232 случая) составлял 50,5 лет, а у клинически здоровых женщин (673 случая) — 48,7 лет.

3. Функция печени у больных миомой матки

Нами изучены показатели функции печени у 76 больных миомой матки, у 12 клинически здоровых женщин и у 26 больных циррозом печени. С этой целью во всех обследуемых группах рефрактометрически определяли общий белок сыворотки крови и электрофоретически — отдельные белковые фракции, проводили веронал-тимоловую пробу, реакцию Таката, определяли активность глутамикоаспарагиновой трансаминазы по методу W. W. Umbreit (1957) и содержание билирубина. Кроме перечисленных исследований, у 34 больных миомой матки установили протромбиновый индекс (проба Квика) и произвели прямую и непрямую диазореакцию. Особый контингент составляли 59 больных миомой матки и 12 клинически здоровых женщин, у которых было проведено повторное определение выделения 17-кетостероидов с суточной мочой по методу Я. М. Милославского (1952). Выделение 17-кетостероидов в качестве показателя функции печени рекомендуют Л. А. Жерсбиов (1963), L. Zicha с сотрудниками (1957), M. Faggiano и M. Minozzi (1959) и С. Conti с сотрудниками (1964).

Выяснилось, что у больных миомой матки большинство показателей функции печени статистически отличаются от соответ-

Таблица 1

Сдвиги белковых фракций сыворотки крови у больных миомой матки, циррозом печени и у клинически здоровых женщин (в процентах)

Группы обследуемых	Статистический показатель	Альбумины	Глобулины					Альбумины	Глобулины
			Всего	α_1	α_2	β	γ		
Здоровые женщины	\bar{x}	54,19	45,81	1,64	9,42	13,13	18,67	1,21	
	$\pm u$	2,68	2,68	1,18	1,27	0,93	1,82	0,15	
Больные миомой	\bar{x}	47,35	52,65	5,90	11,04	13,86	21,89	0,92	
	$\pm u$	1,30	1,30	0,40	0,54	0,60	0,57	0,05	
Больные циррозом печени	\bar{x}	40,48	59,52	5,87	10,37	15,69	27,67	0,69	
	$\pm u$	2,27	2,27	0,95	1,12	0,65	2,97	0,07	

ствующих величин у клинически здоровых женщин. Причем сдвиги отдельных показателей функции печени того же направления, что и у больных циррозом печени. Содержание общего белка сыворотки крови в сравниваемых группах статистически не различается. Зато в отношении отдельных белковых фракций имеются различия (табл. 1). Так, количество глобулинов сыворотки крови больных миомой матки статистически существенно выше, а содержание альбуминов — ниже, чем в группе здоровых женщин. В связи с этим у больных миомой ниже также альбумино-глобулиновый коэффициент. У них глобулины сыворотки крови повышаются за счет α_1 и α_2 , но в основном за счет γ -фракций. У больных циррозом печени сдвиги отдельных белковых фракций еще заметнее, чем у больных миомой матки.

Веронал-тимоловая проба статистически не показала различий у больных миомой матки и клинически здоровых женщин. Зато у больных циррозом печени названная проба дала более высокие показатели, чем у здоровых женщин и у больных миомой матки (табл. 2).

Таблица 2

Веронал-тимоловая проба, активность глутаминсаспарагиновой трансаминазы и содержание билирубина в крови у больных миомой матки, циррозом печени и у клинически здоровых женщин

Группы обследуемых	Статистический показатель	Веронал-тимоловая проба (единицы)	Активность трансаминазы (единицы)	Билирубин (мг %)
Здоровые женщины	\bar{x}	12,20	12,80	0,97
	$\pm m$	7,50	1,20	0,24
Больные миомой	\bar{x}	16,37	16,43	1,21
	$\pm m$	1,58	1,40	0,07
Больные циррозом печени	\bar{x}	33,44	43,55	3,00
	$\pm m$	11,54	18,78	0,91

Реакция Таката оказалась у всех здоровых женщин отрицательной; из 76 больных миомой у 22 она была положительной. Реакция Таката произведена 13 больным циррозом печени, из которых у 10 больных была получена положительная реакция. Статистическую разницу реакции Таката в сравниваемых группах мы контролировали при помощи критерия χ^2 . В ходе сравнения обследуемых групп попарно выяснилось, что различия между ними статистически значимы (критерий $\chi^2 - p < 5\%$).

Активность глутаминоаспарагиновой трансаминазы в сыво-

ротке крови у больных миомой матки статистически значительно выше, чем в группе здоровых женщин, а у больных циррозом печени — еще выше.

У больных миомой матки протромбиновое время находится на нижнем уровне нормы (в среднем $78,7 \pm 4,91\%$).

Содержание билирубина в сыворотке крови у больных миомой и у больных циррозом печени выше, чем в группе клинически здоровых женщин (табл. 2).

Прямая диазореакция была у всех 34 обследованных больных миомой матки отрицательной. Непрямая же диазореакция оказалась у 13 из 34 больных миомой слабо положительной (+) и у 5 умеренно положительной (++).

При сравнении выделения 17-кетостероидов у больных миомой матки и клинически здоровых женщин в разные дни менструального цикла выяснилось, что общий уровень 17-кетостероидов статистически существенно ниже, чем у здоровых женщин (критерий знаков — $p < 0,1\%$) (рис. 1). Особенно низкие величины выделения 17-кетостероидов мы наблюдали у больных миомой матки с однофазным менструальным циклом (критерий знаков — $p \approx 6\%$; статистически существенный положительный коэффициент корреляции — $r = 0,185$). Кроме того, мы разделили больных миомой матки на группы также в зависимости от величины матки, пораженной миомой. При такой дифференцировке больных обнаружено, что уровень выделения 17-кетостероидов в группе миом, соответствующих величине 8-недельной беременности, статистически существенно ниже, чем в группе миом, соответствующих величине 9—12-недельной беременности (критерий знаков — $p < 0,1\%$), и в группе миом, соответствующих величине 13-недельной беременности, и больших (критерий знаков — $p \approx 6\%$). Понижение выделения 17-кетостероидов в связи с увеличением миом доказывает также статистически существенный отрицательный коэффициент корреляции — $r = -0,233$.

4. Морфологические изменения в яичниках и исследование их функции у больных миомой матки

Данные о частоте макроскопических изменений яичников у больных миомой матки получены при анализе операционного материала Тартуского клинического родильного дома с 1949 до 1966 гг. (включительно). Из 884 лапаротомий по поводу миомы матки в 796 случаях мы нашли подробное описание состояния яичников. Из них кистозные изменения яичников отмечены у 412 женщин (51,7%).

При сравнении наличия кистозных изменений яичников у больных миомой в различных возрастных группах обнаружилось, что в возрасте от 41 до 55 лет таких изменений статисти-

А35
МГ/24ч

— миома матки

--- здоровые женщины

φ

доверительные границы

— двухфазный цикл

--- однофазный цикл

Б30
МГ/24ч

— миома матки

--- здоровые женщины

φ

доверительные границы

— двухфазный цикл

--- однофазный цикл

35
МГ/24ч

30

25

20

15

10

0

-4

5-8

9-12

13-16

17-20

21-24

25-28

-4

5-8

9-12

13-16

17-20

21-24

25-28

дни менструального цикла

Рис. 1. Выделение 17-кетостероидов в суточной моче в различные дни менструального цикла. А. У больных миомой матки и у здоровых женщин. Б. У больных миомой матки при однофазном и двухфазном менструальных циклах.

чески существенно больше, чем в более молодых и старших возрастных группах (критерий $\chi^2 - p < 0,1\%$).

При этом следует обратить внимание на факт обнаружения признаков воспаления придатков матки при операциях по поводу миомы в 301 случае (37,8%). Наличие воспалений придатков матки не зависело от возраста больных (критерий $\chi^2 - p > 50\%$). Из 384 макроскопически нормальных яичников воспаления придатков матки отмечены в 106 случаях (27,6%), среди остальных 412 макроскопически измененных яичников воспаления придатков матки имели место в 195 случаях (47,4%). При статистическом анализе выяснилось, что у больных миомой матки, у которых отмечены признаки воспаления придатков матки, кистозные изменения яичников наблюдались статистически существенно чаще, чем у тех больных, у которых признаков воспаления не было (критерий $\chi^2 - p < 0,1\%$).

Яичники и опухоли яичников, удаленные при операциях по поводу миомы, мы исследовали гистологически в 135 случаях. Фолликулярные кисты и мелкокистозную дегенерацию мы нашли в 78 случаях (57,8%) из общего количества обследованных, кистомы — в 34 случаях (25,2%), лютеиновые кисты — в 12 (8,9%) и эндометриоз — в 11 случаях (8,1%).

Для определения нарушений функции яичников мы изучили гистологические препараты соскобов слизистой матки у 742 больных миомой матки, находившихся на лечении в Тартуском клиническом родильном доме за период с 1949 по 1966 гг. (включительно). Железистая гиперплазия была найдена у 157 больных (21,2%). При сопоставлении клинических данных с гистологической картиной выяснилось, что в ряде случаев пролиферативная фаза наблюдается и после 16-го дня менструального цикла. Такая картина при 28-дневном менструальном цикле указывает на то, что овуляции и образования желтого тела не произошло, причем слизистая матки находится по-прежнему под преобладающим воздействием эстрогенов. Такие несоответствующие по времени фазы пролиферации мы обнаружили у 156 (21,1%) больных миомой матки. Вообще изменения эндометрия, указывающие на расстройства функции яичников, мы наблюдали у 313 (42,3%) больных миомой матки. Секреторную фазу мы отметили только у 202 (27,2%) больных миомой.

Довольно часто у больных миомой отмечались полипы эндометрия (108 — 14,5% — изученных случаев) и симптомы эндометрита (57 — 7,7%).

Анализируя наличие glandулярной гиперплазии и не соответствующие по времени фазы пролиферации в различных возрастных группах, мы обнаружили, что в связи с повышением возраста больных миомой учащаются также изменения слизистой матки, указывающие на преобладание эстрогенной стимуляции (критерий $\chi^2 - p < 0,1\%$).

Кроме того, в настоящей работе мы приводим данные измерений базальной температуры у 105 больных миомой матки. Базальную температуру больные измеряли в течение 2—4 менструальных циклов. При этом выяснилось, что у 46 женщин (43,8%) имели место однофазные менструальные циклы. Результаты измерения базальной температуры показали также, что в старшем возрасте однофазные менструальные циклы встречаются чаще, чем у больных молодого возраста (критерий $\chi^2 - p < 0,5\%$).

В настоящей работе мы представляем также материал по изучению в динамике влагалищных мазков у 245 больных миомой матки. Для сравнения и оценки полученных результатов были в динамике изучены кольпоцитологические данные в контрольных группах женщин такого же возраста, у которых миома матки не была обнаружена. Первую контрольную группу составили 39 женщины с нормальной менструальной функцией, вторую — 42 больные с нарушением менструальной функции, у которых при предыдущих выскабливаниях полости матки отмечена glandулярная гиперплазия слизистой. Одновременно мы следили за появлением феномена зрачка и определяли рН влагалищного отделяемого. Влагалищные мазки были у 178 больных окрашены монохромным методом при помощи гематоксилин-эозина, у остальных 67, а также в контрольных группах, применяли полихромный метод окраски по Е. М. Entschew (1963) в нашей модификации (В. Э. Мейпалу и Х. Я. Васар, 1966). Параллельно с полихромным методом окраски препаратов был использован метод окраски по Маку для определения йодофильных клеток. Степень чистоты влагалищного содержимого устанавливалась в мазках, окрашенных раствором метиленового синего по Леффлеру. Всего было приготовлено 1378 препаратов влагалищных мазков.

В таблице 3 приведены показатели кольпоцитогамм в разные отрезки менструального цикла у больных миомой матки, геморрагической метрорпатией и у здоровых женщин. При разностороннем попарном сравнении полученных данных при помощи критерия χ^2 выяснилось, что у больных миомой матки имеются такие нарушения функции яичников, особенно во второй фазе менструального цикла, которые проявляются в кольпоцитологической картине в виде преобладания эстрогенной стимуляции с одновременным уменьшением прогестеронного воздействия. В пользу этого говорят более часто встречающиеся клетки влагалищного содержимого с признаками IV реакции, положительным феноменом зрачка и повышением ацидофильного и кариопикнотического индексов.

Наиболее значительные изменения возникали под действием синэстрола в матках подопытных животных — их величина и вес увеличивались параллельно сроку введения синэстрола. По сравнению с другими гормональными препаратами синэстрол оказывал самое выраженное действие на стимуляцию роста матки.

После двухмесячного и позже введения синэстрола у 18 из 38 подопытных животных в матках и экстрагенитально возникли миомы твердой консистенции, с гладкой поверхностью и крепко спаянные с соседними органами (рис. 2). При этом только



Рис. 2. Макроскопические изменения маток морских свинок при длительном введении синэстрола. А — нормальная матка, Б — увеличенная матка (введение синэстрола в течение 60 дней), В — сильно увеличенная матка с опухолевыми узелками в области тела и рога (введение синэстрола в течение 200 дней), Г — матка с большим опухолевым узлом (введение синэстрола в течение 215 дней).

миомы матки обнаружены нами у 6 животных, миомы матки и экстрагенитальные миомы — у 10 и только экстрагенитальные миомы — у 2 подопытных животных. По нашим данным, при более коротком сроке введения синэстрола чаще возникают миомы матки. Экстрагенитальные миомы возникают при более длительном введении синэстрола. При введении тестостерона и прогестерона как вместе с синэстролом, так и без него маточных и экстрагенитальных миом не возникало.

2. Сдвиги белковых фракций сыворотки крови у морских свинок под действием синэстрола

В качестве подопытных животных нами использованы 48 половозрелых самок морских свинок. Из них контрольную группу составляли 17 морских свинок, 31 животному инъецировали синэстрол. Общий белок сыворотки крови определяли рефрактометрически, а отдельные белковые фракции — при помощи электрофореза на бумаге.

Таблица 5

Сдвиги белковых фракций сыворотки крови морских свинок под действием синэстрола (в процентах)

Обследуемые группы	Статистический показатель	Альбумины (А)	Глобулины (Г)					$\frac{А}{Г}$	
			Всего	α	α_1	α_2	β		γ
Контрольная	\bar{x}	44,82	55,18	32,45	17,63	14,82	11,76	10,97	0,83
	$\pm \sigma$	2,82	2,82	1,96	2,57	1,94	1,89	1,92	0,09
Инъекция синэстрола в течение 30—60 дней	\bar{x}	47,75	52,25	26,25	15,75	10,50	12,41	13,59	0,94
	$\pm \sigma$	4,30	4,30	3,85	2,40	2,24	1,94	3,37	0,17
Инъекция синэстрола в течение 61—230 дней	\bar{x}	41,83	58,17	32,01	15,68	16,34	11,69	14,47	0,74
	$\pm \sigma$	3,16	3,16	2,40	1,78	2,26	1,73	2,05	0,10

Выяснилось, что количество общего белка сыворотки крови под действием синэстрола не изменяется. Сдвиги же наблюдаются в отдельных белковых фракциях (табл. 5). При длительном введении гормона содержание альбуминов уменьшается, а содержание глобулинов снижается после 30—60-дневного введения гормона. Однако при более длительном применении его содержание глобулинов повышается, превышая количество глобулинов даже в сыворотке крови животных контрольной группы. В связи с этим и альбумино-глобулиновый индекс вначале имеет тенденцию к повышению, а при более длительном введении гормона понижается. Первоначальное снижение уровня глобулинов обусловлено уменьшением α -глобулинов за счет α_2 -фракции. При дальнейшем введении гормона α_2 -глобулины вновь повышаются, достигая уровня контрольной группы. Параллельно продолжительности введения гормона возрастает и количество γ -глобулинов. Указанный сдвиг наблюдается как в абсолютных, так и в относительных величинах белковых фракций. В отношении β -глобулинов статистически доказанных сдвигов обнаружено не было.

3. Некоторые биохимические особенности в матках морских свинок при введении синэстрола

Для выяснения механизма действия эстрогенов мы исследовали белковый состав миометрия по методике И. И. Иванова и сотрудников (1955, 1959, 1961) у 21 морской свинки, полу-

жавших синэстрола, и у 12 морских свинок контрольной группы. При этом выяснилось, что в результате длительного введения синэстрола сдвиги в содержании общего белка, белкового и безбелкового азота миометрия морских свинок оказались незначительными. В отношении же отдельных белковых фракций имеются статистически значимые сдвиги. В результате введения синэстрола в миометрии повышается содержание как саркоплазматической, так и миофибриллярной белковых фракций и понижается содержание белков стромы (рис. 3). Количество миофибриллярных белков повышается за счет белков актомиозинового комплекса и фракции Т. Повышение белков актомиозинового комплекса значительнее, так как параллельно сроку введения синэстрола увеличивается индекс, выражающий соотношение

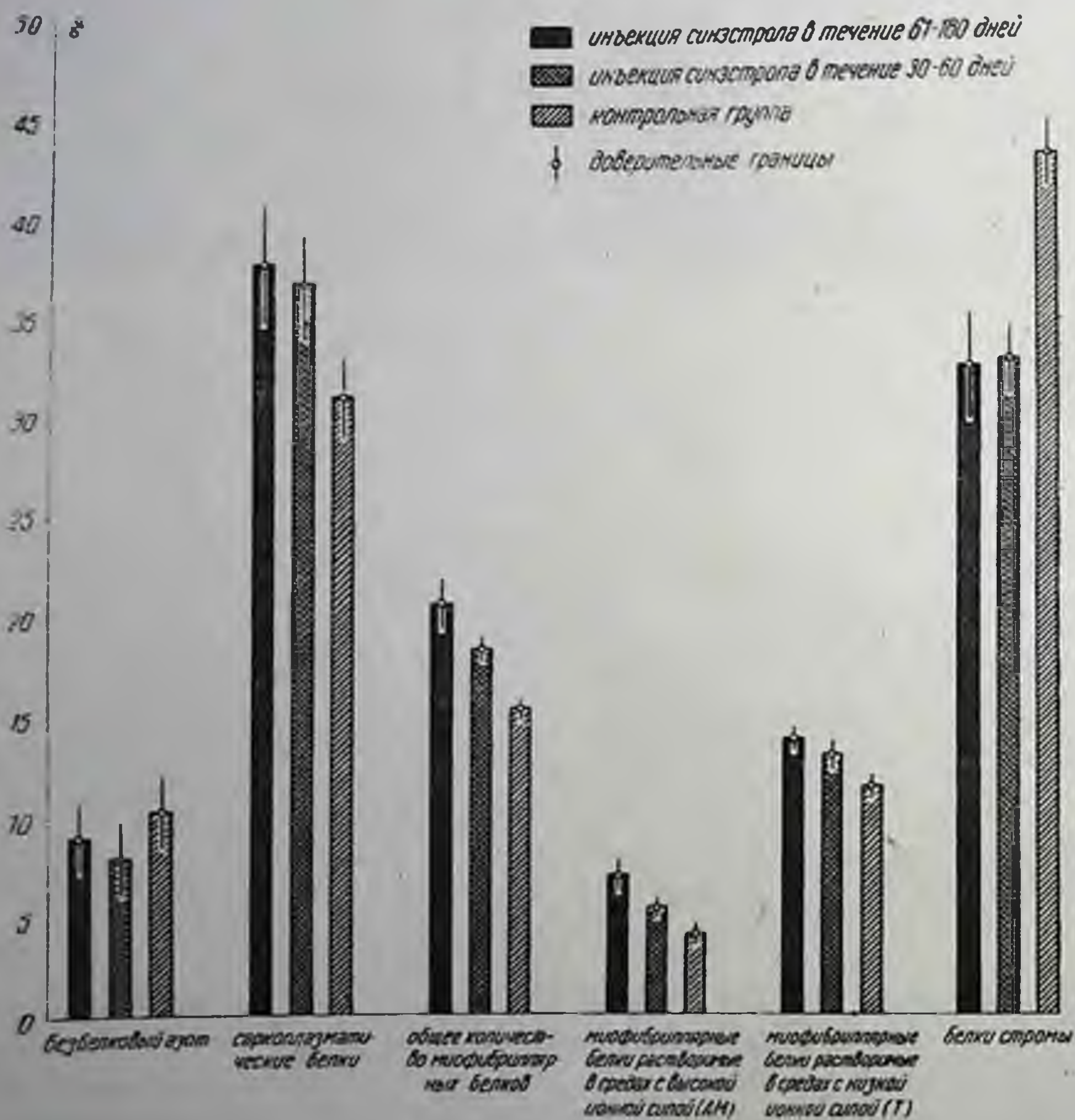


Рис. 3. Сдвиги белковых фракций миометрия морской свинки под действием синэстрола (в % азота фракции к общему азоту ткани).

между белками актомиозинового комплекса и белками фракции Т (AM).

Поскольку свойства белков можно оценивать в известной мере исследованием активности АТФ-азы, то мы изучали сдвиги активности АТФ-азы саркоплазматической и миофибриллярной белковых фракций под действием синэстрола у 15 морских свинок и у 11 животных контрольной группы. Активность АТФ-азы определяли по методу И. Б. Збарского и Н. А. Брискера (1948, 1949). Освобождающийся неорганический фосфор определяли по методу С. Н. Fiske и V. Subbaw (1925), только в качестве восстановителя, вместо эйконогена, мы пользовались тиокарбамидом, рекомендуемым Э. Мартинсоном и Л. Виллако (1961).

При анализе выяснилось, что активность АТФ-азы саркоплазматического белкового экстракта миометрия примерно в 4 раза выше, чем миофибриллярной белковой фракции (табл. 6). Наши исследования показывают, что в связи с повышением саркоплазматических и миофибриллярных белков, в результате длительного введения синэстрола, удельная актив-

Таблица 6

Изменения саркоплазматических и миофибриллярных белков и АТФ-азной активности миометрия морских свинок под действием синэстрола

Обследуемые группы	Статистический показатель	Кол-во белка в мг на 1 г свежей ткани		Активность АТФ-азы (в мкмоль Р/мг белка/1 мин)	
		саркоплазматические белки	миофибриллярные белки	саркоплазматические белки	миофибриллярные белки
Контрольная	х	42,27	21,00	0,00570	0,00150
	± u	2,76	1,17	0,00081	0,00031
Синэстроловая	х	49,04	24,64	0,00477	0,00121
	± u	2,81	1,35	0,00068	0,00024

ность АТФ-азы (т. е. активность фермента на 1 мг белка) этих белковых фракций понижается.

В настоящей работе мы изучали сдвиги аминокислотного состава белков всего миометрия и сдвиги в аминокислотном составе саркоплазматической и миофибриллярной белковых фракций в результате воздействия синэстрола. Аминокислотный состав белков миометрия определяли у 12 подопытных животных, получавших синэстрола, и у 10 животных контрольной группы. Аминокислотный состав саркоплазматической и миофибрилляр-

ной белковых фракций определяли у 11 морских свинок, получавших синэстрол, и у 10 животных контрольной группы (всего 43 морских свинки). Для количественного определения аминокислот применяли одномерный метод хроматографии на бумаге, описанный Т. С. Пасхиной (1964). Всего нами исследовано 64 хроматограммы. Аминокислоты выражены в миллиграммах, микромолях и % белка.

При этом выяснилось, что в результате длительного введения больших доз синэстрола аминокислотный состав мышечной ткани матки морских свинок изменяется. Под действием синэстрола в белках миометрия возрастает количество лизин-гистидина. В саркоплазматической белковой фракции возрастает количество тирозина. В результате воздействия синэстрола в миофибриллярной белковой фракции увеличивается количество аргинина. Следует отметить, что при длительном введении больших доз синэстрола как в миометрии, так и в его белковых фракциях проявляется тенденция к понижению количества обеих кислотных аминокислот (глутаминовой и аспарагиновой).

4. Гистологические и гистохимические изменения в матках морских свинок под воздействием половых гормонов

Подопытными животными служили 95 половозрелых самок морских свинок. Разделение животных в опыте на группы и по срокам воздействия на них гормонов приведено в таблице 4 (стр. 17).

Куски маток фиксировались в холодовом растворе Бэкера (-4°C) и Карнуа и заливались в парафин и целлоидин. Препараты, предназначенные для просмотра, окрашивались гематоксилин-эозином, тионином, по ван Гизону и резорцин-фуксином. Аргирофильные волокна импрегнировали по Карупу. Для окраски гликогена использовали кармин-Беста и реакцию PAS по Мак Манус-Хочкиссу (контроль на гликоген амилазой слюны). Рибонуклеиновую кислоту (РНК) окрашивали по Браше (контроль рибонуклеазой), дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) — по Фельгену и липиды — судан черным. Из ферментов определяли активность щелочной фосфатазы по методу Гомори, активность кислой фосфатазы по Гомори в модификации S. J. Holt (1959) и активность неспецифической эстеразы с помощью α -нафтилацетата. Всего было изготовлено около 1800 гистологических и гистохимических препаратов.

В первые месяцы введения синэстрола в эндометрии обнаруживаются гиперемия, отек стромы, гипертрофия и гиперплазия покровного и железистого эпителиев. На четвертом—пятом месяцах развивается склероз стромы (коллагенизация), происходит заметное расширение просветов желез, ведущее в дальнейшем к

образованию кистообразных желез с атрофическим эпителием. Нередко наблюдаются аденоматозные полипы в полости матки. В некоторых случаях в эндометрии развивается гиаиноз склерозированных участков, а иногда и некроз и лейкоцитарная инфильтрация. В стенках кровеносных сосудов нередко отмечаются склероз и эластоз.

Миометрий состоит у морских свинок из трех слоев: из двух гладкомышечных — наружного продольного и внутреннего кольцевого — и расположенного между ними сосудистого слоя, состоящего из рыхлой соединительной ткани с отдельными гладкомышечными пучками и различных кровеносных сосудов. Изменения, происходящие во всех мышечных слоях под влиянием синэстрола, могут рассматриваться отдельно: 1) в мышечных слоях и 2) в сосудистом слое.

Как и в эндометрии, в мышечных слоях уже на начальных стадиях введения синэстрола расширяются кровеносные сосуды (артериолы, капилляры и особенно вены). Первыми реакциями собственно мышечных элементов являются гиперплазия и гипертрофия, которые выражаются в утолщении мышечных слоев. Обычно утолщение происходит диффузно, но нередко встречается и очаговость, наблюдаемая больше всего во внутреннем слое.

Интересно, что размах изменений в разных мышечных слоях значительно варьирует. Основной реагирующей частью миометрия является внутренний мышечный слой. В наружном слое ответная реакция на воздействие гормона появляется несколько позже и в значительно меньшей степени. Так, статистически достоверное утолщение во внутреннем слое наступает уже на втором месяце и в дальнейшем еще значительно прогрессирует (почти 3-кратное утолщение по сравнению с контролем). В наружном слое утолщение мышечных волокон обнаруживается лишь на третьем месяце (всего в 1,5 раза) и в дальнейшем больше не развивается (табл. 7).

На поперечных срезах матки было подсчитано число гладкомышечных волокон в толще мышечных слоев. Оказалось, что во внутреннем слое уже на втором, а в наружном только на четвертом месяце количество мышечных волокон увеличивается статистически значимо. На основании анализа данных, приведенных в таблице, можно полагать, что первой реакцией в наружном слое является гипертрофия гладкомышечных клеток и затем гиперплазия, во внутреннем же слое — гиперплазия, а гипертрофия наступает в этом слое позже.

Хотя нами обнаружены единичные митозы и амитотические фигуры ядер гладкомышечных клеток, однако кажется, что этого недостаточно для объяснения наблюдаемой гиперплазии. Кроме пролиферации собственно гладкомышечных клеток, в гиперплазии мышечных волокон участвуют, очевидно, и клетки