

## Отдел II. Клиническая и теоретическая медицина.

(Из Казанского гос. ин-та усовершенствования врачей им. В. И. Ленина. Директор—доц. М. И. Аксянцев).

### Гравиданотерапия.

Д-р М. Э. Винников.

Многое, чем пользуется современная медицина, пришло к нам из эмпирии, из жизненного опыта. Достаточно вспомнить историю столь распространенных средств как дигиталис, ртуть, морской лук. Бир в своих работах приводит интересные данные об органотерапии, применявшейся в древней персидской медицине. Так, напр., персам было известно применение печеночных препаратов при заболеваниях печени; препараты легких назначались ими при заболеваниях легких, овариальные препараты—при отсутствии менструаций. И лечение мочей в медицине прошлого занимало видное место при самых разнообразных заболеваниях. В связи с развитием наших знаний о гормонах и блестящими открытиями в этой области, гормональная терапия находит все большее применение в клинике. И не случайно оживился интерес к лечению мочей, ибо исследования последних лет показали, что моча, особенно моча беременных, содержит значительное количество гормонов и др. активных веществ.

Глубокие физиологические потрясения, испытываемые организмом женщины во время беременности, сопровождаются существенными изменениями гормонального равновесия и обмена веществ. По существу изучение беременности есть проблема исключительно внутрисекреторного порядка (Ансельмино, Гофман). Каждый этап в жизни человека, на котором происходит значительное изменение формы и обмена, характеризуется ведущей ролью определенных желез или их групп. Беременность имеет свой специфический эндокринный орган, включение которого в круг прочих внутрисекреторных аппаратов приводит к нарушению гормонального равновесия и установления его на новой основе. Прекращается созревание фолликул в яичниках, разрастается их соединительная ткань, заметно увеличивается передняя доля гипофиза и в ней появляются своеобразные клетки беременности; в щитовидной железе накапливается коллоид и увеличиваются фолликулы, васкулизируются эпителиальные тельца, значительно гипертрофируются надпочечники и обогащаются липоидами их корковый слой. Одновременно в организме беременной женщины возникают глубокие изменения и даже извращения в обмене веществ. Основной обмен повышен, специфически динамическое действие веществ понижено; появляются высокомолекулярные продукты белкового распада в виде пептона, полипептидов. В крови повышается количество мочевой кислоты, индикана, она содержит много жиров и липоидов. Отмечается сдвиг белковых фракций крови в сторону грубо дисперсных фаз и значительные колебания в минеральном обмене (Са, J, К).

Наступающие сдвиги в деятельности эндокринных желез и качественные изменения обмена веществ находят свое отражение и в моче беременных. Ц о н д е к ш

Браат открыли в ней овариальный гормон; Ашгейм и Цондек—пролактин А и В, Веге-Фриц и Гиернаке—гормон роста, Коллип—адреналотропное вещество. Ансельмино, Гофман, Геролд обнаружили в моче паратирео-тропный гормон с отчетливым его действием на эпителиальные тельца и Са крови, Пааль и др. авторы—тиреотропное вещество, повышающее резистентность мышечной к ацетонитрилу, Эйтель и Лезер тиреотропный гормон, активирующий деятельность щитовидной железы; Пааль, Гофман и Ансельминс—гормон жирового обмена, повышающий специфическо-динамическое действие веществ и снижающий основной обмен. Найдены вещества, влияющие на панкреас, стимули-руя рост инсулярного аппарата. В моче открыт также бром-гормон Цондека.

Помимо гормонов передней доли гипофиза в моче беременных, содержатся и другие гормональные тела. Бауэр нашел в моче гормон, стимулирующий и регу-лирующий кровообращение и деятельность самого сердца. Фрей и Краут обнару-жили в моче вещество, химически точно не установленное, названное ими кал-ликреином, понижающее кровяное давление и расширяющее периферические со-суды. Большое значение имеет открытие Каппелера-Адлера, подтвержденное затем Фюртом и Майером, что только в моче беременных и ни в какой другой, находится свободный гистидин, которого особенно много в ранних стадиях беременности. Уже это далеко не полное перечисление известных нам фактов свидетельствует о большой сложности и биологической активности мочи беремен-ных женщин. Отсюда практически была оправдана попытка д-ра Замкова применить этот сложный комплекс гормонов и других веществ—мочу беременных женщин—в целях терапии.

На данном этапе наших знаний физиологии и патологии эндокринной системы, мы часто лишены возможности точно указать первично забо-левшую железу, нарушение деятельности которой вызвало за собой по-следующие значительные изменения в организме. Это нередко лишает нас возможности идти по пути причинной гормональной терапии и не-избежно побуждает применять для лечения больного организма сумму гормонов.

Как всякий новый метод лечения гравиданотерапия встречает неодна-ковую оценку. Одни от этого метода лечения ждут „чудес“, полагая, что в гравиданотерапии найден новый всеобъемлющий, исключаящий все остальные методы, способ лечения. С другой стороны, имеется не-сомненная тенденция к преуменьшению или даже к полному отрицанию значения гравиданотерапии. И наконец, некоторые авторы рассматривают гравиданотерапию как метод, дающий только субъективное улучшение само-чувствия больных, в основе успеха которого лежит массовая психотерапия.

Между тем несомненно, что гравидан, учитывая его состав, должен обла-дать значительным действием на человеческий организм. Необходимо только, чтобы клинические наблюдения и экспериментальная проверка дали беспристрастную оценку действию препарата и определяли место гравиданотерапии в арсенале средств современной медицины.

Для изучения терапевтического влияния мочи беременных была соз-дана бригада в составе работников ГИДУВа с участием отдельных ра-ботников Мед. института. Бригада пользовалась препаратом мочи, изго-товленным в лаборатории ГИДУВа под руководством д-ра Шафут-динова по разработанному им методу<sup>1)</sup>.

Приступая к изучению гравидана мы столкнулись с большими трудно-стями. Мы не имели почти никаких литературных указаний, не считая статьи самого Замкова и некоторых других кратких и совершенно не-достаточных сообщений. Не были известны ни круг заболеваний, где было бы показано применение гравидана; ни показания и противопока-

<sup>1)</sup> См. Сборник трудов акуш.-гинеко. клин. Каз. мед. ин-та, 1934.

зания, опасности, связанные с его применением, ни, наконец, сама дозировка препарата и методика. В начале мы применяли гравидан при тех заболеваниях, где ясно выступало нарушение эндокринного аппарата, или где, на основании литературных данных, можно было бы предположить косвенную заинтересованность эндокринной системы. Затем мы включили в число наблюдений целый ряд заболеваний, в которых эндокринная система и не была явно заинтересована. Всего по всем клиникам гравидан был испробован более чем при 37 заболеваниях, с общим охватом стационарных больных свыше 400 человек, не считая большого количества амбулаторных больных.

Наблюдавшийся нами эффект от применения гравидана был многогранен. Влияние терапии сказывается как в нервно-психической сфере, так нередко и в соматических проявлениях.

Можно различать в действии гравидана 1) стимулирующее или общетоническое влияние, 2) возбуждающее влияние на психику, 3) болеутоляющее действие, 4) снотворное, 5) возбуждающее половое влечение и усиливающую половую потенцию, 6) специфическое влияние на женский половой аппарат.

Надо оговориться, что нередко на одном и том же больном можно видеть комбинированное, комплексное, воздействие. Особенно часто наблюдается общетоническое действие, служащее как бы фоном, на котором выявляются и другие стороны воздействия гравидана на организм, но наряду с этим приходится отчетливо наблюдать и изолированное проявление одного какого-либо действия.

К стимулирующему действию гравидана относится, наступающее вскоре после его применения, улучшение самочувствия, исчезновение повышенной раздражительности, чувства общей слабости, быстрой утомляемости. Устанавливается спокойное и ровное настроение, появляется охота к труду. Особенно демонстративно выявляется общетоническое действие гравидана у реконвалесцентов, как это наблюдал д-р Ли фшиц у больных после сыпного тифа. Здесь, несмотря на тяжелое течение самой болезни, часто преклонный возраст больных, вскоре после применения гравидана наступает значительное улучшение состояния, уменьшается или исчезает адинамия, появляется хороший аппетит, бодрость, что позволяет больным раньше встать с постели. Это „взбадривающее“ действие отмечалось и другими участниками нашей работы.

Заслуживает внимания опыт, проделанный на одной из казанских фабрик. Была взята группа рабочих в 15 человек, лиц, ценных для производства по своему стажу и квалификации, но не выполнявших свою норму. В большинстве это были женщины, страдающие общим переутомлением, истощением нервной системы; часть из них была в возрасте климакса, с явлениями начинающегося склероза сосудов и обычными для этого состояния жалобами. Из 15 человек—11 почувствовали себя хорошо, полностью восстановилась работоспособность, норму стали выполнять легко, иногда работают без усталости по две смены (отзывы мастеров и самих рабочих).

К числу проявлений стимулирующего действия гравидана можно также отнести наблюдаемое улучшение аппетита и повышение веса, однако, возможно, что в основе их лежит иной механизм. Нам приходилось наблюдать появление не только лучшего аппетита, но и птологического аппетита, булимии, развивавшейся вскоре после начала лечения. Наряду с этим у части больных наблюдались симптомы, бывающие при гипо-

гликемии: сильная мышечная слабость, головокружение, чувство голода, проходившие вскоре после приема пищи. В связи с этими фактами представлялось интересным проверить влияние гравидана на сахар крови, тем более, что литературные данные по вопросу действия гравидана на углеводный обмен—скудны.

Чернозатонская не отмечала изменения углеводного обмена при гравиданотерапии. Более изучено влияние отдельных гормонов, содержащихся в моче. Бом наблюдал, что введение пролана внутривенно вызывает у кроликов гипергликемию, подавляемую эрготамином. Люкке и Гендель, вводя животным пролан в liqnoq, получали стойкое и сильное повышение сахара крови. Люкке, Гейдеман и Гехлер утверждают, что передняя доля гипофиза содержит специальное вещество с явно выраженным контр-инсулярным действием, и вызывающее гипергликемию у людей. Местом приложения этого контринсулярного гормона является нервная система, откуда импульсы по симпатическому пути возбуждают адреналиновую систему. Фальта и Хеглер, работая с препаратом мочи беременных, отметили, что он значительно ослабляет действие инсулина. Напротив, Ансельмино и Гофман утверждают, что ими выделено вещество, действующее возбуждающим образом на островковый аппарат и снижающее сахар крови (панкреатогенный гормон). Поставленные нами исследования дали разноречивые результаты. У одной части больных отмечалось после однократной инъекции гравидана падение сахара крови, не приходившее к норме и через 2 часа. У большинства же наблюдается переходящее гипергликемия. Полученные нами результаты могут трактоваться как доказательство наличия одновременно в моче беременных женщин веществ, противоположно влияющих на сахарный обмен, по аналогии с тем, что известно по отношению к другим веществам. Так, Нильсон обнаружил в моче вещества, действующие или активирующим, или угнетающим образом на функции щитовидной железы у разных лиц. Оливье выделил из мочи вещества, увеличивающие или уменьшающие диурез, возможно, что конституциональные особенности, состояние вегетативно-эндокринного аппарата определяют в конечном счете реакцию углеводного обмена на введение гравидана.

Мы наблюдали почти у всех больных прибавку в весе. Вероятно, она связана с переменной обстановки, восстановлением аппетита, улучшенным питанием. Однако, Чернозатонская рядом опытов показала, что у животных после применения гравидана получается значительный привес и отложение жира по сравнению с контрольными. Чернозатонская приписывает это действие открытому Палем гормону жирового обмена, находящемуся в моче. Введение же пролана давало значительно меньший эффект. Наблюдения Чернозатонской находят подтверждение в новых работах Ансельмино и Гофмана, открывших в моче специфический гормон, действующий на жировой обмен и не обладающий в отличие от пролана, гонадотропным действием.

Описанное общетонизирующее действие гравидана на организм не может быть объяснено только активацией половых желез, а должно быть отнесено за счет комплексного воздействия гравидана.

Наряду с этим у ряда больных наблюдались во время гравиданотерапии значительные изменения психики и темперамента, появление совершенно несвойственных больному чувств, эмоций и стремлений. Это действие сказывается далеко не у всех больных и не может быть связано с общетоническим эффектом.

Весьма важным являются наблюдения, свидетельствующие о болеутоляющем действии при применении гравидана. Анальгетическое влияние наблюдается только при некоторых страданиях. Наиболее отчетливо и закономерно это действие выявляется при язвах желудка и 12-перст-



ной кишки. При других же заболеваниях болезной синдром снимается далеко не с таким постоянством и рельефностью. Боли при холецистопатиях часто только уменьшаются, но не проходят полностью. При аппендицитах, как правило, получается отрицательный результат. Зуба и роуэв наблюдал быстрое исчезновение болей в одном случае язвы роговицы после однократной инъекции гравидана. Литературные данные говорят о благоприятном влиянии гравидана на мышечные и невралгические боли. Действие гравидана на боли наступает, как правило, через 2—3 часа. Не представляется возможным дать рациональное объяснение этой стороне действия гравидана. Возможно, что оно могло быть объяснено неспецифическим воздействием некоторых веществ, содержащихся в моче, хотя остается непонятным его избирательность, отсутствие предварительного усиления болей, как это наблюдается при терапии раздражением или протеинотерапией.

Остановимся на снотворном действии гравидана. Как правило, сон улучшается уже вскоре после начала лечения, он становится глубже, спокойней и без сновидений. Особенно эффективно действие гравидана в случаях длительной бессонницы. Мы наблюдали в терапевтической клинике ГИДУВа больного с упорной бессонницей, в течение двух недель не исчезавшей, несмотря на приемы брома, снотворных и наркотиков. Первая же инъекция гравидана вызвала хороший, крепкий сон, в дальнейшем наладившийся самостоятельно. Улучшение сна мы наблюдали и в тех случаях, где больные не знали какое лекарство им вводится и с какой целью, а также в случаях, где гравидан применялся, как это было известно и больному, с совершенно другой целью (при язвах желудка, холециститах, заболевании глаз и т. д.). Для проверки снотворного действия гравидана Андреев применял у наркоманов однократные инъекции гравидана. В 9-ти случаях из 10 он наблюдал в день применения гравидана, ровный, спокойный и продолжительный сон. В шести случаях и в дальнейшем не потребовались дополнительные инъекции, так как установился самостоятельно хороший сон. Наряду с этим у некоторой части наших больных, главным образом, артериосклеротиков, гипертоников, больных с тиреотоксикозом наблюдалось иногда усиление бессонницы, особенно при длительной гравиданизации или при применении больших доз. Уменьшение доз влекло за собой и улучшение сна. Урегулирование жизнедеятельности организма, улучшение общего самочувствия благотворно влияло и на сон, причем передозировка могла бы иметь отрицательное влияние. Бессонница и ухудшение сна могли бы также рассматриваться, как первая фаза неспецифического раздражения, проходящее у других больных незаметно. Однако, эти предположения едва ли в состоянии удовлетворительно объяснить наблюдаемые факты, как напр., наступление сна в случаях, где общетоническое влияние отсутствовало или где сон устанавливался после одной инъекции. Гораздо естественнее рассматривать это действие как проявление специфического начала, находящегося в моче беременных.

Работы Цондека и Бира привели к исключительно важному открытию— передняя доля гипофиза содержит особый гормон—бромгормон—имеющий отношение ко сну, что дает основание рассматривать возникновение сна как гормонально обусловленное явление, в котором участвует как сам гипофиз, так и *medulla oblongata*. Бром-гормон весьма активен. Достаточно ввести собаке такое его количество, в котором содержится  $\frac{1}{4}$  мг. брома, чтобы наступил сон, в то время как

введением 20 гр. бромистого натра, или ионизированного брома не удается добиться такого же эффекта. Как было уже указано в моче открыт бром-гормон.

Наблюдаемая в отдельных случаях бессоница, после применения гравидана, частью может быть отнесена за счет сильного полового возбуждения у некоторых больных; с другой стороны не исключена возможность, что при введении больших количеств гравидана, ведущую роль могут получить другие гормональные вещества с их антагонистическим действием на сон. Тот факт, что у гипертиреотиков довольно закономерно наблюдается ухудшение сна во время гравиданотерапии, заставляет в случаях бессонницы, даже там, где нет клинических проявлений гипертиреоза, подозревать высокую чувствительность и реактивность щитовидной железы, деятельность которой, под влиянием тиреотропного гормона, содержащегося в моче беременных, активизируется.

Шиттельгельм и Эйтлер, вводя нормальным людям тиреотропный гормон, полученный из мочи, наблюдали у них появление сердцебиений, лихорадки, плохого самочувствия и ряда других нервных явлений. Объективно при этом отмечалась тахикардия, экзофтальмус, исхудание, новышение температуры, мелкий тремор и т. д.

Гравидан выступает перед нами как препарат, обладающий весьма энергичным и отчетливо выраженным действием на половую функцию и потенцию мужчин и женщин. Это действие наблюдается и у больных, леченных по другому поводу. Оно бывает и в тех случаях, когда у больных давно прекратилось половое влечение и желание. Появление полового чувства, полюций и эрекций отмечается даже и у глубоких стариков. Необходимо подчеркнуть, что действие гравидана, как афродизиак, может встречаться изолированно или вместе с другими описанными его проявлениями, а также может отсутствовать, несмотря на достигнутый положительный результат в смысле общестимулирующего влияния на организм. В ряде случаев наступающее половое чувство и влечение может быть совершенно нежелательными, осложняющими терапию. Это действие основано, несомненно, на наличии в гравидане гонадотропных гормонов передней доли гипофиза или плаценты, как думает Филлип.

По наблюдениям Цондека, Борнст и др. активное воздействие гормонов передней доли гипофиза на половые железы отмечается не только по отношению к женскому половому аппарату, и в мужских железах может быть обнаружен ряд изменений. Происходит увеличение семенников, сильный рост простаты и особенно семенных пузырьков, разрастание межучочных клеток яичка

Аналогичные действия на мужской половой аппарат оказывают и моча беременных. Бург наблюдал после инъекции мочи беременных гипертрофию тестикул и полового тракта у самцов. Аналогичные изменения наблюдали на ряде животных Бруа и Симоне, Фонсен, Мур и Прайс и др. По наблюдениям Чернозатовской гравидан повышает и восстанавливает половую потенцию у самцов и самок и является ценнейшим средством в борьбе с импотенцией. Вероятно, механизм воздействия на половые железы осуществляется не только гуморальным путем, но и через посредство нервной системы. Гольвег и Юнкманн полагают, что взаимная корреляция между гипофизом и половыми железами идет через специальный половой центр, регулирующий, в зависимости от соотношения гормонов в крови, деятельность передней доли гипофиза.

Давно известные клинике факты связи гипофиза с половыми железами, работы Эванса, показавшие, что яичники находятся под воздействием гормонов передней доли гипофиза, многочисленные работы Цондека, Ашгейма и др., установили, что главным местом приложения гормонов передней доли являются половые органы женщины и, естественно, привели к применению овариальных гормонов при

заболеваниях, связанных с нарушением функций половых желез (аменоррея, инфантилизм, меноррагии, климакс). Здесь были получены достаточно ободряющие результаты. Гравидан, как показали работы Замкова, Желажовцева, Шарафутдинова и др., обладает подобным же действием при заболеваниях женской половой сферы, связанных с понижением ее функций. Это специфическое действие на женский половой аппарат объясняется наличием в гравидане проланов и фолликулина.

\* \* \*

Наряду с положительными результатами от применения гравидана при различных заболеваниях отмечается отсутствие какого-либо эффекта или незначительный успех терапии. По отношению ко всему материалу процент неудач колеблется в пределах 25—30% всех леченных. Однако, подобные вычисления еще не вскрывают наблюдающихся закономерностей, так как эти цифры относятся ко всей массе больных без учета количества больных в каждой группе. При отдельных заболеваниях получен 100% отрицательный результат (озена, шизофрения и т. д.). При других же эффект наступает как правило. Наконец, в третьих, получается колеблющийся результат с преобладанием положительных результатов при одних, в других же положительный результат встречается также часто, как и отрицательный или в большинстве случаев не получается никакого улучшения. Здесь же заметим, что мы понимаем под отрицательным результатом не ухудшение процесса и самочувствия больного—а отсутствие заметного отчетливого сдвига в состоянии больного. Полученные результаты не должны нас удивлять. Мы не рассматривали и не рассматриваем гравиданотерапию как волшебную палочку, исцеляющую все болезни, как панацею против всех бед. Едва ли можно согласиться с Замковым, когда он утверждает, что еще не наталкивался ни на один вид заболевания, при котором после некоторых исканий в области методики применения гравидана—последний не давал бы положительного, а чаще всего поразительного лечебного эффекта. Такое утверждение способно лишь вызвать вполне заслуженный скепсис. Оно, наконец, не подтверждается нашей практикой<sup>1)</sup>.

В заявлении д-ра Замкова верно лишь то, что методика и дозировка применения гравидана имеют, несомненно, важное значение. Мы сами в начале работы, не имея точной методики и дозировки применения, получали значительно больше отрицательных результатов, чем сейчас. Опыт показал нам всю важность правильно, соответственно состоянию реактивности организма, подобранных доз и интервалов между ними. Необходимо избегать шаблона, строго индивидуализируя свой подход при назначении лечения. Однако сводить вопрос только к дозировке и технике применения кажется нам по меньшей мере неправильным.

Мы употребляли как малые от 0,2 до 1,5 гр., средние 3,0, 5,0 к.с., так и большие дозы. В случаях, где первые инъекции не давали результата, мы с каждой последующей инъекцией, повышали количество вводимого препарата. При болях, резкой бессоннице мы прибегали иногда к большим однократным дозам. Иногда результаты получались только при пере-

<sup>1)</sup> Мы обращаем внимание читателя, что в своей работе мы пользовались гравиданом, изготовленным д-р Шарафутдиновым по разработанному им способу. К сожалению способ приготовления гравидана по Замкову последним не опубликован. Сравнивая результаты терапии, полученные при помощи нашего препарата с теми, которые были получены самим Замковым и авторами, работавшими гравиданом Замкова, мы должны отметить тем не менее частое нередкое их совпадение.

ходе от малых доз к большим. В ряде случаев возбуждающее действие больших доз требовало перехода на более мелкие. Нельзя еще с полной уверенностью сказать, какие дозы должны преимущественно употребляться; заранее необходимо допустить, что в зависимости от реактивных свойств организма, состояния вегетативной нервной системы должны найтись себе применение все эти градации. Также трудно давать какие бы то ни было готовые рецепты по отношению к интервалам между инъекциями. Мы соблюдали их с промежутком в 1—2—3 дня. За последнее время мы перешли на систему „залпов“, как мы ее называем, понимая под этим назначение инъекций в течение нескольких дней под ряд (2, 3, 4 дня), с последующим интервалом в один день. Кажется, что такой метод введения дает лучшие результаты по сравнению со способами, применявшимися нами ранее. В отдельных случаях мы производили впрыскивания гравидана ежедневно до получения эффекта, а затем вводились интервалы в зависимости от самочувствия и объективных изменений у больного. Иногда приходилось назначать гравидан дробно: 2 раза в день. Нет также стандарта в отношении продолжительности курса лечения. В среднем мы ограничивались 12—15 инъекциями, в отдельных случаях уменьшая количество уколов до 5—6. Во всяком случае, когда состояние больного значительно компенсировалось, нет надобности в продолжении лечения. Полезно к концу терапии уменьшать дозы и удлинять интервалы между инъекциями. Какова длительность и стойкость получаемого эффекта? Наши наблюдения проводились на сравнительно небольшом отрезке времени, однако, можно уже и сейчас сказать, что стойкость получаемых результатов часто не велика: улучшение держится 2—3 месяца, а затем требуется повторение курса лечения. Это особенно заметно у больных с артериосклерозом, гипертонией, климаксом и т. д. В других же случаях и спустя год после проведенной терапии продолжает сохраняться полученное улучшение. В ряде случаев мы отмечали, что повторные курсы лечения менее эффективны и улучшение наступает не столь быстро и полно. Необходимы дальнейшие более длительные наблюдения за больными, прошедшими курс гравиданотерапии, ибо в конечном счете практическая ценность препарата будет определяться стойкостью полученного улучшения.

Каких-либо опасных, угрожающих осложнений во время гравиданотерапии нами не наблюдалось, и в этом отношении терапия гравиданом в пределах тех доз, которые мы применяли, действительно является безопасной. Но было бы неправильным рассматривать гравидан как вполне индифферентное средство, употребляемое в очень больших дозах, которое может оказать токсическое влияние на организм. Так, Могильницкий и Жданов нашли, что при кратковременном применении гравидана у мышей, крыс, щенков обнаруживается раздражение мезенхимальных и мезоглиальных барьерных элементов, с усилением их пролиферативных и адсорбционных реакций. Большие же дозы и длительное употребление гравидана оказывают токсическое влияние на клетки мезоглии, паренхиматозные органы и угнетает пролиферативные и адсорбционные процессы ретикулоэндотелия. Это побуждает нас вновь подчеркнуть, что только личный опыт позволяет маневрировать с дозировкой, интервалами и продолжительностью лечения. В этом отношении гравидан разделяет судьбу почти всех парентеральных методов лечения.



Иньекции производились внутримышечно, причем, как правило, болевые явления на месте инъекции отсутствуют или выражены не резко.

Действие гравидана на человеческий организм обладает рядом особенностей. Эффект терапии наступает быстро, спустя 2—3 инъекции или не наступает совсем. Редко приходится наблюдать улучшение состояния спустя 5—6—7 инъекций от начала терапии. Складывается впечатление, что для получения эффекта необходим очевидно быстро происходящий сдвиг, переводящий уже потом организм на рельсы нормального функционирования. Возможно, что объяснение этому факту можно видеть в экспериментальных работах некоторых авторов, показавших, что длительное введение отдельных гормонов, полученных из мочи, не вызывало более резких изменений, чем в опытах с непродолжительным введением этих веществ. Ансельмино и Гофман, вводя животным полученное ими из мочи беременных паратиреостропное вещество, нашли, что наиболее заметные изменения со стороны эпителиальных телец наблюдаются после первого введения гормона и что последующие введения не вызывали более резких морфологических изменений. Еще раньше Леб, Шиттенгельм, Эйзлер подметили, что длительные приемы тиреостропного гормона вызывают менее резкие морфологические изменения в щитовидной железе, чем в коротких опытах.

Фонсен нашел, что инъекции мочи беременных продолжительностью свыше двух недель не давали более резких изменений в развитии вторичных половых признаков, а даже вызывали их регрессию. Таким образом, эта особенность действия связана с наличием в гравидане гормональных тел, введение которых приводит к быстрому выравниванию нарушенных отношений в деятельности вегетативно-эндокринной системы, особенно там, где, очевидно, имеется ее неустойчивость.

Как правило, в процессе гравиданотерапии не наблюдаются местная очаговая и общая реакции, как мы это могли видеть на сотнях б-ных. Переход к улучшению происходит без предварительной клинически подмечаемой отрицательной фазы. И у нас имеются наблюдения, что в отдельных случаях после применения гравидана были отмечены проявления, которые можно было трактовать как очаговую или общую реакцию. Андреев в двух случаях у реактивно лабильных субъектов наблюдал после первой инъекции повышение температуры и ухудшение самочувствия, впрочем не повторявшихся при последующих введениях. У язвенных больных в отдельных случаях отмечалось усиление болей в подложечной области после первых уколов. Инъекции гравидана у некоторых б-ных вызывали жалобы на ломоту в суставах и ухудшение общего самочувствия, однако, все эти наблюдения относятся к небольшому % лиц из числа подвергнутых лечению и нет какой-либо улавливаемой закономерности в появлении этих реакций.

При лечении гравиданом могут наблюдаться, в особенности в начале, явления воздержания. Перерывы в терапии, вызванные случайными причинами, пропуск одного укола болезненно переносятся больными. Появляются жалобы на плохое самочувствие, слабость и т. д. Одна из наших больных во время случайного перерыва в лечении жаловалась, что стала чувствовать себя „кисло“, пропала работоспособность. Последующее введение гравидана снимает все эти жалобы. К концу лечения явления воздержания больше не отмечаются.

Весьма важным представляется одна особенность воздействия гравидана на человеческий организм. Насколько резко отчетливо и быстро наступает значительное изменение нервно-психического статуса больных, настолько же часто параллельное исследование дает сравнительно мало объективных изменений. Этим не сказано, что они не наблюдаются. Наступление мenses после длительного их отсутствия, урегулирование половой функции у женщин, появление либидо, ускоренное заживление ран и переломов (д-р Паянкратьев), улучшение зрения (Зубаиров), слуха (Мукосеева), несомненно, могут служить вполне объективными критериями наступивших соматических изменений. Но все эти изменения отступают на задний план перед волной субъективного улучшения. Да и к тому же, сравнивая те или иные объективные данные до лечения, в процессе лечения и к концу лечения у значительной части больных не удается отметить закономерных изменений ряда показателей. Мы исследовали желудочный сок, картину крови, реакцию оседания, кровяное давление, органические нервные симптомы и т. д. и не могли установить при этом каких либо определенно направленных изменений. Так, напр., кислотность желудочного содержимого у язвенных больных может остаться неизменной, понизиться в части случаев и даже повыситься безотносительно к субъективной картине болезни. И кровяное давление к концу лечения может остаться на начальной высоте или снизиться несмотря на исчезновение субъективных жалоб. Нами были поставлены опыты с влиянием однократного введения гравидана на кровяное давление. В отдельных случаях у лиц с гипотонией отмечалось падение его, не проходившее в течение суток; у других же с гипотонией падение выравнивалось уже через 2 часа, а у третьих вообще не отмечалось никакого влияния на кровяное давление. Такой же неопределенный результат дали экспериментальные и клинические наблюдения с гипофизарными экстрактами.

Гамбургер, Фальта и Ивкович после впрыскивания экстрактов передней доли находили падение кровяного давления, Шикеле — повышение. Павленко и Павлина показали что фолликулин, в условиях острого опыта, не оказывает влияния на кровяное давление и периферические сосуды животных. Пролан в этих условиях опыта вызывал кратковременное падение кровяного давления. Напротив, Даниель, Кренсоно и Мавромати считают понижение кровяного давления специфической реакцией на фолликулярный гормон<sup>1)</sup>.

К сожалению мы не имели возможности подробно исследовать биохимические сдвиги, происходящие в организме под влиянием введения гравидана. На этом пути могли быть подмечены и открыты более тонкие изменения, возможно носящие закономерный характер, что позволило бы подойти ближе к пониманию существа и механизма действия гравидана<sup>2)</sup>.

Наши наблюдения показывают, что нормализующего действия гравидана на человеческий организм подметить не удается. При оценке получаемых

<sup>1)</sup> Когда работа была готова к печати, появилась статья Артемова, экспериментально изучавшего влияние гравидана на изолированное ухо кролика и сердце теплокровных. Автор пришел к выводу, что гравидан, как и любая моча, вызывает кратковременное падение кровяного давления, на почве ослабления деятельности сердца, что зависит от наличия в моче продуктов белкового метаболизма. Сосудосуживающее действие гравидана, как любой мочи, относится за счет каких-то веществ, но не адреналина.

<sup>2)</sup> Исследования отдельных биохимических констант нами ведутся и будут дополнительно опубликованы.

результатов необходимо учитывать и исходить из реактивной способности организма, которая, как показывает ежедневный опыт, колеблется в широких пределах, резко иногда изменяя действие введенного вещества. Необходимо также помнить, что больной человек — это новый качественно отличный организм, реагирующий по иному на воздействие, чем здоровый.

\* \* \*

Многообразие действия гравидана еще не получило своего объяснения. Одно несомненно, что пролан и фолликулин, содержащиеся в моче, не могут объяснить всего комплекса наблюдающихся изменений. И прямые исследования показывают, что действие гравидана и пролана на обмен веществ, кальций крови и др. неодинаково. Наличие в моче беременных гесп. в гравидане, помимо этих основных гормонов других гормональных тел, а также солей, белковых продуктов, делают более вероятным предположение о комплексном воздействии мочи на организм, объясняемое особым биологическим сочетанием активных элементов. Известно, что значительные изменения обмена веществ в беременном организме, находят свое отражение и в негормональной части мочи: увеличивается содержание креатина, аминокислот, пептидного азота (Фальк и Хесски цит. по Цунцу), а также и других веществ. Дитль у беременных находил вещества, ослабляющие действие меланофорной субстанции задней доли гипофиза, Фекете — вещество, разрушающее гормоны задней доли гипофиза. Нам известно, что состав мочи быстро меняется в зависимости от происходящих в организме процессов (Абдергальден и Мингаччини, Клоншток, Доше и Авери).

Таким образом, моча представляет из себя смесь специфических гормональных веществ с активным, не специфическим комплексом. Замков рассматривает гравиданотерапию как метод неспецифической терапии в широком смысле, как по существу своего действия на организм, так и потому, что действие гравидана не ограничивается одной, какой-либо определенной группой заболеваний. Наблюдаемая им двухфазная реакция, действия, вызываемые гравиданом, местная, очаговая и общая реакции говорят, по мнению Замкова, в пользу этого предположения. Терапевтический эффект гравидана сводится к электролитическим сдвигам, обуславливающим изменения кислотности среды, чем стимулируются общие и местные процессы жизнедеятельности организма. Кольцов допускает, что гравидан, как полиглюандулярный препарат может воздействовать на больной организм в разных случаях разными своими составными частями. Таким образом, Кольцов скорее склоняется в пользу субсидионного понимания действия гравидана.

Наши наблюдения показывают, что гравидан не всегда вызывает местную общую, очаговую реакцию; далее, что он обладает специфическим действием при некоторых страданиях и состояниях организма и что в то же время может быть эффективно использован при большом количестве других заболеваний. Гравидан совмещает в себе одновременно черты специфического и неспецифического воздействия на организм. Специфичность следует, конечно, понимать не в абсолютном смысле. Гормональное воздействие может меняться в зависимости от состояния места приложения гормона. Адреналин расширяет сосуды только при отсутствии солей кальция, спо-



способствует превращению гликогена в сахар, но эффект будет меняться в зависимости от щелочности среды.

Гормональное воздействие не всегда должно давать преходящий эффект в отличие от действия не специфических раздражителей (Степпун). Даже однократное введение гормона может быть тем толчком, который, воздействуя на орган—производитель этого гормона—приводит к полноценной гормональной инерции.

С другой стороны, неспецифическое воздействие, поскольку оно влияет на специфическую деятельность клеток большого органа, несет в себе специфические черты. В конечном счете распад собственных белков под влиянием вводимых неспецифических раздражителей стимулирует специфические функции клеток. Гравидан, представляя из себя смесь специфических гормональных веществ с активным неспецифическим комплексом, дает сложную картину переплетения раздражений тканей под влиянием обоих компонентов. Действие специфической части понятно, действие неспецифического комплекса, хотя и близко стоит к неспецифической терапии, но дает, очевидно, клинически неулавливаемые реакции, в сравнении с протеинотерапией. Это могло бы объяснить отсутствие местных очаговых и общих реакций при гравиданотерапии. Изучение механизма действия гравидана усложняется и тем, что оба компонента, в нем содержащиеся, а равно и сами гормоны могут взаимно друг друга потенцировать, ослаблять или качественно изменять. Это известно из многих наблюдений, касающихся взаимодействия гормонов и устанавливающих, что смесь гормонов действует на организм иначе, чем изолированные гормоны. Так, Леберман нашел, что половой гормон усиливает действие гормона задней доли гипофиза; по Эвансу гормоны роста усиливают действие пролана; Павленко и Пчелина установили, что пролан сенсibiliзирует активность овариального гормона. Очевидно этим объясняется более сильное специфическое действие гравидана на половой аппарат и созревание животных, по сравнению с проланом (Замков, Чернозатонская, Шарафудинов). Но не только в этом причина большой активности гравидана. Важное значение приобретает вопрос о взаимной активации—специфическими веществами и неспецифическим комплексом, содержащимися в моче беременных. Клинические и экспериментальные наблюдения устанавливают с несомненностью, что предшествующие или одновременные введения неспецифического раздражителя усиливают действие гормонов. По Бертрану неспецифические раздражители активизируют действие инсулина. Степпун и Саргин нашли, что безбелковые экстракты органов усиливают действие адреналина. После обработки животного безгормонным овариолизатом—оварикрии в недействительной дозе вызывают течь (работы Павленко и Асписова, цит. по Степпуну).

Не претендуя на исчерпывающее объяснение сложного механизма действия гравидана, что является делом будущего, мы выдвигаем следующие положения: в действии гравидана нужно допустить: 1. общий неспецифический фон, своеобразный, в смысле отсутствия местной, общей и очаговой реакции в отличие от протеинотерапии; 2. субституирующую терапию содержащимися гормонами; 3. активизирующее влияние гормонов друг на друга; 4. взаимно сенсibiliзирующее действие обоих компонентов, содержащихся в гравидане.



Мы позволим себе резюмировать следующим образом свои выводы: клиническая проверка показала, что гравидан является несомненно активным препаратом, со сложным многообразным воздействием на больный организм и дающим в ряде заболеваний отчетливый положительный эффект. Требуются дальнейшие клинические и экспериментальные исследования для выяснения механизма действия гравидана.

---

Из Терапевтической клиники (им. проф. Р. А. Лурья) Института для усовершенствования врачей им. В. И. Ленина в Казани (директор проф. Р. И. Лепская).

## Лечение язв желудка и 12-перстной кишки гравиданом<sup>1)</sup>.

А. И. Миркин и М. Э. Винников.

Гравидан—препарат мочи беременных женщин—был предложен А. А. Замковым в 1929 г. с терапевтической целью при некоторых внутренних и других заболеваниях.

Нам еще очень мало известно о свойствах, составе гравидана и еще меньше о характере производимого им влияния на больной и здоровый организм. Богатая разнообразными гормонами моча беременных благоприятно действует на многие органы и ткани и, особенно, как это выявилось за последнее время рядом русских и иностранных работ, на вегетативную и центральную нервную систему.

С этой точки зрения представлялось весьма интересным применение гравидана для лечения таких заболеваний во внутренней клинике, где ярко выступает участие нервной системы. К таким страданиям относятся язвенные процессы желудка и 12-перстной кишки.

Наша клиника в течение ряда лет занималась вопросами терапии язв желудка и 12-перстной кишки. Укажу на работы—„Лечение язв желудка и 12-перстной кишки новопротивом“ (проф. Р. А. Лурья),—„Метод откачивания желудочного сока“ (д-р Могилевский и Биткова), и—„Бессолевая диета в лечении язвенных процессов желудка“ (бригадная работа терапевтической клиники ГИДУВ'а).

Мы продолжаем разрабатывать эти вопросы, привлекая все новые методы и способы для получения наиболее положительных и стойких результатов.

Ровно сто лет тому назад Крювелье выступил в Парижской медицинской академии наук с подробным описанием клинической картины язвы желудка, выделив ее в отдельную возологическую единицу. Но несмотря на столь давнее знакомство с этим заболеванием, этиология и патогенез язвы желудка и 12-перстной кишки до настоящего времени в достаточной степени нам еще неизвестны.

Большинство же авторов все же склоняется в сторону значительного участия в образовании язвенного процесса нервной системы. Одни авторы придают значение в этиологии образования язв желудка автономной нервной системе, другие

---

<sup>1)</sup> Доложено на объединенном заседании Научной ассоциации врачей г. Казани 13 марта 1934 г.