

## О диагностическом значении флоридвиновой гликозурии при беременности.

Проф. А. И. Тимофеева и д-ра А. И. Смирнова.

Одной из труднейших задач акушерско-гинекологической диагностики в некоторых случаях является установление диагноза ранней беременности, или отличие ее от некоторых заболеваний. При отсутствии хотя-бы одного специфического признака, присущего только беременности в начале ее развития, нам, при постановке диагноза беременности в ранних ее стадиях, приходится пользоваться целым рядом признаков только более или менее вероятных. Встречаются, однако, случаи, где мы совершенно не в состоянии поставить диагноз беременности с достаточной степенью вероятности и вынуждены бываем прибегать к методу длительного наблюдения, который не всегда может оказаться выполнимым в интересах больной. Естественно, поэтому, что гинекологи давно уже стремились и стремятся отыскать вполне надежный метод диагностики ранней беременности. С развитием учения об иммунитете казалось, что в биологических реакциях будет найден такой именно метод. Однако, ни реакция отклонения комплемента, испытанная и при беременности, ни реакция *Abderhalden's*, на которую возлагалось так много надежд, не оказались специфичными настолько, чтобы результаты их можно было признать решающими при постановке диагноза беременности в начальных стадиях ее развития. В новейшее время в качестве биологической реакции, специфичность которой будто-бы сказывается уже в самом начале беременности, выдвигается реакция, основанная на вызывании почечного диабета, под каковым, по *Klemperer's*, следует понимать выделение с мочей сахара без одновременного повышения содержания его в крови.

Уже давно *Blot*<sup>1)</sup> обратил внимание на то, что у беременных женщин нередко встречается спонтанная гликозурия. В последнее время вопрос о гликозурии беременных породил целую лите-

---

<sup>1)</sup> *Gazette des hôpitaux*, 1856, № 121.

ратуру, но даже до последнего времени мнения авторов относительно частоты, с какой она встречается, сильно расходятся. Reichenstein<sup>1)</sup>, напр., определяет частоту ее в 11,80% в то время, как Guggisberg<sup>2)</sup> находит ее равной 0,75%. В новейшее время особенное внимание исследователей привлекает гликозурия, вызываемая у беременных искусственно. Целым рядом исследований было доказано, что при введении значительного количества углеводов при беременности гораздо чаще наблюдается появление гликозурии, чем вне ее. Содержание сахара в крови при этом повышается так же, как у небеременных, но никогда не превышает физиологических границ, которые колеблются в пределах от 0,08 до 0,19% (Frank). Интересно также, что абсолютная высота гипергликемии не совпадает с выделением сахара мочью, так как это последнее может наступить раньше, чем содержание сахара в крови достигнет своего maximum'a. Исходя из этих наблюдений, Frank и Nothmann<sup>3)</sup> предложили использовать искусственную гликозурию для диагноза беременности. В опытах авторов оказалось, что на введение per os 100 грм. виноградного сахара беременные в ранней стадии реагируют гликозурией в 100% случаев. В виду дороговизны виноградного сахара авторы пробовали заменить его завтраком из 160 грм. булки, 60 грм. муки и 200 грм. картофеля, но нашли, что реакция при этом теряет в своей чувствительности. Nürnbergger<sup>4)</sup>, проверив реакцию Frank'a-Nothmann'a, считает ее ценным вероятным признаком ранней беременности, как маточной, так и вне-маточной, но только для случаев, где живая связь яйца со стенками плодместилища не нарушена. Seitz и Jess<sup>5)</sup> получили от нее положительный результат только в 50% всех случаев. Bauer<sup>6)</sup> на основании своих точных исследований с определением сахара в крови утверждает, что гликозурия после введения натощак 100 грм. виноградного сахара является постоянным симптомом первых трех месяцев, в позднейших же стадиях встречается только в 66% случаев. Реакция является доказательной только в тех случаях, где содержание сахара в крови не превышает верхней физиологической границы, которая, по Bauer'у, лежит около 0,20%.

Реакция Frank'a-Nothmann'a была испробована авторами в различных модификациях, которые касались замены виноградного сахара другими углеводами, в частности—тростниковым сахаром,

1) Wien klin. Woch., 1909, № 42.

2) Gyn. Rundschau, 1917, Bd. XI, S. 1.

3) Münch. med. Woch., 1920, S. 1433.

4) Dtsch. med. Woch., 1921, № 38.

5) Münch. med. Woch., 1922, № 1.

6) Zentrbl. f. Gyn., 1922, № 35.

как то сделано было в новейшей работе *Bathe*<sup>1)</sup>. Данные этого последнего автора оказываются не столь благоприятными для реакции гликозурии, почему он считает ее неспецифичной и ставит наравне с другими вероятными признаками беременности. Кроме того описываемая реакция, если даже признать за ней абсолютное диагностическое значение, как то делают некоторые авторы, не лишена целого ряда сторон, которые делают ее малопригодной для практического применения. С этой точки зрения на первом месте следует поставить то обстоятельство, что диагностическое значение реакции может иметь только при одновременном исследовании крови на сахар, что требует уже сложных химических исследований. Помимо этого опыт с дачей 100 грм. виноградного сахара обходится дорого, заменяющие же этот препарат завтраки с трудом принимаются исследуемыми. Главным, однако, недостатком метода является необходимость оценивать получаемые при нем результаты в зависимости от степени гипергликемии, высота которой при этом не должна превышать известных физиологических границ. За высшую границу ее *Frank* принимает содержание сахара в 0,19%, а *Bauer* — в 0,20%. Между тем некоторые авторы могли убедиться, что при введении *per os* 100 грам. виноградного сахара высота появляющейся гипергликемии в иных случаях превышает указанные границы, и притом при отсутствии каких-либо изменений со стороны органов, влияющих на обмен сахара в организме. На это обратили внимание *Zondeck*<sup>2)</sup> и особенно *Kamnitzer* и *Joseph*<sup>3)</sup>. Эти последние авторы, изучая реакцию *Frank'a-Nothmann'a*, хотя и признают метод диагностическим, но в тоже время рекомендуют при суждении о полученных результатах большую осторожность, так как не во всех случаях гликозурию легко трактовать, как почечную. К такому выводу авторы пришли на том основании, что в половине всех случаев содержание сахара в крови достигало 0,26%. Для объяснения этого факта, который как будто-бы говорит против почечного происхождения гликозурии, авторы должны были прибегнуть к предположению, что вещества синцитиального происхождения, действующие раздражающим образом на почки, раздражают в то же время и другие органы, напр., печень в смысле повышения продукции сахара. Все указанные соображения навели *Kamnitzer'a* и *Joseph'a* на мысль испытать у беременных женщин способность почек к выведению сахара такими методами, при которых влияние гипер-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. LXXXVI, 1923.

<sup>2)</sup> Прения к докладу *Bathe*, Zeitschr. f. G. u. G., Bd. LXXXVI.

<sup>3)</sup> Therap. d. Gegenw., 1921, N. 9, S. 321.

гликемии исключалось бы. Авторы остановились на методе вызывания гликозурии при помощи флоридзина.

Как известно, v. Mering<sup>1)</sup> в глюкозиде флоридзине нашел средство, при помощи которого у человека можно вызвать ясно выраженную гликозурию, зависящую исключительно от изменения секреторных процессов в почках и не сопровождающуюся гипергликемией. Acharд и Delamare<sup>2)</sup> нашли, что способность выделять сахар после подкожного введения флоридзина составляет функцию здоровой почки, и предложили флоридзиновую гликозурию, как метод определения функционального состояния почек. Мы не имеем здесь возможности входить в изложение взглядов различных авторов на сущность действия флоридзина, а также на степень участия в этом процессе отдельных частей почечной паренхимы, и определим значение флоридзиновой пробы словами д-ра Брайцева<sup>3)</sup>: „Под влиянием флоридзина известные группы клеток почечной паренхимы активируются или сенсibiliзируются в том направлении, что начинают выделять сахар, существующий нормально в крови“.

Исходя из того соображения, что проба Frank'a-Nothman'a указывает на повышенную способность почек к выделению сахара, Kamnitzer и Joseph предположили, что при введении флоридзина почка беременных должна реагировать гликозурией на меньшие по сравнению с почкой небеременных дозы глюкозида. И действительно, если принять за обычную дозу 0,01 флоридзина, а за нижний предел, при котором реакция наступает очень редко—0,0025, то у беременных, как правило, оказалось, что эта минимальная доза дает ясную реакцию в первые 1/2-часа после ее введения. На основании исследования 30 беременных и 70 небеременных женщин и 10 мужчин авторы приходят к заключению, что отрицательный результат пробы после введения 0,0025 флоридзина позволяет исключить наличие беременности. Чтобы повысить чувствительность реакции, авторы в дальнейшем<sup>4)</sup> уменьшили дозу флоридзина до 0,002. На основании исследований по этому методу, проведенных над 47 беременными, 10 абортировавшими и 143 небеременными, К. и Ж. утверждают, что отрицательный результат пробы позволяет исключить наличие беременности, положительный же с 96,5% вероятности говорит в пользу ее. С III месяца беременности реакция начинает исчезать. При абортах она получается только тогда, когда неповрежденная плацентарная ткань находится еще в связи

<sup>1)</sup> Münch. med. Woch., 1886.

<sup>2)</sup> Ann. d. mal. d. org. gén.-urin., 1899. Цит. по Брайцеву.

<sup>3)</sup> Хирургия, т. XXXIV, № 202, 1913.

<sup>4)</sup> Therap. d. Gegenw., 1921, Н. 12, S. 459.

с маткой. Сообщения Kamnitzer'a и Joseph'a, вызвавшие большой интерес, повлекли за собой ряд проверочных наблюдений других авторов, данные которых, однако, не отличаются однообразием. Одни считают реакцию за верный диагностический признак, так как отрицательный результат ее позволяет почти абсолютно исключить беременность (Stephan, Zondeck, Schilling и Göhel—с ограничением для случаев лихорадящих). Другие, наоборот, не находят возможным приписывать пробе такое большое диагностическое значение и ставят ее наравне с другими вероятными признаками ранней беременности (Burger<sup>1</sup>), Sachs<sup>2</sup>), Freund<sup>3</sup>).

Принимая во внимание, с одной стороны, то, что обладание биологической пробой, которая могла бы служить верным диагностическим признаком ранней беременности, является крайне важным, а с другой стороны—встречая в литературе относительно диагностической ценности фторидзиновой пробы довольно противоречивые указания, мы решили проверить реакцию, предложенную Kamnitzer-Joseph'ом, на материале Акушерско-Гинекологического Отделения Клинического Института. Всего нами реакция была поставлена в 144 случаях, как на стационарных, так и на амбулаторных больных. В технике инъекций фторидзина мы следовали первоначальному предложению Kamnitzer'a и Joseph'a. Фторидзин, химически проверенный и свежее перекристаллированный, мы могли получить, благодаря любезности проф. К. В. Бенинга, которому и приносим здесь искреннюю признательность. Раствор каждый раз готовился заново, путем растворения при нагревании 0,03 фторидзина в 30 куб. сант. свежеприготовленной дистиллированной воды. Инъекции в количестве 2,5 куб. сант. производились интрамускулярно в ягодичную область. Инъекции были малобользненны и никакими осложнениями ниразу не сопровождалась. Опыт всегда ставился утром до приема пищи. Тотчас после инъекции больная получала стакан чистой воды. Моча собиралась непосредственно перед инъекцией, а затем через каждые  $1\frac{1}{2}$ -часа брались 3 пробы. Все эти 4 порции мочи исследовались на сахар при помощи реактива Nylander'a. Если моча содержала белок, то он предварительно удалялся.

Обнаружить присутствие сахара перед инъекцией фторидзина нам не пришлось ниразу. Здесь мы должны особенно подчеркнуть необходимость готовить раствор фторидзина *ex tempore*, так как мы могли убедиться, что раствор, простоявший хотя-бы двое суток, уже не действует.

<sup>1</sup>) Zentralbl. f. Gyn., 1923, № 7.

<sup>2</sup>) Прения по док. B a t h e, Zeitschr., f. Geb. u Gyn., Bd. LXXXVI, 1923.

<sup>3</sup>) Там же.

В деталях наш материал располагался следующим образом: случаев, где подозревалась ранняя беременность, и где задержка *menses* длилась не более 4 недель, мы имели всего 25; в 11 из этих случаев результат пробы оказался отрицательным, а в остальных 14 — положительным; все эти 14 женщин были в действительности беременны, из первой же группы 6 женщин, давших отрицательный результат, в дальнейшем оказались беременными, а остальные 5 исчезли из-под наблюдения. Косвенно впрочем можно думать, что они не были беременны, так как являлись они именно из-за нежелания беременности. Таким образом для этой группы случаев мы можем принимать в расчет лишь 20 беременных, которые дали положительную пробу только в 70<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (14 случаев).

Беременных с задержкой регул до 2 месяцев мы имели 21, причем положительный результат проба дала только в 13 случаях, а случаев беременности до 3 месяцев у нас было 18, среди которых положительная проба была обнаружена 12 раз. Таким образом на 59 случаев беременности первых 3 месяцев мы имели положительный результат флоридзиновой пробы в 39 случаях, что составляет 66,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Из 3 случаев 4-месячной беременности проба оказалась положительной только в 2; в третьем случае, где был туберкулез легких с лихорадочной температурой, и где моча содержала белок, результат пробы оказался отрицательным. Отрицательной же оказалась реакция в 2 случаях 2-месячной беременности, осложненной *chorea gravidarum* и *hyperemesis gravidarum*.

При абортах мы испытали флоридзиновую пробу в 30 случаях. В 6 случаях мы имели дело с только что начинавшимся прерыванием беременности первых 3 месяцев, причем от начала первых признаков отслойки яйца прошло не более 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> суток; эта группа случаев дала нам 4 положительных результата. В 17 случаях имелся *abortus incompletus*; в этой группе мы получили положительный результат всего в 5 случаях, причем все они падают на случаи свежие, где от начала прерывания беременности прошло не более 3 суток. Наконец, в 7 случаях реакция была поставлена в разные сроки после искусственно произведенного прерывания беременности первых трех месяцев ее развития; результаты пробы получились неопределенные, — напр., у одной больной на 5-ый день после выскабливания проба была еще положительной, у другой она дала отрицательный результат уже через день после операции.

При внематочной беременности мы имели возможность поставить флоридзиновую пробу в 5 случаях, причем положительный результат получили 2 раза: в одном случае дело шло об интереси-

диальной беременности, где связь плодного яйца со стенкой плодместилища была нарушена на очень ограниченном пространстве; у другой больной имело место постепенное прерывание трубной беременности по типу внутреннего разрыва плодместилища с медленно развивавшемся haematosalpinx'ом. Если из случаев, давших отрицательный результат, исключить один случай haematöcele peritubaria, который не был подтвержден операцией, то остальные 2 относятся к наружным разрывам плодместилища со свободным кровотоком в брюшную полость.

Среди 8 женщин, исследованных во время менструации, дали положительный результат пробы 3. У 6 больных в предменструальной фазе реакция оказалась положительной 2 раза; впрочем должно оговориться, что эти случаи особого значения иметь не могут, так как относятся к больным, которые незадолго до этого получали инъекции скипидара, который сам по себе может повлиять на положительный результат флоридзиновой пробы.

У небеременных женщин вне менструации реакция была поставлена 26 раз: 2 случая относятся к больным, страдавшим раком матки, а остальные 24 касаются женщин вполне здоровых. Из этой группы проба дала положительный результат только у одной женщины 66-ти лет, находившейся уже в климактерическом состоянии.

Наконец, флоридзиновая проба у 5 мужчин дала отрицательный результат.

Оценивая теперь диагностическое значение этой пробы в том виде, как ее предложили Kamnitzer и Joseph, мы на основании наших наблюдений должны придти к следующим заключениям:

При установке диагноза беременности первых трех месяцев положительный результат реакции Kamnitzer'a-Joseph'a может иметь значение признака только вероятного, но не абсолютного, так как в 59 несомненных случаях беременности положительный результат мы получили лишь в 66,10%.

Хотя у здоровых небеременных женщин, не находящихся в предменструальной или менструальной стадии, флоридзиновая проба, повидимому, как правило, дает отрицательный результат, но и он не может быть использован в качестве надежного признака, исключающего беременность, так как нередко наблюдается и при этой последней.

Изучение флоридзиновой пробы при абортах и внематочной беременности заставляет думать, что для положительного результата пробы необходима более прочная связь плодного яйца со стенкой матки.

Таким образом, на основании наших наблюдений мы должны примкнуть к мнению тех авторов, которые за реакцией искусствен-

ной гликозурии у беременных не признают решающего значения при диагнозе ранней беременности и ставят ее наряду с другими вероятными признаками беременности.

Нужно заметить, что за последнее время делаются попытки усилить чувствительность изучаемой реакции, но, повидимому, практических результатов они еще не дали (Zondeck). На основании исследований Küstner'a<sup>1)</sup> можно думать, что более чувствительной и постоянной реакция искусственной гликозурии является в модификации, предложенной Roubitschek'ом и состоящей в том, что вслед за принятием 10 грм. виноградного сахара исследуемая получает инъекцию 0,5 мгр. адреналина.

Что касается причин гликозурии беременных, то различными авторами она объясняется различно. Пытаются объяснить ее влиянием печени, почек, надпочечников, рапсгеас, яичника, плаценты. Не вдаваясь в перечисление всех этих теорий, мы хотели-бы указать на интересные эксперименты Küstner'a, которые показывают, что гликозурия зависит от измененной деятельности яичника и связана с наличием в нем желтого тела.

Наблюдения Stolper'a<sup>2)</sup> над кастрированными животными и женщинами, а также целый ряд наблюдений различных авторов при опухолях и других заболеваниях яичников заставляют признать, что измененная деятельность яичников с характером гипофункции может дать явления почечной гликозурии. Наш случай, где мы получили положительную реакцию с флоридзином у климактерички, тоже стоит в соответствии с таким положением. Это обстоятельство имеет значение в том смысле, что еще больше обезценивает реакцию гликозурии, т. е. при дифференциальной диагностике между внеточной беременностью и заболеваниями придатков положительный результат реакции ничего доказать не может.

---

<sup>1)</sup> Zentr. f. Gyn., 1922, №№ 30, 33, 43; Monat. f. Geb. u. Gyn., Bd. LXII.

<sup>2)</sup> Gyn. Rundsch., 1913, Bd. VII. Цит. по Bauer'y.