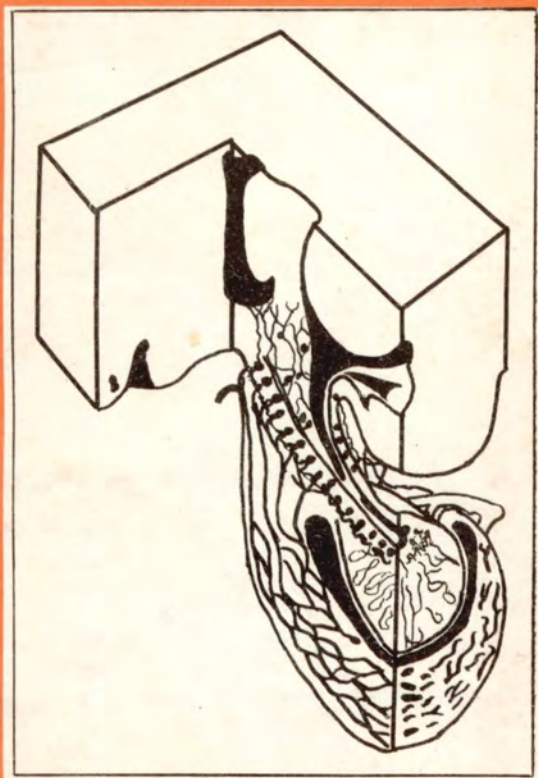


А.С. КАЛИНИЧЕНКО, Л.С. ЛАНЕЦКАЯ  
П.М. ТОРГУН, И.М. ВАСИНА

---

# СИНДРОМ ШИХЕНА



А. С. Калиниченко, Л. С. Ланецкая  
П. М. Торгун, И. М. Васина

# СИНДРОМ ШИХЕНА



Воронеж  
Издательство  
Воронежского университета  
1987

**Синдром Шихена** / А. С. Калининко, Л. С. Ланецкая, П. М. Торгун, И. М. Васина. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 1987. — 160 с.

В монографии на основе анализа большого клинического и экспериментального материала, полученного с помощью современных методов исследования, делаются выводы о развитии дистрофических и некротических изменений в гипофизе у женщин после массивных кровотечений в родах. Разработаны классификация степеней тяжести синдрома Шихена, таблица дифференциальной диагностики, форма учета результатов обследования больных. Приводятся данные о частоте встречаемости гипопитуитаризма среди женщин, перенесших кровотечение в родах.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, эндокринологов и терапевтов.

Библиогр. 211 назв. Ил. 35. Табл. 21.

Печатается по постановлению  
Редакционно-издательского совета  
Воронежского университета

Научный редактор —  
д-р мед. наук, проф. А. С. Калининко

Рецензенты:

д-р мед. наук, проф. А. И. Мацуев,  
засл. деятель науки РСФСР, д-р мед. наук,  
проф. И. И. Бенедиктов

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы стали особенно заметны успехи гинекологической эндокринологии. Опубликовано несколько монографий, в которых отражена сущность ряда нейро-эндокринных синдромов. В частности, трижды переиздана монография «Гинекологическая эндокринология» [25], обобщающая многолетний опыт работы выдающихся клиницистов — акушеров-гинекологов и содержащая специальный раздел «Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихена)», написанный К. Н. Жмакиным.

Однако в большей части публикаций освещаются лишь отдельные вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома Шихена на какой-то период времени или описываются единичные наблюдения. Полнее данные о синдроме Шихена отражены в диссертационных работах А. С. Толстых [75], В. Н. Серова [71], Г. В. Ибрагимовой [34]. И все же пока далеко не все клиницисты знакомы с этой тяжелой патологией. Отсутствуют данные о результатах длительного диспансерного наблюдения за больными с синдромом Шихена. Встречаются трудности в выборе дополнительных методов диагностики и терапии при клинически разных по тяжести формах послеродового гипопитуитаризма. До сих пор еще мало проведено исследований с применением современных методов по изучению состояния гипоталамо-гипофизарной системы как у женщин, погибших от кровотечений в родах, так и у экспериментальных беременных животных. Недостаточно публикаций по изучению содержания половых и гонадотропных гормонов с использованием радиоиммунологических методов у больных с синдромом Шихена и у женщин, перенесших массивные кровотечения в родах.

Все отмеченное выше побудило нас суммировать в настоящей монографии литературные и собственные клинико-экспериментальные данные о частоте, этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении послеродовой недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы. В работе использованы результаты многолетнего (до 20 лет) клинического наб-

людения за 34 больными, преимущественно с тяжелыми формами синдрома Шихена. Представлены данные гистохимического изучения гипофизов у 10 женщин, погибших от острой кровопотери, и 3 небеременных внезапно погибших женщин. Приведены результаты патологоанатомических исследований гипофизов у 37 беспородных собак-самок в хроническом и остром опытах (17 — в период беременности и в родах, 11 — в послеродовом периоде и у 9 небеременных собак); в качестве контроля использованы 5 интактных небеременных животных и 5 — во время беременности и послеродовом периоде.

Радиоиммунологические исследования гормонов у 10 больных с синдромом Шихена и 8 женщин после родов с кровотечениями выполнены в лаборатории ВНИИЦ по охране здоровья матери и ребенка. У 10 женщин после кровотечений в родах содержание эстрадиола, прогестерона и кортизола определялось в лаборатории Всесоюзного научно-исследовательского института незаразных болезней животных.

Авторы получают глубокое удовлетворение, если данная монография поможет врачам — акушерам-гинекологам, эндокринологам и терапевтам, патологоанатомам в распознавании и лечении такого тяжелого заболевания, как синдром Шихена.

## Глава I

### ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ШИХЕНА

Литературные данные о частоте развития гипопитуитаризма разноречивы. К. Н. Жмакин [25] объясняет это недостаточным использованием специальных методов исследования, различной трактовкой сущности патологии, недостаточным учетом «стертых» форм заболевания. Долгое время считалось, что гипопитуитаризм после родов возникает крайне редко и имеет лишь академическое значение [103, 104, 124].

В мировой литературе впервые недостаточность гипофиза описал в 1862 г. Nagher, затем в 1883 г. — Simpson (цит. по [197]). Но в то время не придавали должного значения связи этого осложнения с кровотечением в родах [180, 165]. Первое описание некроза передней доли гипофиза дано в 1909 г. Foghaneck. Два аналогичных случая после родов и аборта описаны в 1913 г. Glinski (цит. по [179]), причем автор предполагал связь патологии не с передней, а с задней долей гипофиза. В 1914 г. английский врач Simmonds (цит. по [179]) описал случай необычной болезни после родов у женщины, которая прежде была вполне здоровой: после септического осложнения у нее исчез аппетит, нарастала кахексия, развилась тяжелая адинамия, женщина быстро старилась и через несколько лет погибла. Такая клиническая картина длительное время была известна под названием болезни или кахексии Симмондса [158].

В 1937 г. патологоанатом из Ливерпуля Н. Sheehan впервые научно обосновал связь кровотечения в родах с последующим развитием некроза гипофиза, проявляющегося довольно типичной клинической картиной [179]. В многочисленных исследованиях он пришел к выводу, что заболевание развивается в основном после массивной кровопотери или шока в родах. Начиная с 40-х гг. нашего столетия значительно возрос интерес к этой форме патологии, которая стала име-

новаться по фамилии автора наибольшего числа исследований «синдром Шихена».

Анализ материала литературных источников не дает истинного представления о частоте возникновения синдрома Шихена, тем более что нельзя исключить возможность дублирования сведений. Так, К. Н. Жмакин [25] сообщает о публикации до 1913 г. данных относительно 48 случаев послеродовой недостаточности гипофиза. Н. Sheehan [179] пишет о 60 таких публикациях, R. Whitehead [207] — более чем о 100. Е. А. Васюкова [17] отмечает 206 случаев, описанных зарубежными авторами до 1960 г. А. Ф. Савельева с соавторами [67] сообщают о 160 наблюдениях в мировой литературе. Допуская возможность дублирования, Н. Sheehan в 1954 г. [184] приводит сведения о 323 случаях гипопитуитаризма — данные за 45 лет (табл. 1).

Таблица 1

*Частота встречаемости послеродовой недостаточности гипофиза по данным за 1908—1954 гг. [184]*

Годы	Число распознанных случаев		Всего
	при аутопсии	клинически	
1908—1939	33	32	
1939—1949	35	69	
1949—1953	29	125	
Итого	97	226	323

В работах 1965 г. Н. Sheehan [189, 190] указывает уже 885 случаев послеродовой недостаточности гипофиза, описанных за 10 последних лет, причем отмечает, что у 51 женщины диагноз был установлен лишь при аутопсии.

Перечень наибольшего числа публикаций с описанием синдрома Шихена (до 1980 г.) приведен нами в приложении III.

Наибольшее количество наблюдений в зарубежной литературе принадлежит следующим авторам (цит. по [189]): Lichtinger — 23; Kind — 25; Bernat de Andino — 34; Chishou с соавторами — 35; Sheehan за 17 лет — 50. С 1965 г. нам встретилось еще 89 публикаций зарубежных исследователей [97].

Первые сообщения о единичных наблюдениях больных с синдромом Шихена в отечественной литературе появились в 1960—1961 гг. [66, 65]. Через 3—4 года были опубликованы обобщения более значительного числа наблюдений. Так, В. Ф. Шахновская [81] дает описание клиники 15 наблюдений, А. С. Толстых с соавторами [75] — 25; Е. А. Васюкова с соавторами [16] — 20; В. Н. Серов [71] — 34; С. П. Паша [62] — 31; Г. В. Ибрагимова [34] — 18. К настоящему времени в отечественной литературе описано 481 наблюдение синдрома Шихена, его клиники и лечения. Итак, не претендуя на абсолютную точность, также допуская возможность дублирования данных, мы установили, что к 1985 г. описано всего 1498 наблюдений синдрома Шихена.

А. Ф. Савельева с соавторами [67], анализируя 20 своих наблюдений, считают, что среди других форм эндокринной патологии частота встречаемости синдрома Шихена составляет 1%. Для клинициста акушера-гинеколога имеет значение не столько абсолютное число наблюдений названной патологии, сколько сведения о ее частоте по отношению к числу родов. Эти сведения разноречивы. Н. Sheehan [180] сообщает о 2 тяжелых и 7 легких случаях послеродового гипопитуитаризма на 10 000 родов. F. Rörke [170] считает эту патологию исключительно редкой, так как, по данным авторов многих стран, 1 случай тяжелой формы встречается на 100 000 родов. N. Schreiner [176] на 180 000 взрослого населения, в том числе на 21 273 роженицы, выявил 4 случая синдрома Шихена. В более поздних работах [189] Н. Sheehan указывает примерно 11—16 человек с гипопитуитаризмом на 1 млн населения в год. В обзорах литературы отечественных авторов есть данные о частоте синдрома Шихена, равной 0,1%.

В Воронежской области нами выявлен 1 случай тяжелой формы синдрома Шихена на 29 178 родов [76].

К настоящему времени накоплены данные о частоте встречаемости синдрома Шихена у женщин, перенесших кровотечения и шок в родах, хотя эти данные весьма разноречивы (табл. 2).

Судя по таблице, показатели частоты встречаемости синдрома Шихена составляют от 0,9 до 11—15%, достигая 40% среди рожениц с более массивными кровотечениями. Эти данные позволяют заключить, что послеродовой гипопитуитаризм не является исключительно редкой патологией. Вероятно, с



Частота встречаемости синдрома Шихена у женщин,  
перенесших кровотечения в родах

Авторы	Год	Частота форм гипопитуитаризма
H. Sheehan	1938	
	1954	от 15 до 40%
N. Schreiner	1959	4 из 315
N. Schneeberg et al.	1960	11%
G. Holtorff	1961	25%
Т. И. Кузьмина	1966	4,9%
С. П. Паша	1966	(7,4 ± 1,7%)
И. М. Васина	1970	1,3%
А. С. Толстых	1972	0,9%
Г. В. Ибрагимова	1973	18 из 135
T. Abdul-Karim	1974	1 из 336
В. Н. Серов	1978	1 из 253

учетом стертых и легких форм частота возникновения синдрома Шихена более значительна, чем принято считать. Это следует иметь в виду клиницистам при медицинской реабилитации женщин, перенесших кровотечения в родах.

В течение столетия с момента описания первых наблюдений гипопитуитаризма с характерной для него клинической картиной предлагалось несколько терминов для обозначения данной патологии. С 1914 г. симптомокомплекс недостаточности гипофиза любого этиопатогенеза именуется болезнью Симмондса или Симмондса — Глинского. Многие авторы [114, 196, 176 и др.] считают, что к болезни Симмондса — Глинского должны быть отнесены случаи гипопитуитаризма, не связанные с кровотечением в родах, а наблюдающиеся при опухолях гипофиза, изнуряющих инфекциях и др. Заслуга H. Sheehan состоит в том, что он один из первых выделил среди многих причин некроза передней доли гипофиза нозологическую единицу, а именно заболевание, развивающееся после кровотечений и шока в родах. В дальнейшем синдром послеродовой недостаточности гипофиза стал именоваться синдромом Шихена.

Учитывая многообразие симптомов патологии периферических эндокринных желез, некоторые авторы считают более целесообразным термин «пангипопитуитаризм», другие [18] — предлагают объединить болезнь Симмондса и синдром Шихе-

на, называя их церебро-гипофизарной недостаточностью с выпадением функции тех или иных периферических эндокринных желез. Большинство отечественных авторов [25, 71] выделяют симптомокомплекс гипофизарной недостаточности с выпадением функции периферических желез внутренней секреции, развившийся после родов, в нозологическую форму «синдром Шихена». Мы также пользуемся этим последним термином.

В своих первых трудах [179, 180, 181] и многочисленных последующих работах Н. Sheehan считал причиной симптомокомплекса гипопитуитаризма акушерские кровотечения и шок. Действительно, в полутора тысячах описанных в литературе случаев синдрома Шихена основной его причиной были акушерские кровотечения в родах. Это подтверждают и наши наблюдения: у всех 34 женщин с типичной клиникой синдрома Шихена были массивные кровотечения, у 19 из них сопровождавшиеся тяжелым геморрагическим коллапсом. Имеется также ряд публикаций с описанием синдрома Шихена, развившегося после кровотечений во время абортот и выкидышей в сроки 9—26 недель. В отечественной литературе приведено 19 таких наблюдений [52, 71, 81 и др.]. 59 подобных наблюдений описали G. Gati с соавторами [95, 125].

В мировой литературе имеются немногочисленные сообщения о случаях гипопитуитаризма, развившегося после кровотечений другой этиологии. Так, G. Rieffel [167] описал недостаточность гипофиза после кишечного кровотечения; нам встретилось описание 12 наблюдений гипопитуитаризма после кровотечений, связанных с травмой [112].

В дальнейшем было показано, что синдром гипопитуитаризма возникает при наличии и разрешении беременности, причем чаще его развитию предшествует неблагоприятный преморбидный фон, на это четко указали В. Н. Серов [71], К. Н. Жмакин [25]. Существует ряд факторов, способствующих развитию синдрома Шихена. Так, по данным В. Н. Серова, из 38 больных с этой патологией у 15 имелись хронические воспалительные заболевания, наблюдался поздний приход месячных (15 лет  $\pm$  0,34 года), у 6 женщин были кровотечения при предшествующих родах, у каждой четвертой — отмечалась слабость родовой деятельности.

Аналогичные нарушения выявлены и у наших больных: хронические воспалительные заболевания, как соматические, так и в сочетании с аднекситом, эндометритом, отмечены у

17 женщин; своевременное становление менструальной функции было лишь у 3, у остальных — более позднее, при этом у 8 женщин имелись ее нарушения по типу нерегулярности и изменения интенсивности. Предшествующие роды у 4 и последние у 8 женщин протекали со слабостью родовой деятельности. У 7 больных до развития синдрома Шихена наблюдались кровотечения при предшествующих родах.

В одной из первых работ, подчеркивая своеобразие послеродового гипопитuitarизма, Н. Sheehan, R. Murdoch [180] исключали значение септической инфекции в его развитии. Позже Н. Sheehan [184] описал данные аутопсии у женщины, погибшей от сепсиса после малого кесарева сечения, у которой был обнаружен некроз гипофиза. В дальнейшем уже более определенно утверждалась роль септической инфекции в этиопатогенезе синдрома Шихена [49, 47, 71, 25]. Почти у половины наблюдавшихся нами больных (16 чел.) последние роды осложнились септическими (у 5) и другими послеродовыми инфекционными заболеваниями (эндометрит, мастит — у 11).

Одним из неблагоприятных факторов в развитии рассматриваемой патологии считается наступление повторных беременностей через короткий интервал времени. Среди обследованных нами 17 повторнородящих у 8 интервал в наступлении повторных беременностей составил 1—2 года.

Анализ собственных наблюдений и данных литературы позволяет полностью согласиться с мнением К. Н. Жмакина [25] о значении неблагоприятного преморбидного фона для развития синдрома Шихена в послеродовом или послеабортном периодах. Запоздалое начало менструальной функции у 1/3 наблюдавшихся нами женщин, ее нарушения, слабость родовой деятельности и кровотечения при предшествовавших беременностях допускают возможность того, что патология регуляторных систем играет определенную роль в этиологии гипопитuitarизма.

Вопрос о патогенезе синдрома Шихена дискутируется на протяжении полутора столетий. После убедительных работ Н. Sheehan [178, 188], N. Schreiner [176], J. Teter [197] не вызывает сомнений участие в нем передней доли гипофиза. Последующие работы осветили механизм, характер, объем поражения аденогипофиза, расширили возможности диагностики этого страдания [100, 88, 92, 61, 90]. В многочисленных публикациях основой патогенеза синдрома Шихена при-

нято считать наличие некроза гипофиза. Свои суждения по этому вопросу мы выделили в отдельную главу (III). Нами установлено, что кровотечение при беременности и в родах приводит к функциональным сдвигам, развитию очаговых дистрофических, некробиотических и некротических изменений железистой паренхимы аденогипофиза. Характер этих изменений зависит от особенностей течения беременности, родов и интервала времени от начала кровотечения до летального исхода.

Некроз гипофиза объясняют выраженной во время беременности гиперплазией и гипертрофией его клеток, особенно более функционально активной передней доли. Такой степени гиперплазии аденогипофиза (с увеличением в 2 раза) не наблюдается ни при каких других состояниях [58, 169, 127]. При физиологических условиях течения беременности кровоток в гипофизе замедлен вдвое в связи с недостаточностью анастомозов между сосудами передней и задней его долей, своеобразием строения передней (верхней) артерии, питающей гипофиз, наличием выраженных сфинктеров центральной и спиральной артериол, богатством венозной сети в аденогипофизе. Указанные анатомические условия кровообращения легко приводят к гипоксическим состояниям при кровопотере, тем более что даже без кровотечения во время беременности потребность в кислороде возрастает в 3 раза [71].

Некоторые авторы связывают ишемию гипофиза с сосудистым спазмом, особенно при назначении сосудосуживающих средств: питуитрина, препаратов спорыньи [176]. В эксперименте на беременных крысах установлено отрицательное действие на гипофиз тонизирующих сосуды средств в случаях, когда некроз гипофиза у животных возникал после введения им больших доз препаратов спорыньи [153, 111].

При подробном анализе аутопсии у 11 погибших женщин в первые часы и дни после родов Н. Sheehan [179] предполагал, что развитие некроза гипофиза происходит еще во время родов, — возможно, в момент отделения плаценты. При этом он писал о какой-то особой картине тромбоза, называя его «асептическим». В 50-е гг. появились данные о сочетании акушерского шока и кровотечений в родах с тромбозом сосудов и некрозом гипофиза при наличии аналогичных изменений в легких, почках, печени, надпочечниках; было описано 44 соответствующих наблюдения. Писали о выпадении

дении фибрина в отсутствие фибринолитической фазы [104], о частых афибриногенемических кровотечениях в подобных случаях [170]. Однако из-за отсутствия в те годы фундаментальных работ по свертыванию крови авторы могли лишь констатировать такие патологоанатомические находки, косвенно указывающие на развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

За период 1983—1985 гг. в реанимационном отделении Воронежской областной клинической больницы погибло 2 женщины после массивной кровопотери в родах (3000,0 и 5000,0 мл) через 5 суток после родов (эти случаи не вошли в число описываемых). Клиника родов у них была аналогична таковой у большей части наблюдавшихся нами больных с синдромом Шихена. Коагулограммы у этих 2 женщин исследовались в динамике и были типичными для внутрисосудистого свертывания крови. На аутопсии установлено полное расплавление гипофиза, некротические изменения в других органах. Сходство клиники родов у погибших и у наблюдаемых нами больных позволяет предположить у последних возможность однотипных изменений гомеостаза, т. е. наличие у них ДВС-синдрома, а также соответствующих, но еще совместимых с жизнью изменений аденогипофиза.

В патогенезе поздних токсикозов всегда отмечаются гипоксия, гипоксемия, гиповолемия — факторы, предрасполагающие к развитию внутрисосудистого тромбоза. В настоящее время определенно доказано, что при беременности, осложненной поздним токсикозом, происходят более глубокие изменения гомеостаза, к родам усиливается тромбофилическое состояние, т. е. наблюдается высокая готовность к развитию ДВС-синдрома. Из анализируемых нами 34 случаев синдрома Шихена в 13 у женщин имелся поздний токсикоз II—III степени тяжести; 5 родильниц перенесли септические осложнения, при которых (сейчас это определенно установлено) возникает ДВС-синдром. Все указанное дает нам основание высказаться о возможном участии внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе синдрома Шихена у наших больных. Литературные данные последних лет, основанные на глубоких исследованиях гомеостаза, бесспорно, подтверждают роль ДВС-синдрома в развитии некротических изменений гипофиза [36, 51].

В работах Е. А. Васюковой, Г. В. Ибрагимовой [19, 34] представлены данные о выявлении антител к тканям гипо-

физа у женщин после нормальных родов в титре 1:2 — 1:4; аналогичные результаты приведены и в анализируемых ими литературных источниках. Авторы предполагают, что в процессе обратного развития гипофиза после родов его структурно измененные белки попадают в кровь и сопутствуют образованию антител. У 30—40% женщин, обследованных после кровотечений, титр антител был увеличен до 1:128. У больных с синдромом Шихена антитела определены в более высоком титре — от 1:40 до 1:12 500. Такие же данные привела О. П. Коротич [41].

Установлено, что в первые сутки после родов у рожениц с кровопотерей более 600 мл происходит снижение уровня эндогенного кортикотропина. По мнению Е. А. Васюковой, возможен следующий патогенез синдрома Шихена у беременных: высокая чувствительность сосудистой стенки к спазму предрасполагает к развитию ишемии и некроза гипофиза при кровотечении в родах; на фоне снижения уровня АКТГ, гормонов надпочечников создаются дополнительные иммунологические предпосылки к прогрессированию ишемических процессов в гипофизе, дальнейшему увеличению титра антител к его тканям; постепенное нарастание последнего с увеличением длительности заболевания способствует более четкому проявлению клинических симптомов синдрома Шихена.

Анализ клинического течения заболевания у 4 наших больных позволяет предположить возможность именно такого механизма патогенеза повреждения у них церебро-гипоталамо-гипофизарной системы. У одной больной массивная кровопотеря наблюдалась после криминального выкидыша и повторялась при трех последующих родах, наступавших через каждые 2 года и сопровождавшихся кровопотерями до 1500 мл; тогда и выявились симптомы гипопитуитаризма. У второй женщины, рожавшей трижды, в каждом случае роды сопровождались кровотечением в объеме 1000, 1500 и 1200 мл, коллапсом; в период от первых до третьих родов постепенно прогрессировали симптомы синдрома Шихена. Третья больная перенесла массивную кровопотерю при повторных родах в объеме 1400 мл, у нее отмечалась гипогалактия. Через год произошли третьи роды с кровопотерей 600 мл, коллапсом; после них выявилась картина пангипопитуитаризма. У четвертой женщины кровопотеря в объеме 1000 и 1500 мл наблюдалась при вторых и третьих родах, синдром Шихена проявился после третьих родов.

Еще в ранних работах [181] Н. Sheehan обратил внимание на тот факт, что у некоторых пациенток характер клинических проявлений гипопитуитаризма не соответствует степени некротических изменений гипофиза. Позднее другие авторы отмечали проявление тяжелой клинической картины гипопитуитаризма при жизни больных и отсутствие изменений гипофиза на аутопсии. R. Eskamilla [114] глубоко проанализировал клиническое течение 259 случаев болезни Симмондса, в 57 из них особенности клинической картины позволили ему сделать вывод, согласно которому в патогенезе гипопитуитаризма играет роль не только патология гипофиза, но и повреждение серого бугра. В литературных ссылках на работы 30-х гг. автор приводит данные о больших изменениях в гипоталамусе у больных гипопитуитаризмом при нормальной структуре гипофиза. Как подчеркивает в многочисленных работах Е. А. Васюкова, для проявления клиники гипопитуитаризма существенное значение имеют сложные церебро-эндокринные сдвиги, характерные для родов и послеродового периода, изменения же самого гипофиза совсем не обязательны.

Многие авторы указывали на наличие у больных гипопитуитаризмом выраженных вегетативно-трофических симптомов [2, 3, 39, 40, 66, 74], однако клинических признаков органического поражения анимальной нервной системы не описывали. Подтверждением концепции, основанной на признании роли нарушений высших регуляторных систем в патогенезе синдрома Шихена, являются данные электроэнцефалографических исследований [2, 40], при которых зарегистрированы замедление и снижение электрической активности головного мозга с амплитудой 10—15 мВ — «плоские кривые», дизритмия ЭЭГ, наличие у отдельных больных пароксизмальности ритма, амплитудной асимметрии за счет резкого снижения лабильности нервных клеток; установлено угнетение активирующего влияния ретикулярной формации, ствола мозга, снижение процессов лабильности больших полушарий; определены нарушения в мезодиэнцефальной области [29, 27].

Позднее В. Н. Серов [71] провел клинические исследования с использованием современных лабораторных тестов, записью ЭЭГ у больных гипопитуитаризмом и подтвердил патогенетическую роль гипоталамо-гипофизарной системы, а также уточнил некоторые механизмы развития заболевания. Как видим, до 1978 г. опубликованы немногочисленные дан-

ные о патогенезе синдрома Шихена на основе собственных клинико-лабораторных наблюдений авторов.

При обследовании наших больных помимо клинических проявлений выпадения функции периферических эндокринных желез, нарушения лактации, выпадения гонадотропной, тиреотропной, адренокортикотропной функций, указывающих на нарушение в области медиобазальной, аденогипофизарной зоны гипоталамуса, мы обнаружили и другие проявления гипоталамических нарушений: диэнцефальные кризы, расстройство сна, вегетативные нарушения, нарушение поведенческих реакций и адаптации. Возникновение несахарного диабета у больных указывало на поражение гипофизотропной зоны гипоталамуса. Одновременно у 16 больных проявились симптомы органического поражения центральной нервной системы: глазные симптомы, парез черепно-мозговых нервов, патологические рефлексы, внутрочерепная гипертензия. У 10 больных были установлены изменения ЭЭГ, характерные для поражения центральной нервной системы. Таким образом, при синдроме Шихена у наших больных имелись клинически четкие признаки поражения церебро-гипоталамо-гипофизарной системы [47]. Наши клинические наблюдения были дополнены и подтверждены последующими лабораторно-инструментальными исследованиями, оценкой гормонального профиля на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и периферических эндокринных желез. Подробно клинико-лабораторно-инструментальные данные представлены нами в главах, посвященных клинике и диагностике синдрома Шихена.

Исходя из собственных клинических наблюдений, лабораторно-инструментальных показателей, а также данных литературы, можно заключить, что основная причина возникновения пангипопитуитаризма — это акушерские кровотечения в родах и после аборта, особенно в случаях тяжелого геморрагического коллапса, а также септические проявления, особенно у женщин с неблагоприятным преморбидным фоном.

В патогенезе синдрома Шихена главная роль принадлежит поражению церебральной и гипоталамо-гипофизарной систем в результате развития ДВС-синдрома. Патологическая кровопотеря на фоне замедленного кровотока в расширенных сосудах гиперплазированного в связи с беременностью гипофиза при наличии гипоксии особенно неблагоприятна. Длительный коллапс ведет к рефлекторному сосудистому спаз-



му, что на фоне имеющейся к моменту родов гиперкоагуляции способствует внутрисосудистому свертыванию крови. Затем развиваются функциональные, дистрофические, некробиотические и некротические изменения в гипофизе и гипоталамусе. Все это служит причиной проявления церебральных и гипоталамических симптомов в первую неделю после родов. Ранняя алактация в послеродовом периоде, вероятно, зависит от резкого перенапряжения структур церебрально-гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующих лактацию и обеспечивающих дополнительную выработку пролактина при беременности. Это наиболее уязвимое звено на ранней стадии патогенеза синдрома Шихена. В дальнейшем выпадают гонадотропная, тиреотропная и адренкортикотропная функции гипофиза, что обусловлено постепенно развивающимся повреждением нейро-эндокринной системы.

В свете современных представлений синдром Шихена относится к нейро-эндокринным заболеваниям, механизмы развития которых стало возможно исследовать только в последнее время благодаря достижениям нейроэндокринологии. Важная роль в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы отводится нейротрансмиттерам, главными из них являются биогенные амины — серотонин, дофамин и норадреналин. Нейротрансмиттеры активно участвуют в регуляции секреции гипоталамических нейрогормонов и непосредственно влияют на выработку гипофизарных гормонов [74]. Изучение основных звеньев патогенетических механизмов синдрома Шихена позволит улучшить лечение и профилактику этого заболевания.

## Глава II

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕКОТОРЫЕ ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В АДЕНОГИПОФИЗЕ ПОСЛЕ МАССИВНЫХ КРОВОПОТЕРЬ В РОДАХ**

Изучение послеродового гипопитуитаризма ведется с 1937 г., после того как Н. Sheehan [179], опубликовал наблюдения, касающиеся 76 женщин, умерших от массивной кровопотери во время беременности и раннем послеродовом периоде. У 11 из них был обнаружен некроз аденогипофиза (у

7 — полный, у 4 — отдельные очаги некроза). Все 11 женщин погибли спустя сутки и позднее с момента начала кровотечения. Н. Sheehan [179—184] констатировал зависимость между тяжестью кровотечения и степенью выраженности некроза аденогипофиза у женщин, умерших через 12—35 ч после родов. Данные табл. 3 свидетельствуют о нарастании частоты некроза передней доли гипофиза при увеличении объема кровопотери и тяжести шока в родах. Автор расширил известный до этого этиологический круг гипофизарной недостаточности (опухоль, инфекция, травма, состояние после гипопизэктомии), указав на значение сосудистых нарушений.

Таблица 3

*Зависимость некроза передней доли гипофиза от степени кровотечения и шока в родах [181]*

Кровотечение, родовой шок	Некроз передней доли гипофиза, число случаев			
	не установлен	незначительный	средний	обширный
Не было	92	—	—	—
Легкие	13	5	—	—
Умеренные	13	4	2	3
Тяжелые	7	2	3	9
Очень тяжелые	2	1	1	10

В последующие годы в литературе появились сообщения о единичных случаях некроза передней доли гипофиза у женщин, умерших через несколько суток после родов, осложненных острой массивной кровопотерей [132, 117, 205, 107, 122, 133, 146].

Н. Sheehan [189] в обзорной статье сообщил о том, что за 10 лет в мировой литературе приведено 54 случая некроза аденогипофиза у женщин, умерших после родов, осложненных острой кровопотерей и шоком [66, 161, 116, 126, 85, 149].

Несмотря на наличие значительного количества работ, свидетельствующих о развитии некроза передней доли гипофиза после массивных кровопотерь в родах, ряд исследователей при аналогичной патологии родов у женщин не обнаружил каких-либо некротических изменений в аденогипофизе. М. Sercekl (1957 г.) ни в одном из 12 летальных исходов у родильниц после геморрагического шока не выявил некроза

аденогипофиза. Автор присоединяется к мнению Н. Sheehan [184], согласно которому патологические изменения в аденогипофизе возникают лишь спустя 12—14 ч после родов; в его же наблюдениях смерть у женщин наступила через 6—8 ч после родов: М. Wiesendanger [209] при исследовании аденогипофиза женщин, умерших через 14 ч после тяжелого кровотечения и коллапса в родах, также не обнаружил некроза передней доли гипофиза.

В отечественной литературе имеются сообщения о патологических изменениях аденогипофиза при ожоговом шоке, злокачественных опухолях и некоторых неопухольевых заболеваниях [59, 60, 31]. Морфологические изменения в гипофизе людей, умерших от разных причин, систематически изучала Б. И. Монастырская [54—58]. Она приводит два случая смерти женщин в родах от атонического кровотечения с последующей ампутацией матки; в аденогипофизе этих женщин не обнаружено выраженных деструктивных изменений и отмечается лишь функциональное напряжение всех его клеточных элементов.

Патологические изменения в аденогипофизе экспериментальных животных ряд исследователей изучал путем пересадки гипофиза или пересечения его ножки [103, 104, 144, 141].

Некоторые авторы изучали аденогипофиз после экспериментальных кровотечений у животных. Результаты этих исследований противоречивы. G. Franko [116, 121] после массивных кровотечений у небеременных крыс выявил некрозы в аденогипофизе. G. Nassar с соавторами [153] производили кровопускание (из расчета 1,4—3% от массы тела) беременным крысам и ни в одном случае не обнаружили некротических изменений в гипофизе. G. Urdike, Y. Coquey [200] вызывали геморрагический шок у 33 крыс и 9 собак в разные сроки беременности и в родах. Кровопускание производили из расчета 34% от общего объема крови. Животных забивали через 1—19 суток. У всех животных некротические изменения в гипофизе также не были отмечены.

Отечественные авторы [69], изучая влияние острой массивной кровопотери на аденогипофиз, 36 животным (крысам) с разной продолжительностью срока беременности производили отсасывание крови из сердца в количестве 30—40% общего объема. Крыс забивали через двое суток после пункции. Авторы отметили выраженный спазм кровеносных сосу-

дов (капилляров) аденогипофиза, гиперэозинофилию и уменьшение базофильных клеток с ПАС-положительной реакцией. В одном случае были выявлены деструктивные участки с измененными клетками, не имеющими четких границ.

Нами [13, 78] выявлены деструктивные и некротические изменения в аденогипофизе женщин после массивных кровопотерь в родах, а также у экспериментальных животных (собак), перенесших массивную кровопотерю в поздние сроки беременности, в родах и послеродовом периоде. Другие авторы [93, 96, 23, 24] подтвердили возможность развития некрозов в гипофизе беременных собак после массивной кровопотери. Однако в целом вопрос о патологических изменениях аденогипофиза после массивных кровопотерь в родах продолжает оставаться спорным и недостаточно изученным. Необходимо также подчеркнуть, что большинство авторов при исследовании аденогипофиза человека и животных после массивных кровопотерь учитывали лишь некротические изменения в этом органе, детальный же анализ железистой паренхимы с учетом функциональных изменений клеточных элементов не проводился. Это объясняется сложностью строения гипофиза и еще недостаточной изученностью его в норме, особенно при беременности.

Нами изучены морфологические и гистохимические изменения в аденогипофизе 10 женщин, умерших после массивных кровопотерь в родах и послеродовом периоде. Для изучения аденогипофиза в норме были использованы гипофизы трех практически здоровых, внезапно погибших женщин детородного возраста. При секции гипофизы извлекались в возможно ранние сроки после смерти (в основном до 24 ч). В качестве фиксаторов использовались насыщенный раствор сулемы с формалином в отношении 9:1 и 10%-ный нейтральный формалин. Гипофизы фиксировались в течение 48 ч и заливались в парафин. Готовились серийные горизонтальные срезы толщиной 6 мкм. Депарафинированные срезы окрашивались гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, по методу Маллори, азановым методом Гейденгайна. Применяли гистохимические реакции: ШИК-реакцию по Мак-Манусу и Хочкиссу [63] с доокраской срезов гематоксилином Гарриса и 1%-ным водным раствором оранжевого G, а также одну ШИК-реакцию, без дополнительных окрасок, и окраску альдегидфуксином по Хэлми в модификации Дыбана [30]. Для выявления ДНК использовали реакцию Фельгена. Кроме того, измеря-

ли диаметры ядер эозинофилов, базофилов и клеток беременности (по 100 измерений для каждого типа клеток при помощи окуляра-микрометра). Результаты измерений обрабатывались статистически.

При изучении аденогипофиза у небеременных женщин прежде всего обращает на себя внимание выраженное трабекулярное его строение. Между трабекулами обнаруживаются тонкие прослойки соединительной ткани. В центре аденогипофиза тяжи соединительной ткани заметно утолщаются. Трабекулы обычно имеют различную величину и форму и характеризуются компактным расположением клеток. Однако местами имеются участки с нечетко выраженными железистыми ячейками, при этом клеточные элементы в них располагаются обособленно, что, по-видимому, нужно рассматривать как следствие посмертных изменений [31, 4].

В передней доле гипофиза небеременных женщин выявляется три типа клеток: оксифилы (эозинофилы), базофилы и хромофобы. На горизонтальных срезах гипофизов обнаруживается своеобразная зональность в распределении основных типов клеточных элементов: базофилы и хромофобные клетки преобладают в центре и переднем отделе аденогипофиза, оксифилы — в латеральных зонах. Оксифилы отличаются наименьшей величиной, имеют округлую или овальную форму. Ядра этих клеток богаты ДНК, округлы, располагаются, как правило, эксцентрично, средний диаметр их колеблется от  $(5,07 \pm 0,021)$  до  $(5,17 \pm 0,025)$  мкм (табл. 4).

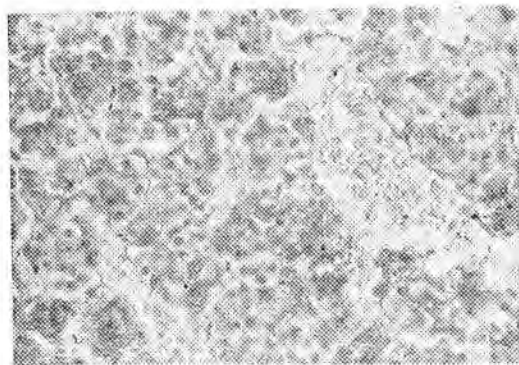
Таблица 4

*Средний диаметр ядер клеток аденогипофиза у небеременных женщин, мкм*

№ наблюдения	Эозинофилы ( $M \pm m$ )	Базофилы ( $M \pm m$ )
1	$5,16 \pm 0,037$	$5,85 \pm 0,041$
2	$5,17 \pm 0,025$	$5,70 \pm 0,028$
3	$5,07 \pm 0,021$	$5,33 \pm 0,024$

Базофилы располагаются преимущественно в центре аденогипофиза по ходу толстых соединительнотканых прослоек. В этих местах нередко формируются небольшие трабекулы, состоящие исключительно из базофилов. Число базофилов уменьшается в переднем и особенно в боковых отделах аде-

ногиофиза. Базофильные клетки имеют овальную или округлую форму и содержат в цитоплазме многочисленные ШИК-положительные гранулы, окрашивающиеся также альдегидфуксином по Хэлми — Дыбану. Ядра этих клеток лежат обычно у одного из полюсов цитоплазмы. Наряду с такими клетками наблюдаются базофилы полигональной формы (рис. 1) с округлыми ядрами, расположенными в центре. Цитоплазма этих базофилов характеризуется резко ослабленной ШИК-реакцией (см. рис. 1). Средний диаметр ядер базофильных клеток несколько больше такового у оксифилов — от  $(5,33 \pm 0,024)$  до  $(5,85 \pm 0,041)$  мкм (см. табл. 4). Хромофобные клетки локализованы преимущественно в местах расположения базофилов, реже между оксифилами. Они не имеют выраженной цитоплазмы и отличаются наиболее крупными светлыми ядрами.



*Рис. 1.* Базофилы полигональной формы, с небольшим содержанием ШИК-положительного материала в цитоплазме, расположенные вокруг сосудов. Фиксация: смесь еулема — формалин (9:1). ШИК-реакция. Об. 24, ок. 6

Гистологическое строение аденогиофиза у беременных женщин иное, чем у небеременных: наряду с типичными оксифилами и базофилами в нем в значительном количестве обнаружены гипертрофированные клетки с крупными ядрами, отличающиеся резким полиморфизмом (табл. 5). Эти клетки располагаются во всех отделах аденогиофиза, но преимущественно в боковых его зонах — местах локализации эозинофилов. Они слегка эозинофильны, хорошо окрашиваются оранжевым G и дают слабую ШИК-положительную реакцию. Преобладающие эозинофильные, оранжевые, слабо ШИК-положительные клетки в гиофизе беременных женщин соответствуют клеткам беременности, которые были описаны мно-

Средний диаметр ядер клеток аденогипофиза у беременных женщин, мкм

№ наблюдения	Эозинофилы (M±m)	Клетки беременности (M±m)	Базофилы (M±m)
1	5,00±0,058	7,42±0,041	6,57±0,027
2	5,69±0,076	—	6,66±0,043
3	6,01±0,081	7,74±0,054	6,83±0,042
4	5,70±0,058	7,77±0,087	6,69±0,046
5	5,41±0,042	7,07±0,037	6,93±0,042
6	5,68±0,061	6,97±0,024	6,91±0,039
7	5,37±0,060	7,00±0,027	6,79±0,039
8	4,79±0,040	—	5,90±0,040
9	4,46±0,066	—	—
10	3,94±0,041	—	—

гими авторами [115, 164, 118, 142, 134]. Базофилы имеют чаще овальную или округлую форму с хорошо выраженной ШИК-положительной цитоплазмой. Для ядер базофилов по сравнению с таковыми в клетках аденогипофиза небеременных женщин характерно достоверное ( $P < 0,001$ ) увеличение среднего диаметра до ( $6,57 \pm 0,027$ ) мкм (см. табл. 5). В различных отделах аденогипофиза наблюдается появление межклеточного ШИК-положительного коллоида. Следует отметить, что дистрофические процессы в железистой паренхиме аденогипофиза отсутствуют, однако в некоторых железистых ячейках отмечаются посмертные изменения, характеризующиеся дискомплексацией клеточных элементов.

Таким образом, в аденогипофизе беременных женщин по сравнению с аденогипофизом небеременных обнаруживается глубокая перестройка железистой паренхимы. Обращают на себя внимание, во-первых, появление специфических клеток беременности с гипертрофированной эозинофильной цитоплазмой и крупными ядрами; во-вторых, значительное увеличение размеров ядер базофильных клеток. Эти изменения следует расценивать как результат резкого усиления функциональной активности секреторных клеток аденогипофиза во время беременности.

При гистологическом исследовании аденогипофиза женщины, умершей после острой массивной кровопотери на 14-й

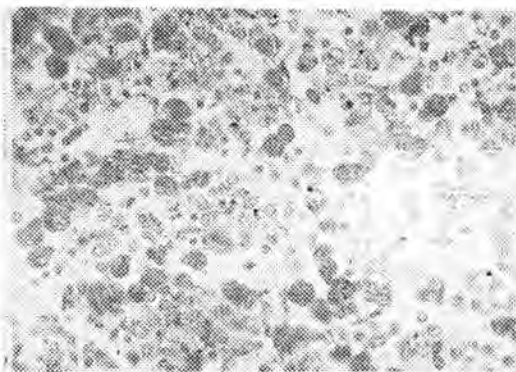
неделе беременности, обнаружено компактное строение трабекул. В последних преобладали эозинофильные клетки и в значительном количестве встречались базофилы. Хромофобы были представлены единичными клетками. Среди эозинофилов реже встречались мелкие клетки: большая часть их имела гипертрофированную цитоплазму. Ядра эозинофильных клеток отличались по форме и величине, преобладали крупные ядра, принадлежащие гипертрофированным клеткам. В меньшем количестве выявлены небольшие ядра, более интенсивно окрашивающиеся по Фельгену на выявление ДНК и принадлежащие мелким эозинофильным клеткам. Средний диаметр ядер эозинофилов составлял  $(5,69 \pm 0,076)$  мкм (см. табл. 5). Все эозинофилы были ШИК-отрицательны, но хорошо окрашивались оранжем G и эозином. Базофилы в значительном количестве обнаруживались в центре аденогипофиза. В переднем его отделе они встречались реже и обычно были представлены единичными клетками. Базофилы имели округлую или неправильную форму и содержали ядра, средний диаметр которых составлял  $(6,66 \pm 0,043)$  мкм. Ядра были расположены, как правило, эксцентрично, однородны по величине, округлы. Цитоплазма базофилов была компактной и содержала большое количество плотно расположенных мелких гранул, интенсивно окрашивающихся реактивом Шиффа и альдегидфуксином. В отдельных базофилах, имевших интенсивную ШИК-положительную цитоплазму, окраска альдегидфуксином по сравнению с другими базофильными клетками была выражена слабее. Необходимо отметить, что посмертных изменений и дистрофических процессов в этом аденогипофизе не было обнаружено. Отмеченные гипертрофия цитоплазмы и укрупнение ядер эозинофильных и базофильных клеток следует рассматривать как признаки их гиперактивного состояния.

Следовательно, в ранние сроки беременности после массивной кровопотери в аденогипофизе не происходит каких-либо патологических изменений, однако при этом возникает функциональное напряжение оксифильных и базофильных клеток.

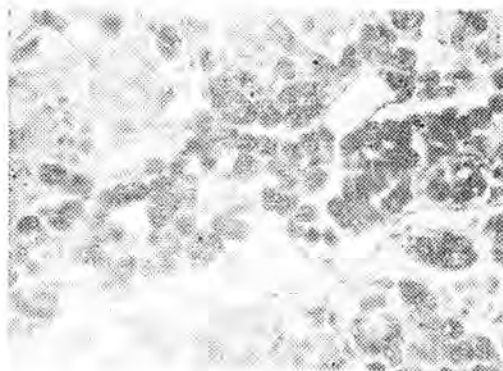
У двух женщин, умерших через 3—8 ч после родов, не выявлены дистрофические процессы в аденогипофизе. Гипертрофированные эпителиальные трабекулы аденогипофиза имели характерное строение. Они состояли преимущественно из клеток беременности, отличавшихся гипертрофированной ци-



топлазмой и крупными ядрами. Типичные мелкие эозинофильные клетки встречались реже и располагались, как правило, на периферии трабекул (рис. 2). Базофилы имели в основном овальную форму и преобладали в центральной части аденогипофиза. В значительном количестве они встречались также в переднем его отделе. В центре аденогипофиза некоторые гипертрофированные трабекулы состояли только из ба-

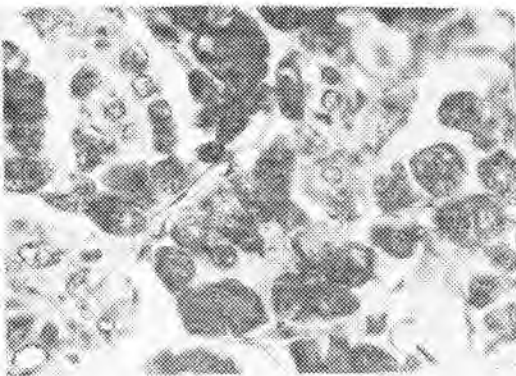


*Рис. 2.* Единичные мелкие эозинофилы по периферии железистых ячеек. Базофилы с большим количеством гликопротеидов. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). ШИК-реакция, гематокселин. Об. 24, ок. 6



*Рис. 3.* Структура железистых ячеек в центре аденогипофиза, состоящая исключительно из овальных или округлых базофилов, богатых ШИК-положительным материалом. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). ШИК-реакция, гематокселин. Об. 24, ок. 6

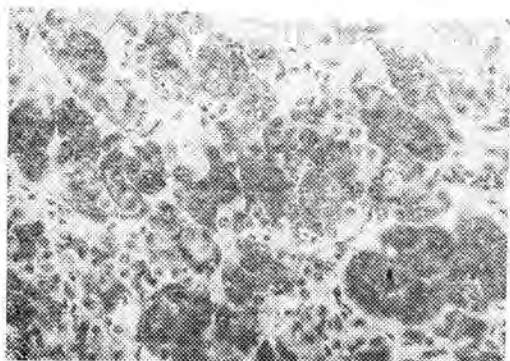
зофилов (рис. 3). В их цитоплазме обнаруживалось высокое содержание ШИК-положительного материала (рис. 4), интенсивно окрашивавшегося альдегидфуксином по Хэлми — Дыбану. В отдельных базофилах ШИК-положительная зернистость распределялась неравномерно. Значительная часть



*Рис. 4.* Гипертрофированные базофилы и клетки беременности. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). ШИК-реакция. Об. 45, ок. 6

базофилов отличалась гипертрофированной цитоплазмой и более крупными ядрами (рис. 5). В этих клетках в меньшем количестве выявлялся ШИК-положительный материал и обнаруживалась менее интенсивная окраска альдегидфуксином. Некоторые базофилы, имевшие гипертрофированную цитоплазму и крупные ядра, были полностью лишены ШИК-положительных гранул и характеризовались диффузной слабо выраженной ШИК-реакцией (рис. 6).

Таким образом, в случаях острой массивной кровопотери в родах базофилы в аденогипофизе отличаются по форме, величине, содержанию ШИК-положительного материала и интенсивности окраски альдегидфуксином. Базофилы, характеризующиеся наличием обильной ШИК-положительной и альдегид-положительной зернистости, находятся, по-видимому, в



*Рис. 5.* Гипертрофированные базофилы полигональной формы с небольшим содержанием гликопротеидов. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). ШИК-реакция. Об. 24, ок. 6

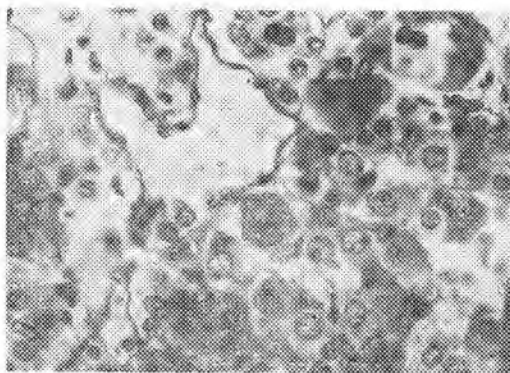


Рис. 6. Крупные полигональные базофилы с гомогенной слабо ШИК-положительной цитоплазмой. Об. 45, ок. 6

фазе завершения накопления секреторных гранул. Значительное уменьшение в гипертрофированных базофилах ШИК-положительной зернистости и полное ее исчезновение связано с интенсивным выведением секреторных гранул в результате высокого функционального напряжения клеток [21].

Как мы видели, в аденогипофизе двух умерших родильниц все железистые элементы, особенно клетки беременности и базофилы, находились в состоянии высокой функциональной активности. Это подтверждено также карิโอметрическими исследованиями, которые показали некоторое увеличение размеров ядер оксифилов. Особенно резким было увеличение среднего диаметра ядер клеток беременности — до  $(7,74 \pm 0,054)$  и  $(7,77 \pm 0,087)$  мкм. Различия по сравнению с диаметром ядер этих же клеток аденогипофиза (наблюдение 1, табл. 5) достоверны ( $P < 0,001$ ). Ядра клеток беременности отличались резким полиморфизмом. Средний диаметр ядер базофильных клеток составлял  $(6,83 \pm 0,042)$  и  $(6,69 \pm 0,046)$  мкм, при этом ядра базофилов также характеризовались резким полиморфизмом.

У трех родильниц, умерших через 3—8 ч после родов, осложненных острой массивной кровопотерей, в аденогипофизе наряду с функциональным напряжением клеточных элементов отмечались значительно выраженные дистрофические изменения в первую очередь клеток беременности. Средний диаметр их ядер был уменьшен до  $(7,07 \pm 0,037)$  и  $(6,97 \pm 0,024)$  мкм. Типичные эозинофилы дистрофическим изменениям не подвергались. Базофилы в этих случаях не только не претерпевали дистрофии, но, напротив, у двух родиль-

ниц было отмечено достоверное ( $P < 0,001$ ) увеличение среднего диаметра их ядер, увеличение размеров цитоплазмы, а также исчезновение секреторных ШИК-положительных гранул. В одном наблюдении обнаружены начальные стадии дистрофии клеток беременности; отмечаются пикноз их ядер, уплотнения цитоплазмы; значительная часть клеток беременности оставалась без изменений; типичные мелкие эозинофилы и базофильные клетки дистрофическим изменениям не подвергались. В двух других случаях дистрофия клеток беременности была выражена более резко (рис. 7, 8). Местами наблюдались особенно тяжелые дистрофические изменения клеток беременности. Вокруг дистрофически измененных клеток обнаруживались скопления лимфоидных и макрофагальных элементов. В некоторых трабекулах, заполненных исключительно клетками беременности, выявлялись небольшие некротические очаги.

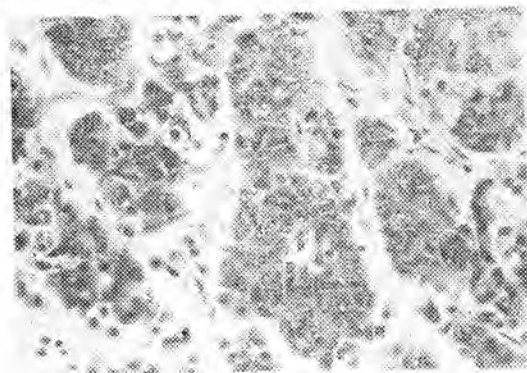


Рис. 7. Дистрофия клеток беременности. Фиксация: 10%-ный раствор формалина. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 24, ок. 6.

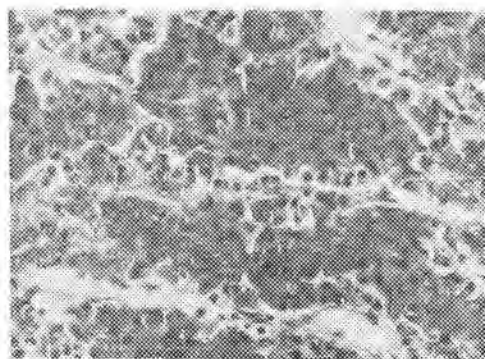


Рис. 8. Типичные эозинофилы без признаков дистрофии по периферии железистых ячеек. В центре — дистрофические изменения клеток беременности. Фиксация: 10%-ный раствор формалина. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 24, ок. 6.

У одной родильницы, умершей через 3 ч после родов, осложнившихся острой массивной кровопотерей, в аденогипофизе были обнаружены наиболее обширные и тяжелые дистрофические изменения как оксифилов, так и базофилов. В аденогипофизе в меньшем количестве встречались специфические клетки беременности, преобладали эозинофильные клетки и в небольшом количестве содержались базофилы; еще реже выявлялись хромофобные клетки. Почти во всех отделах аденогипофиза были выражены пикноз ядер и атрофия цитоплазмы эозинофильных клеток (рис. 9). Средний диаметр ядер этих клеток достоверно ( $P < 0,001$ ) уменьшен до  $(4,79 \pm 0,040)$  мкм (см. табл. 5). Для базофилов характерны небольшие размеры, слабо выраженная ШИК-реакция. Цитоплазма базофилов была компактной и не содержала секреторных гранул. Средний диаметр ядер, сохранивших округлую форму, уменьшен до  $(5,90 \pm 0,040)$  мкм ( $P < 0,001$ ).

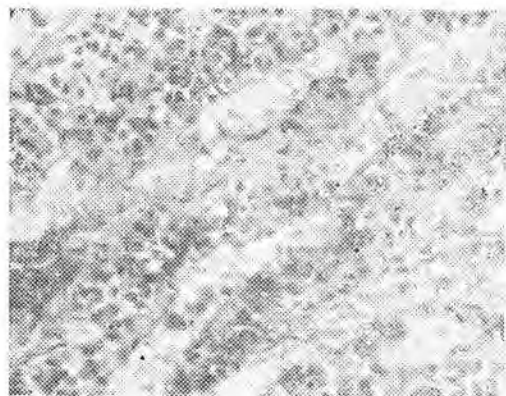
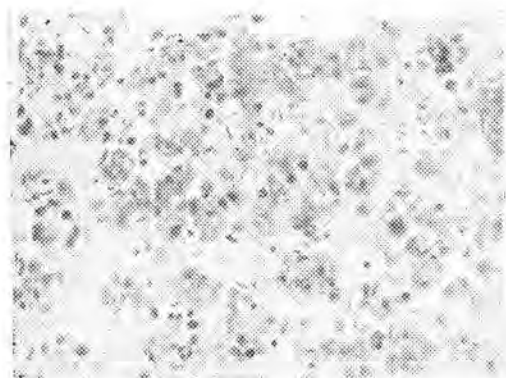


Рис. 9. Резко выраженные атрофические и дистрофические изменения железистых клеток. Сосуды расширены и переполнены кровью. Фиксация: 10%-ный раствор формалина. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 24, ок. 6

В этом наблюдении наряду с резко выраженными атрофическими и дистрофическими изменениями железистых клеток отчетливо заметны сосудистые расстройства. Многочленные кровеносные сосуды были сильно расширены и переполнены кровью, местами отмечались кровоизлияния в эпителиальные трабекулы. Наряду с этим выражены изменения со стороны соединительнотканной стромы. Соединительнотканские прослойки были утолщены, разрыхлены, а в некоторых местах выявлялись распад и растворение соединительнотканских волокон.

У двух женщин, умерших через 7 и 30 суток после родов, осложненных кровопотерей, в аденогипофизе обнаружены тяжелые и массивные некробиотические и некротические изменения. При гистологическом исследовании в аденогипофизе обеих женщин обратил на себя внимание массивный пикноз ядер клеточных элементов. В значительном количестве обнаружены круглые темноокрашенные ядра, средний диаметр которых был резко уменьшен до  $(4,46 \pm 0,66)$  и  $(3,84 \pm 0,041)$  мкм. Основная масса ядер имела неправильную круглую или треугольную форму (рис. 10). Значительная часть ядер подверглась лизису, эти ядра слабо или почти не окрашивались по Фельгену на выявление ДНК. Цитоплазма клеток была уплотнена и окрашивалась диффузно; границы между клетками, как правило, отсутствовали. Аналогичные некротические изменения клеточных элементов обнаруживались на обширной площади горизонтальных срезов аденогипофиза.



*Рис. 10.* Некроз железистой паренхимы. Пикноз и лизис ядер. Отсутствие границ между клетками. Фиксация: 10%-ный раствор формалина. Окраска гематоксилин-эозином. Об. 24, ок. 6

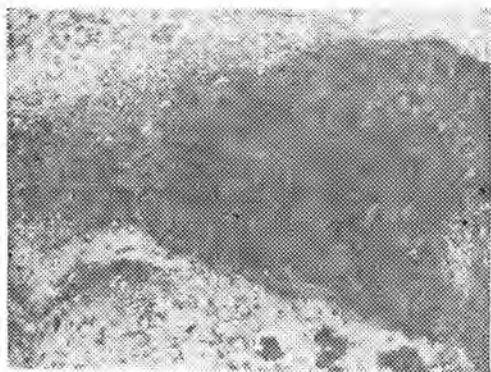
У женщины, умершей через 7 дней после родов, осложненных атопическим кровотечением с последующей острой почечной недостаточностью, наряду с обширными некротическими изменениями железистой паренхимы аденогипофиза наблюдались также кровоизлияния, особенно в его периферической части. Базофилы были резко уменьшены, содержали мелкие пикнотические ядра неправильной формы, цитоплазма которых не имела четких границ и была почти лишена ШИК-положительной зернистости. Местами были видны крупные со-

суды, вокруг которых ткань подвергалась некробиозу и была пропитана многочисленными эритроцитами. Стенки сосудов не нарушены, отмечалась лишь десквамация эндотелия. Кровоизлияния имели, по-видимому, диапедезный характер. Среди обширных участков железистой паренхимы, находящейся в состоянии некробиоза и некроза, в сосудах отмечалось скопление ШИК-положительного материала. В мелких сосудах весь просвет был заполнен этим веществом, в крупных сосудах ШИК-положительный коллоидоподобный материал занимал пристеночное положение. На обычных препаратах, окрашиваемых гематоксилин-эозином, этот ШИК-положительный материал оставался слабо-розовым. Наряду с некрозом железистой паренхимы обнаруживались значительные изменения со стороны соединительнотканной стромы. В некротических очагах отмечались распад и растворение соединительнотканых волокон.

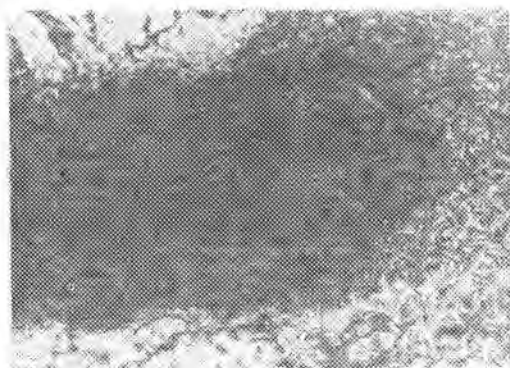
У женщины, умершей через 30 суток от перитонеального сепсиса, сосудистые расстройства в аденогипофизе были выражены слабо. Местами базофильные клетки в сравнении с другими клеточными элементами не подвергались некрозу. Эти базофилы отличались небольшой величиной, содержали пикнотические ядра и компактную цитоплазму. Последняя, как правило, сохраняла ШИК-положительную реакцию и окрашивалась альдегидфуксином. В центральном отделе аденогипофиза обнаруживались обширные скопления ШИК-положительного коллоида (рис. 11), слабо окрашивавшегося эозином и более интенсивно — оранжем G. В коллоиде выявлялись значительные участки некротически измененных клеток железистой паренхимы аденогипофиза. Окружающая некротически измененная ткань была пропитана коллоидом (рис. 12), что связано, по-видимому, с развитием тяжелого некротического процесса.

Следует отметить, что у двух женщин, умерших через 3—8 ч после острой массивной кровопотери в родах, мы не выявили в аденогипофизе дистрофических процессов, однако у них отмечены признаки усиления функциональной активности клеток беременности и базофилов. У трех родильниц, умерших в те же сроки при кровотечении, возникшем на фоне более тяжелого состояния (токсикоз второй половины беременности, разрыв матки), в аденогипофизе обнаружены дистрофия клеток беременности, тогда как базофилы и типичные эозинофильные клетки оставались без изменений. У





*Рис. 11.* Скопление коллоида в некротически измененной паренхиме аденомиофиброза. Фиксация: 10%-ный раствор формалина. ШИК-реакция. Об. 6, ок. 12



*Рис. 12.* Накопление коллоида в местах некроза железистой паренхимы. Фиксация: 10%-ный раствор формалина. ШИК-реакция. Об. 6, ок. 12

одной из них в аденомиофиброзе были выявлены наиболее обширные дистрофические процессы и сосудистые расстройства, что, по-видимому, можно объяснить особенностями течения беременности и родов (токсикоз второй половины беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, интранатальная смерть плода). На вскрытии кроме анемии внутренних органов у этой роженицы обнаружен некротический нефроз. В более поздние сроки смерти — через 1—4 недели после родов, осложнившихся массивной кровопотерей, — тяжелые некробиотические изменения и массивные некрозы в аденомиофиброзе были выявлены у женщин, перенесших в послеродовом периоде острую почечную недостаточность и перитонеальный сепсис. При этом также



наблюдались сосудистые нарушения, которые, по-видимому, играют важную роль в развитии тяжелых патологических процессов.

Таким образом, в аденогипофизе женщин, умерших после острой массивной кровопотери в родах, наблюдаются характерные морфологические изменения. Степень их выраженности неодинакова и зависит от особенностей течения беременности, родов и продолжительности жизни после перенесенного массивного кровотечения.

Для подтверждения данного вывода мы моделировали острую кровопотерю в эксперименте — геморрагический коллапс — путем кровопускания из расчета 42—45% общей массы крови животного. В ходе эксперимента обращали внимание на общее состояние животного, его поведение, рефлексы; регистрировали артериальное давление, дыхание, центральное и периферическое венозное давление, записывали электрокардиограммы и энцефалограммы. Артериальное давление поддерживали на уровне шока II степени (70—60 мм рт. ст.) периодическим внутриартериальным нагнетанием небольших количеств крови. Критерием тяжести состояния животного считали частоту пульса и степень гипотензии. Экспозиция геморрагического коллапса составляла 3 ч. По истечении этого времени приступали к выведению животного из состояния геморрагического коллапса.

Забой выживших подопытных животных (24) производили через 3—5 суток (13) и через 2—3 месяца (11). Контрольных животных (5 небеременных, 5 во время беременности и послеродовом периоде) и животных опыта забивали в одно и то же время года (весна, осень). Гипофиз извлекали сразу после забоя, взвешивали на торзионных весах и фиксировали в насыщенном растворе сулемы с формалином в отношении 9:1. Депарафинированные срезы обрабатывали используя те же гистологические и гистохимические методики исследования, что и при обработке гипофизов женщин, умерших после массивных кровопотерь в родах. Производился подсчет оксифилов, базофилов и хромофобных клеток в 10 полях зрения центральной и боковых зон аденогипофиза, цифровые данные обрабатывались статистически.

В первой серии опытов мы изучали морфологические и гистохимические изменения аденогипофиза после массивных кровопотерь у небеременных собак. Средняя абсолютная масса гипофиза у интактных небеременных собак составляла

( $64 \pm 8,2$ ) мг, относительная его масса — ( $0,6 \pm 0,068$ ) мг на 100 г массы тела.

Эпителиальные тяжи передней доли гипофиза были окружены тонкими прослойками соединительной ткани и построены из трех типов клеток: оксифилов, базофилов и хромофобов (рис. 13, 14). Обращала на себя внимание характерная закономерность в расположении основных типов клеток. В боковых зонах преобладали оксифилы — ( $50,8 \pm 1,4$ ) %, хромофобные клетки составляли ( $37,1 \pm 1,4$ ) %, базофилы — ( $12,1 \pm 1,0$ ) %.

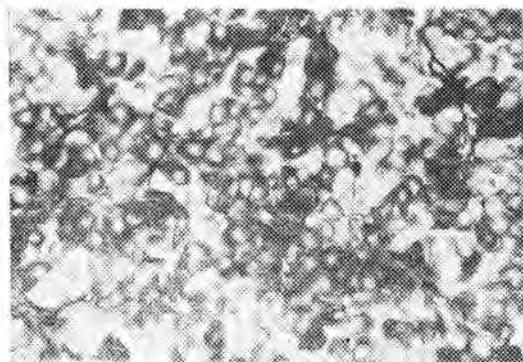


Рис. 13. Центральная зона аденогипофиза небеременной собаки. Отчетливо видны ШИК-положительные базофилы. ШИК-реакция. Об. 24, ок. 6

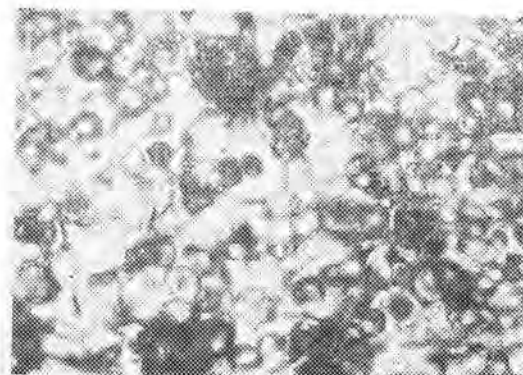


Рис. 14. Тот же аденогипофиз, что и на рис. 19. Центральная зона. Видны различной формы базофилы, оксифилы и светлые хромофобы. Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 45, ок. 6

В центральной зоне аденогипофиза в большом количестве были представлены хромофобные клетки — ( $48,1 \pm 2,8$ ) %, численность оксифилов составляла ( $29,6 \pm 2,1$ ) %, базофи-

лов —  $(22,3 \pm 1,9) \%$ . Здесь выявлялись в основном гипертрофированные базофилы, цитоплазма которых обладала интенсивной ШИК-реакцией и хорошо окрашивалась альдегидфуксином по Хэлми — Дыбану. Их ядра отличались полиморфизмом и располагались чаще всего эксцентрично. Наряду с гипертрофированными базофилами, но реже встречались овальной формы мелкие базофилы, более интенсивно окрашивавшиеся альдегидфуксином в темно-фиолетовый цвет. Оксифилы в центре аденогипофиза были небольшими, ШИК-отрицательными, но хорошо окрашивались оранжем G. Хромофобные клетки отличались наименьшей величиной и имели светлую окраску.

В боковых зонах аденогипофиза содержались оксифилы, хорошо окрашивавшиеся оранжем G, и небольшие базофилы с ШИК-положительной цитоплазмой, интенсивно окрашивавшейся альдегидфуксином.

У небеременных собак на 3-и сутки после острой массивной кровопотери обнаруживалось увеличение абсолютной массы гипофиза до  $(87,5 \pm 1,8)$  мг, относительная его масса была незначительно уменьшенной — до  $(0,62 - 0,052)$  мг/100 г. Однако статистически достоверных различий между этими показателями у подопытных и контрольных животных не выявлено ( $P > 0,05$ ).

В центре аденогипофиза небеременных подопытных животных обнаружено увеличение численности базофилов до  $(45,2 \pm 3,9) \%$  (рис. 15). При этом количество хромофобных клеток по сравнению с центром аденогипофиза контрольных собак у них было достоверно уменьшено до  $(30,9 \pm 3,4) \%$ . Базофилы в центре аденогипофиза были резко гипертрофиро-

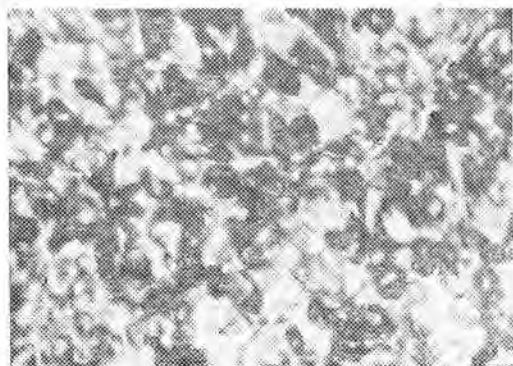


Рис. 15. Центр аденогипофиза небеременной собаки, перенесшей острую массивную кровопотерю. Увеличение количества и размеров базофилов. Окраска альдегидфуксином резко усилена. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 24, ок. 6

ваны, цитоплазма их — богата гликопротеидами и интенсивно окрашивалась альдегидфуксином. В некоторых базофилах наблюдалось уменьшение количества ШИК-положительных секреторных гранул. Относительное содержание оксифилов в центральном отделе было незначительно уменьшено — до  $(23,9 \pm 1,6) \%$ , при этом также отмечалась гипертрофия их цитоплазмы.

В боковых зонах аденогипофиза относительное содержание клеточных элементов изменялось мало. Различия в показателях по сравнению с контрольными животными статистически достоверны ( $P < 0,05$ ). Обращала на себя внимание гипертрофия цитоплазмы оксифилов (рис. 16). Некоторые оксифилы характеризовались частичной потерей оранжево-красной зернистости.



Рис. 16. Боковая зона аденогипофиза. Гипертрофия оксифилов, уменьшение численности хромофобов. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 24, ок. 6.

Следовательно, массивная кровопотеря у небеременных собак вызывает увеличение численности базофилов в центре аденогипофиза, гипертрофию базофилов и оксифилов во всех отделах. При этом отмечается частичная дегрануляция цитоплазмы этих клеток. Указанные морфологические признаки свидетельствуют о функциональном возбуждении передней доли гипофиза после массивной кровопотери.

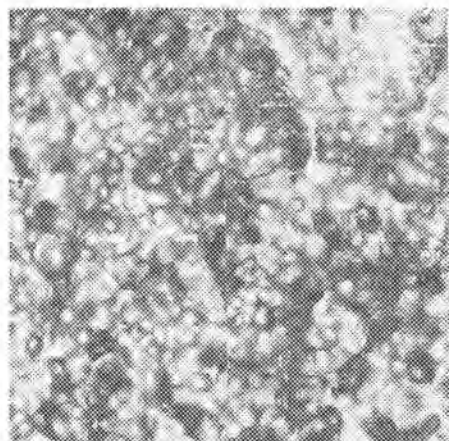
Во второй серии опытов исследовались морфологические изменения в аденогипофизе собак, у которых острая массивная кровопотеря моделировалась в период беременности и в родах.

У контрольных беременных собак абсолютная и относительная масса гипофиза составляла соответственно  $(99,6 \pm$

$\pm 13,4$ ) и  $(0,78 \pm 0,092)$  мг/100 г массы тела. Различия между показателями при сравнении с небеременными животными контрольной группы статистически недостоверны ( $P > 0,05$ ). На горизонтальных срезах гипофиза обращало на себя внимание резкое увеличение передней доли по сравнению с аналогичными срезами гипофизов небеременных собак. В центре аденогипофиза, по сравнению с небеременными контрольными животными, наблюдалось достоверное ( $P < 0,001$ ) увеличение количества оксифилов до  $(51,5 \pm 2,0)$  % и уменьшение — хромофобных клеток до  $(25,2 \pm 1,3)$  %. Численность базофилов не изменялась. Отмечалась гипертрофия цитоплазмы и ядер базофилов и оксифилов. Часть базофилов, отличавшихся наиболее интенсивной ШИК-реакцией, окрашивалась альдегидфуксином в темно-фиолетовый цвет. Некоторые базофилы с меньшим содержанием ШИК-положительного материала окрашивались альдегидфуксином в слабо-фиолетовый цвет. Оксифилы в центральной зоне аденогипофиза хорошо окрашивались оранжем G.

В боковых зонах аденогипофиза резко увеличивалось ( $P < 0,001$ ) количество оксифильных клеток — до  $(73,2 \pm 1,1)$  %, тогда как содержание хромофобов уменьшалось до  $(21,5 - 1,9)$  %, базофилов —  $(5,3 \pm 1,9)$  %. При этом большинство базофилов имело небольшую величину, округлую или полигональную форму с узким ободком гомогенной цитоплазмы, весьма интенсивно окрашивавшейся по Хэлми — Дыбану в темно-фиолетовый цвет (рис. 17). Оксифилы интенсивно окрашивались оранжем G, а также давали слабую ШИК-положительную реакцию.

У беременных собак через трое суток после эксперимента абсолютная и относительная масса гипофиза по сравнению с контрольными животными уменьшилась соответственно до  $(85,7 \pm 6,7)$  и  $(0,55 \pm 0,41)$  мг на 100 г массы тела ( $P < 0,05$ ). При гистологическом анализе материала были выявлены закономерные изменения в аденогипофизе. У собак, которым кровопускание было произведено при беременности 6—7 недель, по сравнению с контрольными животными отмечалось увеличение численности базофилов в центральной зоне гипофиза до  $(28,6 \pm 2,5)$  % и в боковых его зонах — до  $(13,7 \pm 1,1)$  % ( $P < 0,001$ ); форма и величина базофилов, а также тинкториальные свойства их цитоплазмы характеризовались значительной вариабельностью. Наряду с резко гипертрофированными базофилами, обладавшими интенсивной



*Рис. 17.* Боковая зона аденогипофиза беременной интактной собаки. Преобладают гипертрофированные оксифилы, хорошо окрашивающиеся гранжем С. Базофилы мелкие, неправильной формы, интенсивно окрашиваются альдегидфуксином. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 24, ок. 6

ШИК-реакцией и сильно окрашивавшимися альдегидфуксином, встречались в значительном количестве базофилы с выраженной дегранулированной цитоплазмой, слабо окрашивавшейся альдегидфуксином. Обращала на себя внимание резкая гипертрофия оксифилов, при этом в боковых зонах наблюдалось увеличение численности этих клеток до  $(76,7 \pm 1,3) \%$  ( $P < 0,05$ ), по-видимому, за счет трансформации хромофобов, количество которых было резко уменьшено до  $(9,6 \pm 1,9) \%$  ( $P < 0,001$ ). В центре аденогипофиза численность оксифилов по сравнению с боковыми зонами была уменьшена до  $(42,6 \pm 3,4) \%$  ( $P < 0,001$ ), наблюдалась ярко выраженная их дегрануляция. Такие клетки становились светлыми, и их трудно было отличить от хромофобов. Ядра этих клеток крупные, пузырьковидные, нередко отмечалось увеличение числа ядрышек.

Таким образом, острая массивная кровопотеря у беременных животных сроком 6—7 недель вызывает в аденогипофизе увеличение численности базофилов, резкую гипертрофию цитоплазмы базофилов и оксифилов и дегрануляцию клеток, преимущественно в центральной зоне. Эти признаки указывают на усиление функциональной активности базофильных и оксифильных клеток аденогипофиза.

В аденогипофизе подопытных животных, которым массивная кровопотеря была смоделирована в конце беременности и в родах, на 3-и сутки после эксперимента морфо-

логические и гистохимические изменения в передней доле гипофиза были неоднотипными. У одних животных этой группы в аденогипофизе обнаруживалось повышение функциональной активности секреторных клеток. Форма базофилов и интенсивность окраски их цитоплазмы сильно варьировали, особенно в центральной зоне аденогипофиза. Большинство базофилов имело полигональную форму, гипертрофированная цитоплазма их была равномерно выполнена мелкими гранулами, интенсивно окрашивавшимися альдегидфуксином. Часть базофилов содержала грубые гранулы, также интенсивно окрашивавшиеся альдегидфуксином. Цитоплазма некоторых базофилов была неравномерно заполнена ШИК-положительной и альдегидфуксин-положительной зернистостью. Участки цитоплазмы таких базофилов были лишены секреторных гранул. Реже встречались сильно дегранулированные базофилы с мельчайшей зернистостью. В боковых зонах аденогипофиза содержались в небольшом количестве округлые или отростчатые базофилы с грубыми ШИК-положительными гранулами, окрашивавшимися альдегидфуксином.

У других животных обнаруживались более резкие морфологические и гистохимические изменения в аденогипофизе. Как в центральной, так и в боковых зонах значительно увеличивалось количество дегранулированных, полностью опустошенных базофилов и оксифилов (рис. 18). Такие клетки имели светлую гипертрофированную цитоплазму и крупные пузырьковидные ядра. Эти изменения указывают на функциональное истощение клеток, что, по-видимому, является следствием резкого повышения их функции.

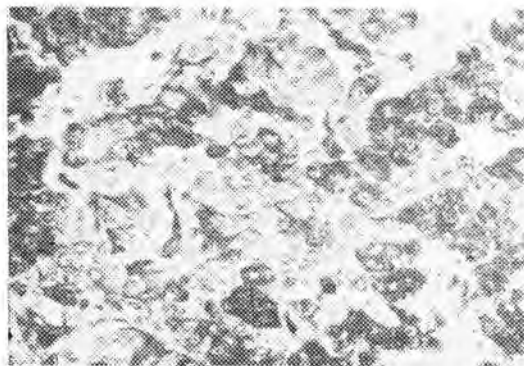
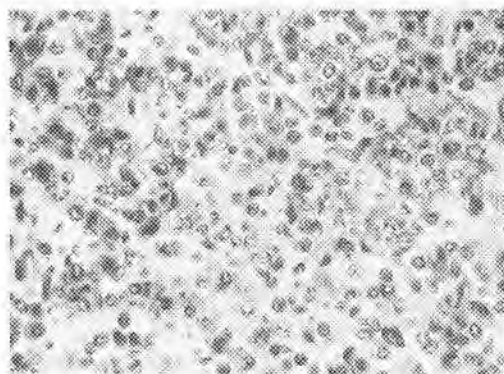


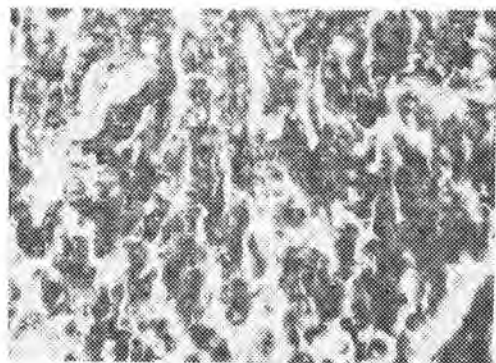
Рис. 18. Боковая зона аденогипофиза беременной собаки после острой массивной кровопотери (забой на 3-и сутки после опыта). Большинство оксифильных и базофильных клеток дегранулировано. Фиксация: смесь сулема — формалина (9:1). Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 24, ок. 6



Наряду с массивной дегрануляцией клеток наблюдалась дистрофия железистой паренхимы передней доли гипофиза (рис. 19). Отмечался пикноз ядер, исчезновение границ клеток. Местами встречались очаги более тяжелых некробиотических и некротических изменений паренхимы (рис. 20). Некробиоз железистых клеток отмечался в центре аденогипофиза, особенно в зоне, прилегающей к промежуточной доле. У этих подопытных животных наблюдался более длительный период гипотензии в ходе эксперимента по сравнению с другими животными данной группы, а патофизиологические показатели после проведенного лечения оставались ниже исходных.



*Рис. 19.* Аденогипофиз беременной собаки после острой массивной кровопотери (забой на 3-и сутки после опыта). Дистрофия оксифилов. Резко выраженные пикнотические изменения ядер. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска гематоксилин — эозином. Об. 24, ок. 6



*Рис. 20.* Тот же аденогипофиз, что и на рис. 19 (серийный срез). Некробиотические изменения оксифилов и базофилов в боковой зоне аденогипофиза. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 24, ок. 6



Интересно отметить, что дистрофии и некробиозу подвергались дегранулированные, опустошенные базофилы и оксифилы. Кроме того, тяжелые дистрофические и некробиотические изменения претерпевали оксифилы с компактной цитоплазмой. Такие клетки подвергались уплотнению и гомогенизации. Ядра их также уплотнялись, деформировались, становились гиперхромными. Границы клеток исчезали, ядра теряли четкие очертания, становились оранжево-положительными. Нередко в местах некроза железистой паренхимы отмечались значительные скопления коллоидоподобных масс (рис. 21).

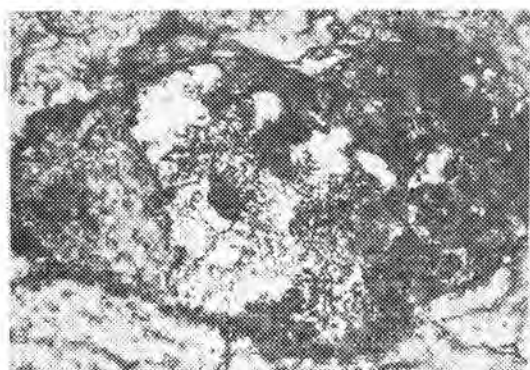
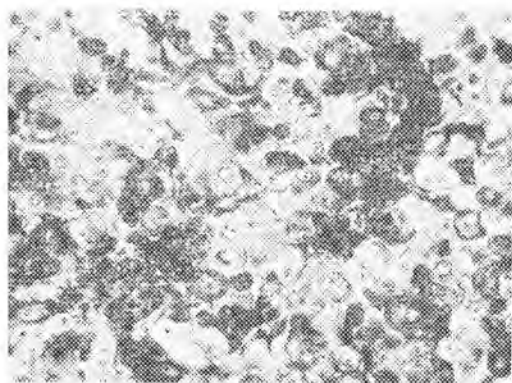


Рис. 21. Аденогипофиз собаки после острой массивной кровопотери в период родов. Скопление ШИК - положительного материала в местах некробиоза паренхимы. Фиксация: смесь сульма — формалин (9:1). ШИК-реакция. Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 6, ок. 12.

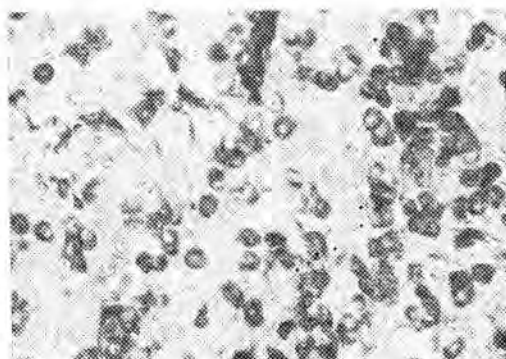
Следовательно, на 3-и сутки после острой массивной кровопотери у собак в конце беременности и в период родов в аденогипофизе наряду с признаками гиперактивного состояния секреторных клеток ярко выражены процессы функционального истощения, в первую очередь, резко гипертрофированных базофилов и оксифилов. Кроме того, обращают на себя внимание обширная дистрофия железистой паренхимы, а также тяжелые очаговые некробиотические и некротические изменения аденогипофиза.

У собак, перенесших острую массивную кровопотерю в послеродовом периоде (1—7 суток после родов), были обнаружены однотипные изменения. Абсолютная и относительная масса гипофиза составляла соответственно  $(77,6 \pm 6,7)$  мг и  $(0,62 \pm 0,035)$  мг/100 г. Через трое суток после эксперимента, как и у подопытных беременных животных, отмечались признаки активации железистой паренхимы. Однако для

всех животных этой группы были характерны более выраженные процессы дегрануляции резко гипертрофированных базофилов и оксифилов в передней доле гипофиза (рис. 22, 23). В центре и боковых зонах аденогипофиза обнаруживалось множество «светлых» клеток, цитоплазма которых была совершенно лишена зернистости. Такие клетки не окрашивались оранжем G и альдегидфуксинном. Следует отметить, что дегрануляция железистых клеток распространялась на большие участки передней доли гипофиза. Среди многочисленных дегранулированных клеток встречались единичные базофилы и оксифилы, цитоплазма которых была более или менее заполнена секреторными гранулами.



*Рис. 22.* Центральная зона аденогипофиза собаки, перенесшей острую массивную кровопотерю в послеродовом периоде (забой на 3-й сутки после опыта). Гипертрофия и частичная дегрануляция базофилов и оксифилов. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 24, ок. 6



*Рис. 23.* Тот же аденогипофиз, что и на рис. 22. Боковая зона. Значительная часть оксифилов дегранулирована. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска по Хэлми — Дыбану. Об. 24, ок. 6

Наряду с массовой дегрануляцией секреторных клеток, отражающей, как отмечено выше, их резкое функциональное истощение, в аденогипофизе у животных последней группы отмечались также обширные дистрофические, некробиотические процессы. В местах расположения опустошенных «светлых» клеток появлялись участки, не имевшие выраженных клеточных границ. По мере дальнейшего развития дистрофии «светлых» опустошенных клеток отмечались резкие изменения их ядер. Последние, утрачивая обычную структуру, в дальнейшем подвергались лизису. Границы этих клеток полностью исчезали. У некоторых животных данной группы, как и у подопытных в конце беременности, выявлялась другая разновидность дистрофии железистых клеток, выражавшаяся в гомогенизации, уплотнении цитоплазмы секреторных клеток. Ядра при этом подвергались пикнозу (рис. 24). Компактная цитоплазма клеток обычно сильно окрашивалась оранжем G; пикнотические ядра также хорошо воспринимали оранжем G. В дальнейшем дистрофические процессы переходили в более тяжелые некробиотические и некротические изменения, которые нередко распространялись на обширные участки паренхимы аденогипофиза. Характерно, что у собак, перенесших острую массивную кровопотерю в послеродовом периоде, так же как у собак в период родов, выявлялись скопления коллоидоподобных масс в очагах некроза железистой паренхимы.

Таким образом, у собак, перенесших острую массивную кровопотерю в послеродовом периоде, по сравнению с животными, у которых кровопотеря была смоделирована в конце

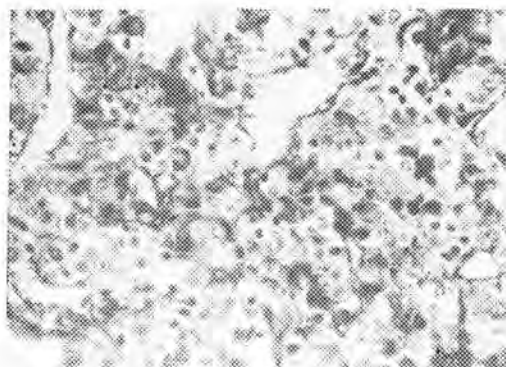


Рис. 24. Дистрофия оксифильных клеток аденогипофиза собаки в послеродовом периоде на 3-и сутки после опыта. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). ШИК-реакция. Окраска гематоксилином. Об. 24, ок. 6

беременности и в период родов, в аденогипофизе выявлены более тяжелые и обширные дистрофические, некробиотические изменения. Эти изменения следует поставить в связь с особенностями послеродового периода. Так, исходное артериальное давление у этих подопытных животных было ниже по сравнению с животными беременными и в родах. Венозное давление (исходное, в состоянии геморрагического коллапса) было также ниже ( $P < 0,005$ ). Патофизиологические показатели после проведенного лечения не достигали исходных значений.

У собак, павших после опыта, в аденогипофизе выявлены дистрофические и некробиотические изменения всех клеточных элементов (рис. 25). Они оказались более выраженными у тех животных, которые прожили 3—5 суток после опыта.

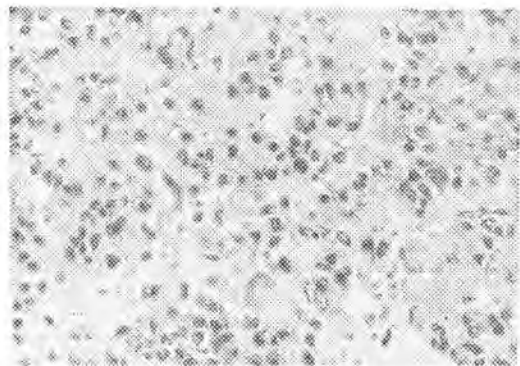
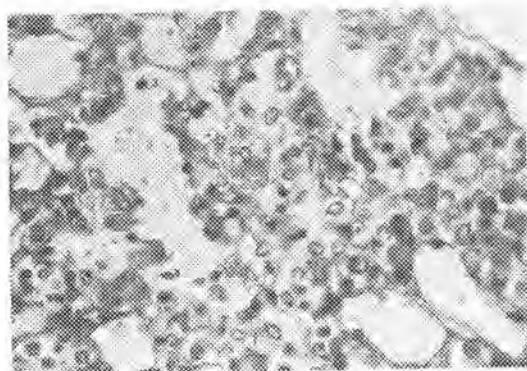


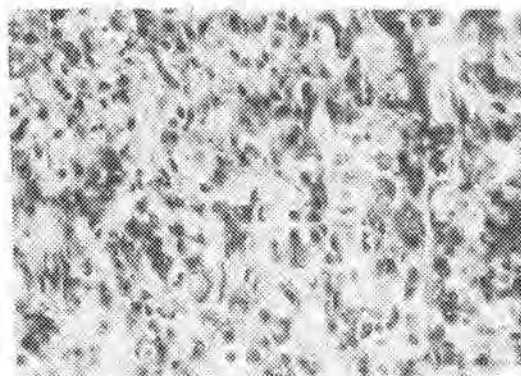
Рис. 25. Аденогипофиз беременной собаки, павшей через 3 суток после опыта. Дистрофия и некробиоз железистых клеток. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска гематоксилин — эозином. Об. 24, ок. 6

Особый интерес представляют данные об изменениях в аденогипофизе животных в более поздние сроки после кровотечения. Через 2—3 месяца у собак, перенесших кровопотерю в родах или послеродовом периоде, были отмечены участки дистрофически измененных клеток (рис. 26, 27). В местах некротических изменений клеток наблюдалось разрастание соединительной ткани и накопление коллоидных масс (рис. 28). Эти изменения были более выраженными у животных, перенесших кровопотерю в послеродовом периоде.

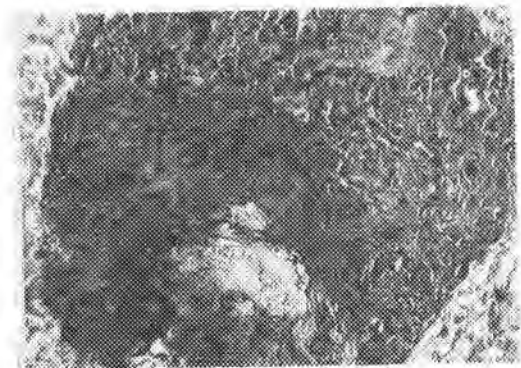
Как показали проведенные нами морфологические исследования аденогипофиза женщин после массивной кровопотери в родах и результаты экспериментов, кровотечения



*Рис. 26.* Аденогипофиз собаки, перенесшей острую массивную кровопотерю в родах (забой через 3 месяца после опыта). Дистрофия и некролиз клеток аденогипофиза. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). ШИК-реакция. Об. 24, ок. 6



*Рис. 27.* Тот же аденогипофиз, что и на рис. 26 (серийный срез). Некробиотические и некротические изменения клеток. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). Окраска плазмом по Гейденгайну. Об. 24, ок. 6.



*Рис. 28.* Острая массивная кровопотеря у собаки в послеродовом периоде (забой через 3 месяца после опыта). Скопление ШИК-положительного коллоида в местах некроза железистой паренхимы аденогипофиза. Фиксация: смесь сулема — формалин (9:1). ШИК-реакция. Об. 6, ок. 8

приводят к резким функциональным сдвигам, развитию очаговых дистрофических, некробиотических и некротических изменений железистой паренхимы. Характер этих морфологических изменений зависит от особенностей течения беременности, родов и интервала времени от начала кровотечения до летального исхода.

### Глава III

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ШИХЕНА

Как отмечено ранее, к настоящему времени число наблюдений синдрома Шихена достигло полутора тысяч. Клинические проявления этой патологии довольно полно описаны специалистами разных профилей, которые справедливо высказываются о наличии значительного полиморфизма, мозаичности течения синдрома Шихена, особенно в начале заболевания. Это обусловлено многообразием функций гипоталамо-гипофизарной системы и, следовательно, многообразием клинических проявлений при нарушении ее регулирующего влияния.

В первых публикациях по данной проблеме авторы высказывались о наличии параллелизма между степенью поражения гипофиза и выраженностью клинической картины. Указывали, что при поражении примерно 50% гипофиза клинические проявления заболевания могут отсутствовать, при поражении 60—75% — наблюдаются отдельные его симптомы и только при выключении 98—99% гипофиза проявляется типичная клиническая картина гипопитуитаризма [180, 176]. Указанные предпосылки подтверждались экспериментальными данными, когда при удалении 98—99% гипофиза наблюдалось выпадение его функции с атрофией трех периферических желез — щитовидной, надпочечников и гонад.

С увеличением числа наблюдений и накоплением обобщающих данных стало ясно, что далеко не всегда имеется пропорциональная зависимость клинических проявлений гипопитуитаризма от степени поражения гипофиза. Н. Sheehan, V. Summers [185] приводят результаты аутопсий, когда от гипофиза оставался участок в 1—5 мм<sup>3</sup> в тубулярной его части или небольшие участки в латерально-боковых отделах и сохранялась связь гипофиза с гипоталамусом. При

жизни у этих женщин не проявлялись клинические симптомы заболевания. В подобных случаях отдельные женщины долго пребывали в состоянии комфорта, у них наступали повторные беременности и роды. Высказывалось предположение о возможности регенерации оставшейся части гипофиза [198]. Это подтверждали экспериментальные исследования [7] и клинические наблюдения [191].

Z. Morandi с соавторами [150] предлагают выделять следующие формы клинических проявлений поражения гипофиза:

1) глобальную недостаточность, которая может протекать или а) в легкой клинической форме, или б) со всеми клиническими симптомами;

2) частичную недостаточность, проявляющуюся либо а) изолированным выпадением ФСГ и ЛГ функций, либо б) недостаточностью тиреотропной функции, либо в) недостаточностью АКТГ функции;

3) комбинированную недостаточность, проявляющуюся или а) выпадением ГТГ и ТТГ влияния, или б) выпадением ГТГ и АКТГ функции, или в) выпадением ТТГ и АКТГ функции.

H. Sheehan [186] и N. Schreiner [176] в более поздних работах стали указывать на определенную стадийность в развитии клинических проявлений гипопитуитаризма соответственно времени выключения функций подчиненных гипофизу периферических эндокринных желез: первоначально выпадает функция гонад, затем присоединяется недостаточность щитовидной железы и позже проявляется выпадение функции надпочечников. Но такая последовательность не абсолютна, и у 15% больных авторы регистрировали атипичское течение болезни, когда сексуальная функция могла не нарушаться при выпадении ТТГ функции или когда при выпадении последней сохранялись ГТГ и АКТГ функции [16, 176]. Другие авторы [183] наблюдали выпадение ГТГ функции с медленным, постепенным развитием тиреоидной и адреналовой недостаточности или сохранение ТТГ и АКТГ влияния при отсутствии ГТГ функции [163].

J. Teter [196] предлагает различать 2 группы симптомов поражения гипофиза: к группе ранних симптомов он относит атрофию молочных желез, депигментацию околососковых кружков и малых половых губ, восковидную бледность и су-

хость кожи, атрофию гениталий; поздним симптомом автор считает выпадение волос в подмышечных областях, признавая это критерием наибольшей тяжести заболевания.

Существует много мнений о времени возникновения первых клинических проявлений синдрома Шихена. Ряд авторов [156, 131, 174, 183] наблюдал первые симптомы гипопитуитаризма через 1—6 месяцев после патологических родов; В. Н. Серов [71] называет срок 1—1,5 года. Чаще указываются симптомы, которые послужили поводом для стационарного лечения больных, при этом отмечается, что интервал между сроком родов и их появлением составлял 3—5 лет [135, 187]. Как писал Н. Sheehan [180], возникнув через какой-то интервал после родов, заболевание в последующем может не выявляться полгода, год и несколько десятков лет (до 38—43), пока не наступит прогрессирование деструктивных изменений в гипофизе. Увеличение числа случаев ранней диагностики синдрома Шихена позволило установить его начальные симптомы, выявляемые уже в первые 3—4 суток после родов, — это возникновение головных болей, головокружений, обморочных состояний, оглушенности, жажды [40, 156].

Ряд авторов считает, что к концу года после родов к названным симптомам присоединяется недостаточность щитовидной железы, а затем — недостаточность надпочечников. Большинство же исследователей недостаточность функции щитовидной железы относят к симптомам более позднего периода [98]. Так, Н. Sheehan [182] высказывает мнение о развитии микседемы через 10—30 лет от начала заболевания, причем часто в это время проявлялись и изменения психики. Подобную клиническую картину J. Todd [199] наблюдал через 17 лет с момента появления первых симптомов гипопитуитаризма. При этом специалисты обращали внимание на наличие «типичного» лица больных: блестящего, «зеркального», с экзофтальмом. Отмечалась выраженная «триада» кожи: резкая бледность с восковым оттенком, сухость с ихтиозом легкой степени, истончением (как папиросная бумага), морщинами от атрофии подкожной клетчатки и ее придатков [3]. Недостаточность кровообращения проявлялась мраморностью кожи, синюшностью ногтей, кончика носа. Характерно снижение основного обмена до  $(-20) \dots (-30) \%$  [40, 37, 70, 181, 182, 184, 185, 153, 202]. Некоторые авторы наблюдали еще более значительное его снижение — до  $(-40) \dots (-67) \%$  [52]. Однако при выраженной клинике у отдельных



больных основной обмен оставался нормальным — от +1 до +4% [152].

Недостаточность надпочечников проявлялась снижением уровня глюкокортикоидов, в то время как минеральный обмен вначале не был нарушен. Такие больные депигментированы, не загорают из-за недостаточности гормона интермидина и нарушения синтеза меланина. Отмеченные признаки наблюдал у 42 из 57 больных R. Murdoch [152]. У больных выражена адинамия, зябкость, боли в коленных суставах. Классическими симптомами адреналовой недостаточности принято считать слабость, утомляемость, склонность к стрессам, сопровождающимся тошнотой, рвотой, обезвоживанием организма; обычно снижены АД, содержание глюкозы в крови. Подобную клиническую картину расценивают как «гипосупраренализм» [67]. За счет недостаточности АКГГ у женщин может наблюдаться гиперпигментация отдельных участков кожи — «грязные локти». У 33 из 57 больных R. Murdoch [152] наблюдал адренкортикальные кризы. Полное выпадение функции надпочечников считают относительно редким явлением.

В результате гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой недостаточности частично или полностью выпадают волосы на лобке, в аксиллярных областях, снижается оволосение на голове [182]. Эти явления J. Teter с соавторами [196] наблюдали через 2,5 месяца — 14 лет от начала заболевания.

Из-за недостаточной выработки гонадотропинов происходит суперинволюция гениталий: в соскобе у молодых женщин не находили эндометрия или не отмечалось его реакции на введение половых гормонов. Как показал проведенный Н. Sheehan [182] ретроградный анализ клиники заболевания при 88 аутопсиях, аменорея имела у 77, редкие менструации — у 9, нормальные — у 2 женщин. Автор заметил, что при сохранении менструального цикла деструктивные изменения гипофиза более значительны, чем у женщин со стойкой аменореей. Ряд других авторов также наблюдал сохранение менструальной функции при заболевании средней тяжести [42, 108]. Нарушение функции яичников считают одним из типичных симптомов гипопитуитаризма, причем оно не всегда сочетается с недостаточностью функции щитовидной железы и надпочечников [163].

Из других проявлений клиники синдрома Шихена исследователи отмечают наличие неврологических симптомов, их

называют «неврологическими масками» [26]. У некоторых больных на протяжении более чем 12 лет ставился диагноз неврологического заболевания с кризовым течением, периодическими психическими расстройствами. Такое состояние Л. Н. Аносова и Я. В. Панкова [3] расценивают как проявление гипотиреоидной энцефалопатии, что нашло отражение на ЭЭГ: снижение активности с «плоскими» кривыми, нерезко выраженной асимметрией зубцов [2], биоэлектрической реактивности, угнетением активности ретикулярной формации ствола мозга, снижением лабильности больших полушарий [29].

Ряд авторов считает синдром Шихена болезнью гипoadaptации. Возникающие иммунологические нарушения способствуют развитию артрита. Такую клинику Н. Sheehan наблюдал у 13,5% больных. Высказывается предположение, что в патогенезе артрита участвует гипонатриемия, вызванная недостаточностью функции гипофиза [106]. Обострение аутоиммунных нарушений возникает в связи с недостаточностью функций щитовидной железы и надпочечников.

Имеется ряд сообщений о сочетании синдрома Шихена с туберкулезом [37, 38]. Авторы, анализируя по 1—3 случая болезни, подчеркивают, что только через 7—17 лет от начала развития синдрома Шихена больным впервые ставился правильный диагноз.

Как своеобразии клиники синдрома Шихена описывается резко выраженный остеопороз костей конечностей, при котором иногда легко возникают множественные переломы.

При анализе клинических проявлений синдрома Шихена указывается на наличие анемии особой формы, так называемой гипофизарной [64]. Ее впервые описал в 1937 г. Snapper (цит. по [197]). Подчеркивается, что противоанемическая терапия у этих больных неэффективна. Клинической картине обычно соответствует монохромная анемия с лимфоцитозом, который Е. А. Васюкова [14] наблюдала у 12 из 22 больных. Иногда имеется эозинофилия. А. А. Крылов с соавторами [43], подчеркивая полиморфизм клиники синдрома Шихена, называют анемию своеобразной «клинической маской», сочетающейся с гипокинезией желудка, стойкой ахилией, надпочечниковой недостаточностью, но без гиперпигментации.

Собственные многолетние наблюдения за 34 больными с синдромом Шихена убедили нас в наличии многочисленных симптомов при этом заболевании, сопровождающихся многообразными изменениями лабораторных показателей. Длитель-

ность наших наблюдений за пациентками составила: 8—12 лет — 9 женщин; 13—14 лет — 8; 15—17 лет — 8; 18—21 год — 9.

Как видим, более 1/2 больных наблюдались на протяжении 15—21 года (в литературе мы не встретили подобных сведений). Наблюдение за каждой больной осуществлялось стационарно 1—2 раза в год в эндокринологическом отделении Воронежской областной клинической больницы с осмотром гинекологом, невропатологом и проведением полного инструментально-лабораторного обследования. Амбулаторное наблюдение проводилось каждые 3—4 месяца.

Длительность заболевания у наших пациенток к моменту первого поступления в стационар с диагнозом синдром Шихена была различной: 1—2 года — у 6 женщин, 3—4 года — у 8; 5—7 лет — у 4; 10—14 лет — у 11; 15—18 лет — у 4; 28 лет — у 1. Таким образом, на время правильного установления диагноза у 2/3 больных заболевание продолжалось от 5 до 18 лет и у 1 — 28.

Большинство исследователей, имевших значительное число наблюдений, отмечают появление выраженных клинических симптомов гипопитуитаризма преимущественно в возрасте 45—65 лет [160, 182, 193]. Предполагают, что к этому времени исчезали примордиальные фолликулы в яичниках, прекращалось их регулирующее влияние на функцию надпочечников и щитовидной железы. J. Teter с соавторами [196] считают, что клиника гипопитуитаризма проявляется в возрасте от 20 до 37 лет, чаще — в 26 лет.

В наблюдаемых нами случаях диагноз синдрома Шихена был установлен в возрасте 35 лет и старше (в среднем в 36,7). Возраст на период патологических родов у 11 женщин был от 25 до 30 лет, у 20 — старше 30 и только у 3 — до 25 лет. Заболевание возникало чаще после 3—4 и большего числа родов, причем 19 больных имели от 5 до 17 беременностей, остальные — более 3.

Ретроспективный анализ анамнеза у женщин в ранний период наших наблюдений и во всех случаях после 1968 г. показал, что первоначальными клиническими проявлениями у всех больных были резкая общая слабость, головные боли, агалактия, плохой аппетит. У 12 больных в первые дни заболевания появились признаки дисэнцефальных расстройств: нарушение терморегуляции, резкая потливость, онемение кистей рук или одной из сторон тела.

Среди наблюдаемых нами больных у 8 стабильность синдрома Шихена выразилась в последовательности выпадения ГТГ, ТТГ и АКТГ функций, у 2 — ГТГ, АКТГ и ТТГ функций. У 17 женщин выпадение ГТГ функции сочеталось с частичным выпадением ТТГ и АКТГ влияния. У 2 больных было выпадение ГТГ и частичное — ТТГ и АКТГ функций, у 5 — частичное выпадение как ГТГ, так и ТТГ и АКТГ функций.

Симптомы вторичного гипотиреоза проявились у 21 больной через 2—6 недель после патологических родов, у 13 — в первые 4 месяца.

Симптомы надпочечниковой недостаточности мы наблюдали спустя 3—6 месяцев после патологических родов у 21, через 1 год — у 6, спустя 8—10 лет — у 2 пациенток.

После наблюдения за 20 больными в течение 8 лет мы пришли к выводу, что клинические проявления у них синдрома Шихена были неодинаковы. У одних женщин наблюдалась клиническая картина с преимущественно гипоталамо-гипофизарными проявлениями без выпадения функции определенных периферических желез; течение болезни было легким; в 1 случае наступило излечение, в 4 — длительная ремиссия. У других больных заболевание протекало тяжелее: отмечались клинические проявления церебро-гипоталамо-гипофизарной недостаточности, выпадение функции отдельных периферических эндокринных желез (парциальный гипопитуитаризм), обычно определялась средняя тяжесть течения болезни, лечение приводило к длительной ремиссии (1—3 года), а у 5 пациенток позволило сохранить трудоспособность. И наконец, имелась группа с тяжелыми проявлениями заболевания, клинической картиной пангипопитуитаризма. Лечение этих больных обеспечивало только кратковременную ремиссию; все они были нетрудоспособны, могли лишь с трудом обслуживать себя.

Учитывая приведенные особенности клиники, дифференцированной терапии, а также индивидуального подхода к диспансеризации, в соответствии со степенью нарушения гипоталамо-гипофизарной системы и периферических эндокринных желез у наших больных мы подразделили все случаи синдрома Шихена на тотальный и парциальный гипопитуитаризм, выделяя по степени тяжести заболевания легкую, среднетяжелую и тяжелую его формы.

В многочисленных работах Н. Sheehan [179—190], В. Н.

Серова [69—71], К. Н. Жмакина с соавторами [25] указывается на прямую зависимость тяжести клинических проявлений гипопитуитаризма от объема кровопотери в родах. Такая зависимость установлена и в наших исследованиях (табл. 6).

Таблица 6

*Зависимость тяжести синдрома Шихена от объема кровопотери в родах*

Клиническое течение	Число женщин	Объем кровопотери, мл	Частота коллапса
Тяжелая форма	12	2069 ± 132	12
Средней тяжести	17	1369 ± 41,9	8
Легкая форма	5	1000 ± 122	1
Всего	34		21

Как следует из табл. 6, у женщин с тяжелой формой заболевания кровопотеря в родах была почти вдвое больше, чем при заболевании средней тяжести. Коллапс наблюдался у всех женщин с тяжелой формой синдрома Шихена, предотвращая его развитие, и почти у 1/2 — со средней тяжестью болезни. Артериальное давление при этом снижалось в течение примерно 2 ч и лишь у 4 женщин с периодическим улучшением состояния — в течение 4—6 ч. В одном случае наступила клиническая смерть.

При обследовании наших больных мы обратили внимание на имевшиеся у них наряду с клиническими проявлениями выпадения функции периферических эндокринных желез явные неврологические и гипоталамические симптомы: упорные головные боли, наличие микросимптомов органического поражения нервной системы (анизокория, ослабление конвергенции, центральный парез VII—XII пар нервов, анизорефлексия, патологические рефлексy), отмеченных у больных с особенно упорной головной болью (5 чел.). У последних помимо обильного кровотечения в послеродовом периоде наблюдались септические осложнения, при которых за счет внутрисосудистого тромбирования могли возникнуть вторичные изменения в головном мозгу, что позже проявилось внутричерепной гипертензией. Повышение внутричерепного давления подтвердилось данными рентгенографии черепа, результата-

ми исследования давления и состава церебральной жидкости. Заслуживает внимания уменьшение головных болей после люмбальной пункции у 3 больных. Гипоталамические нарушения проявлялись головокружениями, расстройством терморегуляции и водно-солевого обмена. Расстройство терморегуляции выражалось в субфебрилитете либо своеобразном ощущении познабливания — «внутренней дрожи», «ползании мурашек», «холоде вдоль позвоночника», плохой переносимости смены температуры. У 8 больных возникали приступы по типу диэнцефальных кризов, у 4 из них — в виде приливов жара и резкой потливости, сжимающих болей в области сердца, страха смерти, онемения различных частей тела, усиления головной боли, озноба. Через 2—3 ч приступ заканчивался учащенным мочеиспусканием. У 1 больной диэнцефальные кризы протекали по типу панастении, у 4 — имелись проявления несахарного диабета.

Ряд авторов [135, 195] выделяет типичную для синдрома Шихена классическую триаду взаимосвязанных клинических симптомов: 1) кровотечение или шок в родах; 2) отсутствие лактации; 3) наличие стойкой аменореи. Ведущим симптомом гипопитуитаризма после кровотечения в родах принято считать нарушение лактогенной функции, связанное с прекращением выработки пролактина. В гипофизе человека последний обнаруживается в небольших количествах; уровень пролактина увеличивается у беременных [119] и остается повышенным во время кормления ребенка [168]. Внезапное исчезновение пролактина очень быстро способствует обратному развитию молочных желез, наступлению стойкой агалактии. Отсутствие или раннее прекращение лактации (гипогалактия), по литературным данным, отмечены у 85—91% больных [71, 197].

По нашим данным, агалактия наблюдалась у 29 больных с первых дней после патологических родов, гипогалактия — у 3. У одной женщины, напротив, была повышенная лактация. Характерно, что и через 14 лет от начала заболевания у этой больной определялись высокие цифры пролактина — 1162  $\mu$  МЕ/мл; заболевание у нее имеет среднюю тяжесть течения.

Другим важным клиническим признаком синдрома Шихена является аменорея. Она обнаружена В. Н. Серовым [71] у 38 из 43 больных, у остальных проявлялся гипоменструальный синдром.

Как указано ранее, выпадение гонадотропной функции отмечалось у 23 из 34 наблюдаемых нами больных. Действительно, у них менструальная функция после родов не восстановилась, оставалась стойкая аменорея, причем у всех она сочеталась с агалактией. У 2 женщин, также при стойкой агалактии, вторичная аменорея прерывалась периодическими скудными менструальными выделениями. У 5 женщин при наличии агалактии были редкие нерегулярные менструации, чаще менструальная реакция проявлялась в ответ на назначение половых гормонов. В 2 случаях на фоне гипогалактии опсоменорея наблюдалась в течение 5 и 7 лет и далее сменилась стойкой аменореей. У 2 больных с типичным анамнезом заболевания, наличием агалактии до настоящего времени сохранились скудные менструальные выделения, иногда с задержкой на 2—3 недели, хотя возраст одной из них 43 года. Аналогичные особенности клиники отмечались также другими авторами [42].

У 4 наблюдаемых нами больных заслуживают внимания особенности выпадения гонадотропной функции.

1. Больная М., 1922 г. рождения. Менструальный цикл — с 14 лет, без особенностей. Было 6 беременностей, 3 из которых закончились нормальными родами, 2 — медицинскими абортами (последний — до 1964 г.). Третьи роды были в 1964 г., в возрасте 42 лет, протекали без осложнений, но после них возникла стойкая аменорея. Периодически женщина отмечала слабость, головную боль, не лечилась. В 1968 г. (в возрасте 44 лет) были четвертые роды, осложнившиеся слабостью родовой деятельности, крупным плодом, плотным прикреплением плаценты. Родоразрешена посредством кесарева сечения с ручным отделением последа. Имелась кровопотеря 1500 мл. Сразу, в первые дни после родоразрешения, начались головные боли, возникли слабость, полуобморочные состояния, в течение месяца сохранялась субфебрильная температура (эндометрит). При осмотре через месяц после родов: отсутствие нагрубания молочных желез, агалактия. Выросли скудные волосы на лобке и в аксиллярных областях. Потеряла в весе 5 кг. Имелись бледность, отечность лица, анемия; содержание кетостероидов — 17,9 ммоль/л. В процессе последующего наблюдения сохранялась аменорея. Преобладала клиника вторично го гипотиреоза.

2. Больная Б., 1918 г. рождения. Менструировала циклично с 13 лет. Половая жизнь с 27 лет. В возрасте 30 лет были первые роды гигантским плодом (5900,0) с кровопотерей до 1000 мл. После родов отмечалась гипогалактия, затем — аменорея. Не лечилась, но при сохранении аменореи в 1950 и 1951 гг. было 3 медицинских аборта. В 1952 г. — вторые роды с кровопотерей 1000 мл; оставались и гипогалактия, и аменорея. В 1954 г. — третьи роды с кровопотерей в объеме 1200 мл, также с гипогалактией и аменореей после них. В последующем заболевание протекало с выпадением гонадотропной, тиреотропной и снижением адreno-кортикотропной функций.

3. Больная Б., 1935 г. рождения. С 14 лет установился менструальный цикл с обильными кровопотерями. Первая беременность завершилась поздним выкидышем с обильной кровопотерей. Было еще 5 беременностей: 1955 г. — первые роды без патологии; 1956 г. — медицинский аборт; 1957 г. — роды с кровопотерей в объеме 800 мл в связи с плотным прикреплением плаценты, лактация достаточная, восстановились нормальные менструации; 1958 г. — медицинский аборт, 1960 г. — третьи роды двойней при наличии тяжелой нефропатии, осложнились кровотечением (2000 мл), коллапсом в течение 2 ч. В первые дни после родов беспокоили слабость, головные боли, полуобморочные состояния, лактация отсутствовала. Менструальный цикл не восстановился, с 25 лет наступила стойкая аменорея. Ставили диагноз гипохромной анемии и в течение 6 лет безуспешно проводили гемостимулирующее лечение. После третьих родов постепенно развивалась клиника пангипопитуитаризма.

4. Больная К., 1927 г. рождения. Менструировала с 14 лет обильно, регулярно. Имелось первичное бесплодие. Было 3 беременности, все закончились родами: первые роды в 1952 г. протекали без осложнений; вторые роды в 1964 г. осложнились гипотоническим кровотечением в объеме 1400 мл, отмечалась гипогалактия. Не менструировала год. Наступила третья беременность, которая осложнилась нефропатией III степени; в 1956 г. — третьи роды с кровопотерей в объеме 600 мл, но с продолжительным (до 4 ч) коллапсом. В послеродовом периоде развился эндометрит. Не было нагрубания молочных желез, лактации, не восстановилась менструальная функция (с 29 лет). В первые дни после родов отмечались слабость, резкая головная боль, частые обморочные состояния со снижением АД до 70 мм рт. ст. Коматозные состояния часто повторялись, и в основном по этому поводу больная лечилась около года в стационаре, в последующем лечение повторялось несколько раз в год. После родов не выросли сбритые волосы на лобке и в подмышечных областях. Быстро развивалась картина пангипопитуитаризма. Женщина погибла через 25 лет от начала заболевания при очередной коме.

Приведенные наблюдения свидетельствуют об индивидуальности течения синдрома Шихена, постепенном развитии недостаточности гонадотропной функции у отдельных больных.

Для оценки гонадотропной функции гипофиза исследуют суммарные гонадотропины, причем падение их уровня ниже 13 ММЕ считается патогномоничным для синдрома Шихена. Мы определяли суммарные гонадотропины в динамике биологическим методом у 19 женщин, данные представлены на рис. 29. Как видно из графика, показатели гонадотропинов у наблюдаемых больных значительно варьируют индивидуально как отдельно по годам, так и в динамике за период наблюдений. За норму принято содержание ГТГ, равное 25 ММЕ [71]. У 12 женщин уровень гонадотропинов был ниже 13 ММЕ. Вообще же количество их было сниженным у 2/3 больных. Наивысший показатель — 59,4 ММЕ получили



у женщины в возрасте 50 лет, 23—34,7 ММЕ — у женщин в возрасте 40—46 лет.

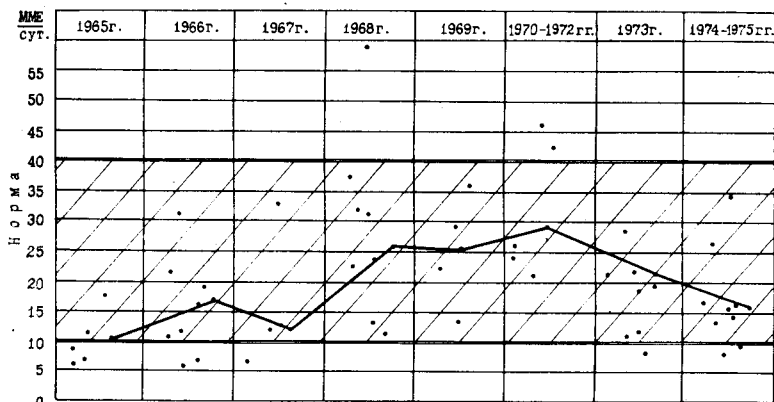


Рис. 29. Содержание суммарных гонадотропинов в моче у больных с синдромом Шихена (методика С. Г. Степанова)

Как указано ранее, почти у всех наблюдаемых нами больных гонадотропная функция была выключена полностью сразу или через 5—7 лет после кровопотери. В процессе динамического наблюдения мы не отметили определенной зависимости уровня ГТГ от длительности заболевания. Так, у 5 из 10 больных с тяжелой формой заболевания уровень ГТГ почти не изменялся: у 3 — наблюдалось повышение их содержания на 1/3—1/2 в начале лечения, но в дальнейшем и при лечении установлено его снижение на 1/3—1/2 в сравнении с исходным; у 2 больных содержание ГТГ в начале лечения оставалось неизменным, затем наблюдалось его снижение на 1/2—1/4 от исходного уровня. Таким образом, у половины больных с тяжелой формой заболевания со временем содержание гонадотропинов снижалось. В группе больных с синдромом Шихена средней тяжести снижение уровня гонадотропинов с увеличением длительности заболевания отмечено у 4 из 19 женщин.

В последние 8—10 лет появились данные о применении радиоиммунологических методик определения ГТГ у здоровых женщин и у больных с синдромом Шихена. В основном

приводятся цифровые показатели при описании отдельных наблюдений, причем, к сожалению, в разных единицах, что затрудняет их сравнение и трактовку [166, 87, 109, 178, 110]. Результаты исследований свидетельствуют о больших колебаниях в содержании ФСГ и у здоровых женщин, и у больных. R. Рёппу с соавторами [157] определили у здоровых женщин детородного возраста содержание ЛГ равным 2,4—29 МЕ/л и ФСГ — от 3,5 до 13 МЕ/л.

У больных с синдромом Шихена мы сравнили свои данные с результатами Т. Апоо с соавторами [87] и М. Shantapresh [178]. Содержание ЛГ, ФСГ и пролактина определено нами радиоиммунологическим методом в 1982 г. (табл. 7). Уровень ЛГ колебался от 6,3 до 12,3 МЕ/л у 5 женщин с тяжелой формой заболевания (наблюдения 2, 4, 6, 5, 9), уровень ФСГ был менее 1,25 и 1,4 — у 4, составляя 5,9 МЕ/л — у 1 из них. Содержание пролактина колебалось от 133 до 257  $\mu$  МЕ/мл. У 4 женщин со средней тяжестью заболевания (наблюдения 1, 3, 7, 8) ЛГ определен в количестве от 7,3 до 44,6 МЕ/л, ФСГ — от уровня менее 1,25 (у 1 больной) до 37,2 МЕ/л, пролактин — от 180 до 287 и даже 1162  $\mu$  МЕ/мл (у 1 больной). Данные радиоиммунологического исследования не позволили нам установить существенную взаимосвязь между уровнем гонадотропинов и длительностью заболевания, хотя у женщин с тяжелой формой заболевания снижение уровня ЛГ и ФСГ отмечено в большей степени. Это не противоречит выводам В. Н. Серова [71].

Функциональное состояние яичников оценивалось с учетом следующих тестов: характера менструальной функции, состояния половых органов, цитологии вагинальных мазков (по методу М. Г. Арсеньевой [5]) с определением кариопикнотического индекса (КПИ). У 17 больных произведена биопсия эндометрия, у 9 — гистерография. У 10 больных в 1982 г. определено содержание эстрадиола и прогестерона в плазме. Состояние менструальной функции у наших больных мы описали выше. Высокая степень атрофии гениталий установлена у 10 больных с тяжелой формой гипопитуитаризма. У 2 женщин с тяжелым и 17 со среднетяжелым течением болезни обнаружена менее выраженная гипоплазия с преобладанием атрофии матки или наружных половых органов. У 5 женщин гинекологический статус соответствовал возрастной норме. У них либо были периодические менструальные выделения, либо не сразу наступила аменорея (через 5—7 лет после крово-

Содержание гонадотропных гормонов у больных с синдромом Шихена  
(радиоиммунологическая методика определения)

№ наблюд. дня	Наши данные				Апоп с соавт. [87]		Shanmanesh с соавт. [178]				
	Возраст больных, годы	Длительность заболевания, годы	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Пролактин, мМЕ/л	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Возраст больных, годы	Длительность заболевания, годы	ЛГ, у/л	ФСГ, у/л
1	54	34	44,6	37,20	287	0,8	3,3	45	10	<0,4	1,9
2	56	22	7,1	<1,25	170	4,0	1,4	30	15	0,5	3,6
3	52	25	7,3	<1,25	180	2,1	1,3	45	18	<0,4	3,5
4	49	22	7,0	<1,25	195	2,0	1,0	30	14	0,7	6,5
5	47	22	7,5	<1,25	170	1,3	1,7	45	4	3,4	<0,5
6	53	22	6,3	<1,40	257	11,5	3,4	35	5	0,8	4,5
7	49	14	9,3	20,0	1162	11,0	10,8	35	9	0,6	1,9
8	47	9	14,0	7,70	231			35	15	0,6	<0,5
9	46	25	12,3	5,90	133			60	17	0,6	<0,5
10	34	13	11,2	6,20	160			44	18	<2,5	<0,5
11								47	7	<1,3	8,8
12								42	5	0,7	2,4
13								35	4	0,9	3,3
14								50	10	0,7	1,3
Среднее	48,7	20,8	12,7±3,8	8,34±3,90	294,5			38	10,5	1,1±0,9	2,8±2,5

Примечание. МЕ/л и у/л — количество единиц в 1 л. В наблюдениях Т. Аопо с соавторами возраст больных составил от 20 до 44 лет.

течения в родах). Показателем атрофических изменений половых органов у 17 больных являлись и данные биопсии эндометрия. Это были женщины в возрасте 35—40 лет, причем 5 из них предварительно получали двухфазную гормонотерапию. Глубина полости матки у 12 составила от 3,5 до 5 см, у 5 женщин — 5,5—7 см. Соскоб из полости матки у 1/2 больных (8 чел.) не получен; у 5 он был представлен небольшими кусочками — 0,5—1 мм, в которых обнаружены обрывки эндометрия, что свидетельствовало об угнетении морфологических процессов в матке. Наличие атрофических ее изменений подтверждено и гистерографией, когда у 8 женщин молодого возраста были установлены уменьшенные размеры матки.

Гормональная кольпоцитология у 24 больных с синдромом Шихена, преимущественно молодого возраста, соответствовала картине мазков атрофического типа, но отличалась от них наличием ацидофильных сдвигов. Эозинофильный индекс у 6 женщин был от 15 до 60% при низком КПИ: 0 — у 22 и 10—20% — у 2. Такая картина кольпоцитологии оставалась у этих больных в течение всего периода наблюдений, несмотря на применение половых гормонов в лечении некоторых из них.

В случаях неполного выпадения гонадотропной функции наблюдали наступление беременности, считая ее возможной при небольшом выпадении ГТГ или расценивая как следствие регенеративных процессов в гипофизе [192, 102, 135]. О 17 случаях беременности у больных с синдромом Шихена сообщил N. Schreiner [176], о 30 таких наблюдениях — F. Rorke [170]; A. Chryssikopoulos с соавторами [101], В. Шулович с соавторами [191] упоминают 25 соответствующих описаний в мировой литературе.

В доступных нам литературных источниках мы встретили 46 описаний наступления беременности при синдроме Шихена. Из указанного числа в одном случае у женщины было 5 беременностей.

По вопросу о целесообразности беременности у больных с синдромом Шихена нет единого мнения. Одни специалисты считают наступление беременности не свидетельством улучшения состояния больной, а, напротив, возможной причиной рокового исхода за счет полного разрушения оставшейся части гипофиза [176]. При анализе указанных 46 случаев наступления беременности выяснилось, что в отмеченном одном слу-

чае у женщины 4 из 5 беременностей, наступивших на фоне клиники гипопитуитаризма, закончились нормальными родами, а при пятых родах повторилось кровотечение, развился коллапс и через 4 ч женщина погибла. Лишь у одной пациентки при заболевании средней тяжести временное улучшение состояния отмечено после 3 беременностей. Из всех описанных 46 наблюдений только в 4 случаях беременность улучшила самочувствие женщин; ухудшение наступило у 4 больных, причем 2 из них погибли через 2 и 4 ч после родов. Приводимые данные не свидетельствуют в пользу повторения беременности у больных с синдромом Шихена, тем более что при этом всегда требуется длительное предшествующее лечение гормонами.

Из наблюдаемых нами 34 больных после проявления симптомов гипопитуитаризма беременность наступила у 7. Четверо женщин описаны выше. У 1 больной со средней тяжестью и у 2 — с легкой формой заболевания было по одной беременности, они закончились выкидышами.

По нашим данным, к выпадению гонадотропной функции чаще присоединялось нарушение функции тиреотропной. Симптомы вторичного гипотиреоза появились у 21 больной вслед за ранними симптомами синдрома Шихена. У 13 из них они установлены в первые 4 месяца после патологических родов и проявились физической и умственной заторможенностью, отечностью, резкой бледностью, сухой блестящей кожей с желтушным оттенком, огрубением голоса, снижением слуха и обоняния. Медленная скандированная речь наблюдалась у 8, застывшее маскообразное лицо — у 19 больных. В отличие от первичного для картины вторичного гипотиреоза, которым страдали больные с синдромом Шихена, были характерны нормальная или сниженная масса тела больных, пастозность и отеки только на лице у подавляющего их большинства — у 22 женщин, у 12 пациенток — отеки всего тела. Сухость кожных покровов и огрубение голоса были выражены умеренно. Женщины выглядели старше на 5—10 лет, были апатичны, болезненно раздражительны, теряли интерес к семье, детям (семьи распадались). Брадикардия наблюдалась у 28 из 34 больных.

Лабораторным подтверждением вторичного гипотиреоза являлись показатели основного обмена и щитовидной железы. Почти у всех больных основной обмен был снижен от —1 до —48%. Мы не установили

существенного параллелизма тяжести заболевания и степени снижения основного обмена. Наши данные свидетельствуют о том, что у каждой 4-й женщины с тяжелой формой заболевания основной обмен был снижен до  $-20\%$ ; у 3 больных в процессе длительного наблюдения и лечения имелась тенденция к прогрессированию снижения основного обмена. При средней тяжести заболевания у  $1/3$  женщин основной обмен был  $-15\%$  и ниже; в этой группе у 1 больной снижение основного обмена достигло  $-48\%$ . У 1 из 5 женщин с легкой формой заболевания основной обмен снизился до  $-12$ , а в последующие годы — до  $-14\%$ ; у остальных 4 больных он был в пределах нормы. На рис. 30 приведены средние показатели основного обмена в виде кривой за весь длительный период наблюдения; как видим, они остаются ниже или у нижней границы нормы.

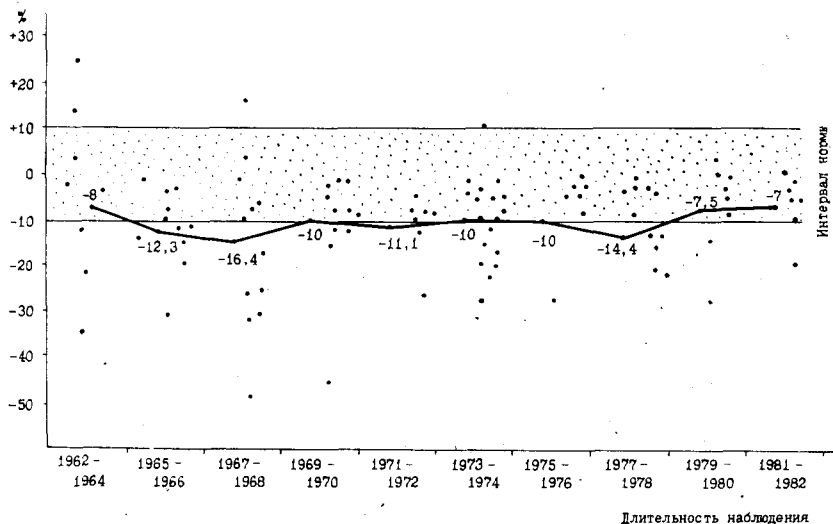


Рис. 30. Динамика основного обмена у больных с синдромом Шихена.

Большинство авторов указывают на повышение уровня холестерина у больных с синдромом Шихена от 5,7 до 9,4 ммоль/л. На время первого стационарирования содержание холестерина у наших больных составило  $(6,48 \pm 0,38)$  ммоль/л (от 3,6 до 8,8 ммоль/л). В процессе динамического наблюде-

ния в последующие годы определялось содержание  $\beta$ -липопротеидов: количество их было или повышенным (у 1/5 больных), или на верхней границе нормы.

Иодпоглотительная функция щитовидной железы определялась нами в динамике. Полученные данные представлены на рис. 31. Мы видим, что кривая средних показателей почти весь период диспансерного наблюдения была ниже минимальной границы нормы, она приближалась к ровной линии. На время первого стационарирования иодпоглотительная функция щитовидной железы у больных составила от 0,4 до 5,5% через 2 ч; 0,5—7,13% — через 4 ч и 1,0—13% — через 24 ч.

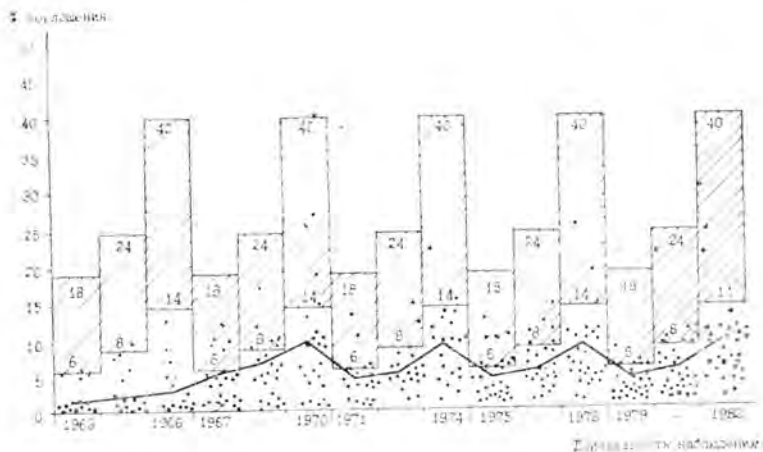


Рис. 31. Динамика иодпоглотительной функции щитовидной железы у больных с синдромом Шихена (диапазон нормы заштрихован)

Литературные данные свидетельствуют о снижении тиреотропной функции гипофиза (определяемой по уровню ТТГ) у больных с синдромом Шихена [17, 162]. Содержание ТТГ оказалось сниженным у 6 из 10 наших больных.

Среднее содержание  $T_4$  у здоровых женщин по литературным данным составляет 54,1—167 нмоль/л [79, 109], по нашим данным — 58,1—154,8 нмоль/л. При синдроме Шихена тяжелой формы мы определили снижение  $T_4$  почти в

4 раза, при средней тяжести заболевания — в 2 раза относительно указанных средних величин.

Из симптомов надпочечниковой недостаточности у всех больных отмечена гипотония, у 20 — адинамия, у 22 женщин отсутствовало оволосение на лобке и в аксиллярных областях, у 10 — оно отсутствовало в аксиллярных областях и было снижено на лобке, у 2 женщин имелось скудное оволосение указанных областей. У всех больных отмечалось снижение оволосения на голове, бровях. Все женщины (34) жаловались на утомляемость, сонливость (у 28) или бессонницу (у 6), ортостатические сосудистые нарушения. Эти симптомы наблюдались при каждом стационарировании в течение всего периода наблюдения, но проявлялись на фоне проводимого лечения с разной интенсивностью.

Из лабораторных показателей уточняли по уровню АКТГ в плазме состояние аденокортикотропной функции гипофиза. Оно исследовано в 1982 г. у 10 больных, у 7 с синдромом Шихена установлено снижение АКТГ до 100—280 мкг/% в сравнении со средними значениями (от 250 до 700 мкг/% [20]).

Одним из критериев оценки клиники синдрома Шихена признано содержание гормонов коры надпочечников (17-кетостероидов — 17-КС). По литературным данным, у больных с гипопитуитаризмом количество 17-КС снижается до 1,4—17,3 мкмоль/л, иногда до 0,2 мкмоль/л [71, 177]. Некоторые авторы определяли в ряде случаев нормальные показатели 17-КС [62].

У наших больных на время первой госпитализации количество 17-КС составило  $(13,2 \pm 1,8)$  мкмоль/л. При этом у 6 женщин (через 2—8 лет от начала заболевания) было нормальное содержание 17-КС —  $(25,4 \pm 4,85)$  мкмоль/л. Самое низкое их содержание (1,8 мкмоль/л) мы определили у 1 больной с тяжелой формой синдрома Шихена и частыми кризами. На рис. 32 приведены индивидуальные и средние данные (в виде кривой) за весь период наблюдения — до 20 лет. Можно видеть, что у большей части больных показатели 17-КС находились за нижней границей нормы.

У 10 больных (табл. 10, см. с. 80) мы сравнили гормональный профиль системы гипофиз — кора надпочечников. Установлено снижение 17-ОКС у большей части больных. При сравнении выяснилось, что более низкому уровню АКТГ (100, 180 и 280 мкг%) соответствуют и более низкие значе-



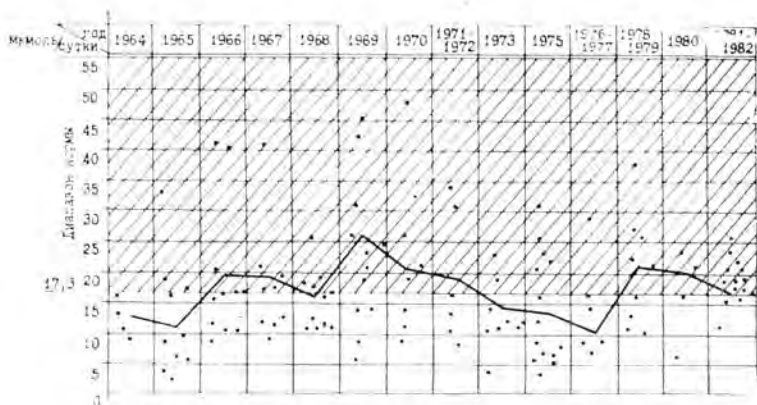


Рис. 32. Экскреция суммарных 17-кетостероидов у наблюдаемых нами больных.

ния 17-КС и 17-ОКС: 2,8 и 2,2; 10,0 и 8,0; 3,1 и 4,2 мкмоль/л. Мы не наблюдали таких низких показателей кортикостероидов, какие указывал В. Н. Серов [71].

Для оценки клинического течения болезни у всех больных определяли гликемическую кривую (рис. 33). Результаты аналогичны литературным данным. При исходном содержании глюкозы крови до начала лечения ( $4,63 \pm 0,11$ ) ммоль низкие цифры определены у 11 больных (1/2 больных с тяжелой формой заболевания и 1/3 — с заболеваниями средней тяжести). Профиль гликемической кривой в сравнении со средними показателями нормы был снижен.

Нарушение водно-солевого обмена у больных с синдромом Шихена может проявиться изменением уровня хлоридов крови. Литературные данные по их исследованию немногочисленны и разпоречивы: определялся их уровень от 4,91 до 5,90 г/л [40] или, напротив, устанавливалось его снижение [195]. Нами хлориды крови определены у 11 больных с синдромом Шихена на время первого стационарного лечения. Их уровень составлял от 5,4 до 7,4 — ( $6,05 \pm 0,16$ ) г/л, т. е. был повышенным. В процессе динамического наблюдения не установлено определенной тенденции в изменении содержания хлоридов крови: показатели его были и нормальные, и сниженные, и повышенные.

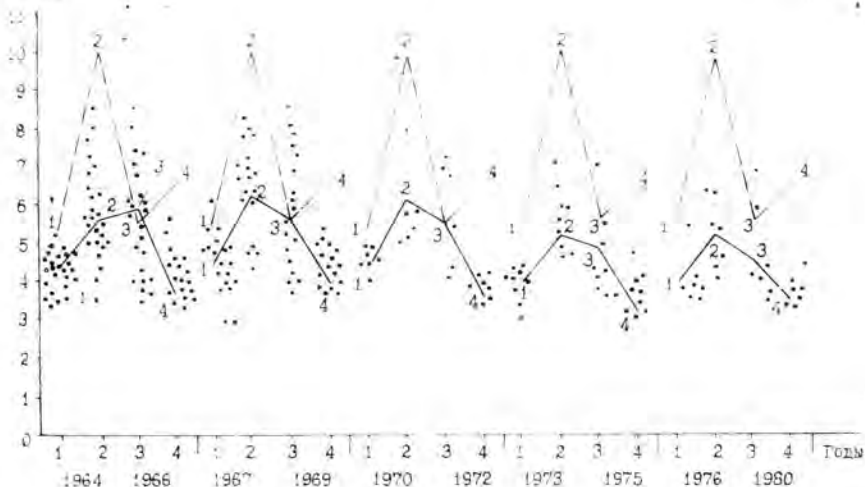


Рис. 33. Гликемическая кривая у больных с синдромом Шихена: 1 — исходное значение; 2 — через 1 ч после нагрузки глюкозой; 3 — через 2 ч после нагрузки глюкозой; 4 — через 2,5 ч после нагрузки глюкозой; пунктир — кривая нормы

Как проявление иммунологических нарушений у одной наблюдаемой нами больной развился артрит. На фоне агактии и аменореи ведущей жалобой явились боли в коленном суставе. До установления правильного диагноза больная 5 лет безуспешно лечилась у хирурга по поводу артрита. В соответствии с литературными данными у 4 наших больных рентгенологически был выявлен остеопороз костей разной локализации. Переломов мы не наблюдали. Часто мы также отмечаем анемию в сочетании с патологией желудочно-кишечного тракта. Так, снижение кислотности желудочного сока на фоне стойкой анемии констатировано у 16 больных. Вообще же стойкую анемию мы отметили у 20 из 34 больных с синдромом Шихена, причем у 19 из них она выявлялась на протяжении 24—36 лет болезни, несмотря на лечение.

В первых описаниях гипопитуитаризма употреблены термины «гипофизарная кахексия» или «марантогенная дистрофия». Истинным симптомом синдрома Шихена [71] считалось истощение. Однако изменение массы тела — это лишь про-

явление полиморфизма клиники синдрома Шихена. Ряд авторов подчеркивает сравнительную редкость кахексии при наличии типичного симптомокомплекса и предлагает исключить термин «гипофизарная кахексия» как обозначение случаев синдрома Шихена. Снижение массы тела — далеко не частый симптом, и кахексия не ведущий признак поражения передней доли гипофиза [184—187, 193]: в поисках кахексии можно просмотреть гипопитуитаризм. N. Schreiner [176] наблюдал кахексию у 5 из 14 больных с синдромом Шихена и считал ее одним из поздних симптомов, проявляющихся за 4—6 месяцев до смерти. H. Sheehan [182, 183] отмечал исхудание у 18 и истощение у 17 из 158 больных с гипопитуитаризмом. Ряд авторов указывает на снижение массы тела у больных на 8—10, иногда 15—18 кг уже в первые 7 месяцев болезни. В. Н. Серов [71] наблюдал исхудание у 1/3 больных с синдромом Шихена.

Среди наших больных на начало лечения исхудание имелось у 10, причем у 3 из них с большой потерей массы тела — соответственно 17, 25 и 45 кг. У этих 3 женщин течение заболевания было наиболее тяжелым. В последующие годы было трудно судить об изменениях у них массы тела, так как у большей части больных преобладала клиника вторичного гипотиреоза с наличием слизистого отека подкожной клетчатки. На период 15—30 лет болезни (1982 г.) небольшую степень исхудания мы отметили у 9 женщин и более значительную — у 2.

Все авторы описывают примерно однотипные изменения ЭКГ у больных с синдромом Шихена: низкий вольтаж, синусовую брадикардию, реже наличие отрицательного зубца Т во II и III отведениях, нарушение ритма. Изменения сердечно-сосудистой системы появляются уже на ранней стадии заболевания. Наиболее часты жалобы на боли в области сердца, которые носят локальный характер, не иррадируют, наблюдаются как в покое, так и при физическом напряжении, бывают затяжными. Позже появляется одышка, вначале при физическом усилии, а затем и в покое. Границы сердца не увеличены, тоны умеренной звучности, но при длительном течении болезни становятся приглушенными, появляется систолический шум у верхушки.

У подавляющего большинства наших больных отмечалась брадикардия. У ряда больных при физической нагрузке пульс свидетельствовал о склонности к тахикардии. При кли-

ническом проявлении вторичного гипокортицизма ведущим симптомом кардиальной патологии являлась гипотония: артериальное давление было снижено до 95/65—75/40 мм рт. ст. Наблюдалась одышка и ортостатические нарушения. При одновременном выпадении тиреотропной и адренокортикотропной функций у 12 больных поражение сердечно-сосудистой системы было более выраженным. Боли в области сердца носили у них почти постоянный характер и утихали лишь после приема лекарств, одышка наблюдалась при небольшом физическом напряжении и в покое. Низкое артериальное давление часто сопровождалось ортостатическим коллапсом, поэтому больные старались избегать внезапных движений или перемены положения. Пульс у половины больных был в пределах нормы, а у другой половины — замедлен. Границы сердца не изменялись. Тоны сердца были приглушены, но ни у одной больной мы не отметили глухих тонов. У 2/3 больных выслушивался систолический шум у верхушки и в точке Боткина, усиливающийся при напряжении.

На ЭКГ нормальная частота пульса была зарегистрирована у 12, брадикардия — у 22 больных. Определялись снижение амплитуды зубцов R, T, P, интервала S—T и двухфазность зубца T или его сглаженность. На ФКГ наблюдалось ослабление I тона у верхушки, у 1/2 больных регистрировался среднечастотный систолический шум, прослеживающийся на 1/3 систолы, отступая от I тона. У 2 больных отмечен синдром энергетически-динамической недостаточности (синдром Хегглина), у 2 — экстрасистолия, у 1 — мерцательная аритмия.

На реограмме аорты и легочной артерии, церебральных сосудов уже при средней тяжести заболевания регистрировалось снижение кровенаполнения, некоторое повышение периферического сопротивления в системе большого круга кровообращения. Особенно отчетливо это было выражено в системе мозговых сосудов.

При тяжелой форме синдрома Шихена кровенаполнение аорты, легочной артерии и мозга было низким, периферическое сопротивление снижено в системе малого и большого кругов и повышено в системе церебральных сосудов. На реограмме мозга отмечалась высокая диастолическая волна, что указывало на нарушение оттока, церебральную гипертензию. Представляет интерес тот факт, что и на фоне лечения при улучшении клинических и сердечно-сосудистых изменений

реограмма мозга у этих больных оставалась патологической.

Более подробно, с машинной обработкой и классификацией на ЭВМ, данные сердечно-сосудистой патологии представлены нами в главе «Диагностика синдрома Шихена». Отмеченные изменения ЭКГ и клинические симптомы болезни сохранялись у наших больных весь длительный период диспансерного наблюдения.

При синдроме Шихена возможно проявление клиники несахарного диабета. Некоторые авторы [211] считают сочетание последнего с синдромом Шихена чрезвычайно редким. Литературные данные по этому вопросу весьма разноречивы. Так, F. Ropke [170] указывает 6 соответствующих наблюдений в литературе, H. Sheehan и R. Whitehead [188] — 9, A. Goth [127] — 17, A. Netter с соавторами [154] и W. Paley с соавторами [155] описывают 25 случаев сочетания несахарного диабета и синдрома Шихена. Предполагают, что развитие диабета у больных с гипопитуитаризмом связано с поражением гипофиза в области стебля и отсутствием поступления антидиуретического гормона из супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса.

В доступной нам литературе мы нашли еще 25 описаний случаев несахарного диабета при синдроме Шихена, из них 2 принадлежит Н. Т. Старковой [73], 4 — М. А. Копелович, Е. П. Тихоновой [40], 5 — В. А. Агеевой [1]. Остальные случаи описаны (по 1—2 наблюдения) в работах других авторов [89].

Среди наших больных несахарный диабет установлен у 4, при этом у одной женщины он проявился в первую неделю после родов (тяжелая форма болезни), у второй — через 6 месяцев после родов, у двоих — через 3—5 лет заболевания. Основной жалобой была жажда. Больные употребляли до 15—20 л жидкости в сутки. У них отмечались головная боль, головокружение, диэнцефальные кризы, вегетативные проявления.

Наиболее полно данные по клинике и диагностике синдрома Шихена представил J. Teter [195] (табл. 8). Отмечая многообразие и индивидуальные особенности клиники этого заболевания, он приводит показатели частоты выявления отдельных симптомов у женщин при средней его тяжести. Мы сравнили показатели J. Teter с нашими данными (см. табл. 8).

Как видно из таблицы, сравниваемые группы показателей близки по значениям. Однако большая, по нашим дан-

Частота выявления отдельных симптомов у больных с синдромом Шихена

Симптомы	Частота выявления по J. Teter, %	Наши данные, число случаев
Агалактия	93,0	30
Стойкая аменорея (без симптомов менопаузы)	93,0	28
Астения	100,0	34
Зябкость	86,0	29
Безразличие, апатия	79,0	27
Атрофия молочных желез	100,0	32
Бледность, сухость кожи	100,0	34
Атрофия эндометрия без реакции на половые гормоны	100,0	34
Полное выпадение волос	64,0	26
Повышение массы тела (из-за вторичного гипотиреоза)	50,0	9
Снижение массы тела	35,0	10
Снижение уровня кетостероидов в моче	75,0	32
Всего больных (абс. число)	14	34

ным, частота случаев полного выпадения волос, снижения уровня кетостероидов, вероятно, является следствием тяжелой формы болезни у 1/3 наших больных.

Все приведенные особенности клинического течения синдрома Шихена свидетельствуют о значительном многообразии, пестроте его проявлений, что нередко служит причиной запоздалой диагностики данной патологии.

## Глава IV

### ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ШИХЕНА

Правильно собранный анамнез, наличие характерных проявлений пангипопитуитаризма, оценка типичных лабораторных показателей позволяют своевременно поставить диагноз синдрома Шихена. Клинически выраженные формы болезни распознаются в настоящее время без особого труда, тогда как диагностика стертых форм синдрома и дифференцирование его со сходными заболеваниями требуют применения допол-

нительных методов обследования больных. Роль лабораторных исследований возрастает при определении тяжести заболевания и степени утраты большими трудоспособности.

До 60-х гг., согласно литературным данным, клинически диагноз синдрома Шихена редко ставился своевременно. Некоторые авторы считали, что клиническая диагностика этого заболевания практически невозможна и правильный диагноз можно поставить лишь при аутопсии [176]. По материалам Н. Speehan, до 1961 г. на основании клинических показателей правильный диагноз, иногда после долгих лет лечения, установлен у 2/3 больных. В связи с увеличением числа опубликованных наблюдений, выходом монографических работ по гинекологической эндокринологии к 70-м гг. стали говорить о возможности постановки правильного диагноза в 30% случаев в первые 2—3 года заболевания и в 70% — через 5 лет и более. Такая разноречивость суждений обусловлена скрытым течением болезни в первые годы и все еще недостаточным опытом врачей в распознавании этой патологии. Подтверждением сказанному служат данные Е. П. Кравченко и А. С. Празднова [42], согласно которым ни в одном из 31 случая заболевания в первые 3 года не был установлен правильный диагноз. Имеются сообщения о диагностировании патологии лишь через 15 лет от начала заболевания, в то время как больные многократно (до 20—30 раз) лечились стационарно с разными диагнозами [40].

Анализ наших наблюдений также позволяет выделить условно два периода, различных в отношении своевременности постановки диагноза синдрома Шихена. Так, до 1965 г. в связи с недостаточной осведомленностью специалистов-медиков относительно рассматриваемого нами заболевания больные долго лечились у врачей разных профилей согласно диагнозам, установленным в соответствии с выраженностью тех или других симптомов. Чаще ставились диагнозы гипохромной анемии, гипотиреоза, гастрита с пониженной секрецией, хронической почечной патологии, астеновегетативного синдрома, артрита и др. У каждой из наблюдаемых нами женщин имелось не менее трех диагнозов. В тот период у 9 женщин правильный диагноз был установлен через 9 лет от начала заболевания, у 4 — через 15—18 лет и у 1 — по прошествии 28 лет. После 1965 г., когда гипопитуитаризм был описан как синдром, связанный с патологической беременностью и родами, участились случаи более ранней его кли-

нической диагностики. Так, у 2 женщин диагноз синдрома Шихена поставлен в первые недели после родов, у 6 — в первые 1—2 года, у 8 — через 3—4 года и у 4 — через 5—7 лет. Таким образом, у 1/2 женщин синдром Шихена диагностирован в первые 3—4 года от начала заболевания, у остальных — в интервале от 5 до 18 и даже через 28 лет.

Большое значение при постановке диагноза имеет оценка фона, на котором в организме развивались процессы, приведшие к патологическим родам. Установлено, что немалую роль играют при этом отклонения, возникшие еще в период становления менструальной и репродуктивной функций в форме задержки полового развития с поздним началом менархе, наличием высокого инфекционного индекса. Такие отклонения мы наблюдали у 1/2 больных. Наибольшее значение имеют патологические осложнения беременности и родов. Так, кровотечения были у 1/4 женщин при предыдущей беременности; более чем у 1/3 женщин наблюдались поздние токсикозы при данной беременности.

Всегда следует учитывать связь заболевания с патологической беременностью и родами, наличие своеобразной триады симптомов: 1) кровотечение и коллапс в родах, 2) снижение лактации или раннее ее прекращение, 3) развитие стойкой аменореи или гипоменструального синдрома после патологических родов. Учет этих клинических проявлений позволит своевременно предположить возможность развития синдрома Шихена у преимущественного большинства больных группы риска.

Уже в первые дни после кровотечений и шока в родах следует обращать внимание на наличие гипоталамических и церебральных симптомов, таких, как головная боль, обморочные состояния, транзиторные колебания артериального давления, дизэнцефальные симптомы в виде расстройства сна, наличия вегетативно-сосудистых дистоний, головокружения, шума в голове. Поражение центральной нервной системы может проявиться глазными симптомами, патологическими рефлексами, парезами черепно-мозговых нервов. У части больных ведущим является нарушение водного обмена типа полидипсии или несахарного диабета. На этой стадии заболевания нами был поставлен диагноз у 2 женщин. Заболевание у них протекало в форме средней тяжести. Одновременно с церебро-гипоталамическими симптомами появились гипогалактия и агалактия, указывающие на раннее выпадение лактогенной



функции. У 29 наблюдаемых нами больных в первые 1—7 суток проявились церебральные и гипоталамические симптомы, агалактия, у 3 — гипогалактия.

Наши данные позволяют присоединиться к мнению других авторов, согласно которому существенно важными симптомами гипопитуитаризма наряду с отмеченными являются аменорея (она выявлена нами у 23 больных) или гипоменструальный синдром (9 наблюдений); у 2 наших пациенток опсоменорея сменилась через 5—7 лет аменореей. При синдроме Шихена тяжелой и среднетяжелой форм отмечаются атрофические процессы гениталий, они выявлены нами у преимущественного большинства больных.

При диагностике у больных гипопитуитаризмом вторичного гипотиреоза следует учитывать особенности течения последнего. Вторичный гипотиреоз возник у 9 больных вскоре за ранними проявлениями синдрома Шихена, а у 13 — в первые 2—6 месяцев после родов с кровотечениями. В отличие от первичного гипотиреоза при синдроме Шихена у больных отмечалась сниженная или нормальная масса тела; пастозность и отеки у большинства из них (22) имелись только на лице; сухость кожных покровов и огрубение голоса были умеренно выражены. Брадикардия обнаружена у 18 больных, причем преимущественно с тяжелыми проявлениями заболевания. При исследовании жирового обмена увеличение уровня холестерина и  $\beta$ -липопротеидов в крови обнаружено у небольшой части больных.

В дифференциальной диагностике главное значение придают клиническому эффекту от заместительной терапии, считая, что больные вторичным гипотиреозом резистентны к тиреоидным препаратам: при лечении ими обычно наблюдается ухудшение состояния. Как показывает наш опыт, этот отрицательный эффект возникает в случаях использования больших доз тиреоидных препаратов — 0,25—0,3 г в сутки, что должно учитываться в дифференциальной диагностике. У 2 наших больных вторичный гипотиреоз развился через 2—4 месяца после проявления гипокортицизма — поздний гипотиреоз.

У 10 больных на фоне церебральных и гипоталамических проявлений, агалактии, аменореи и вторичного гипотиреоза через 3—4 месяца развились симптомы вторичного гипокортицизма. В диагностике последнего необходимо обратить внимание на отсутствие у больных кожной пигментации (22 слу-

чая). У 10 пациенток со среднетяжелой формой заболевания обнаружена очаговая меланодермия на локтях, шее, и только у 2 женщин имелась диффузная умеренно выраженная меланодермия. Характерными были ортостатические нарушения, когда малейшие физические усилия вызывали у больных сердцебиения, потемнение в глазах, одышку, снижение артериального давления. При легких формах заболевания АД мало изменялось; при средней тяжести оно колебалось от 115/75 до 105/65 мм рт. ст.; при тяжелой форме болезни отмечалась выраженная гипотония: 95/60—85/50—75/40 мм рт. ст.

При исследовании содержания 17-ОКС в суточной моче мы получили более высокие показатели в сравнении с соответствующими средними показателями при первичном гипокортицизме. Выключение АКТГ функции и развитие вторичного гипокортицизма проявлялись трофическими нарушениями — снижением или отсутствием оволосения в подмышечных впадинах и на лобке, что отмечено нами у 22 пациенток, у 12 женщин было скудное оволосение на лобке. Мы не наблюдали ухудшения состояния больных при лечении средними и физиологическими дозами стероидных гормонов: результаты были аналогичны таковым в случаях первичного гипокортицизма.

При синдроме Шихена не следует искать кахексии. Потеря массы тела на 6—8, реже на 15—20 кг отмечается у 1/3 больных как по литературным, так и по нашим данным. В течение последующих 10—20 лет болезни кахексия не выступает в качестве ведущего симптома. Масса тела у женщин чаще нормальная или повышена за счет вторичного гипотиреоза и наличия слизистого отека подкожной клетчатки. В наших наблюдениях у 2 погибших женщин за полгода до смерти отмечалась значительная потеря в массе.

У 6 наших пациенток клиника заболевания проявлялась гипогликемическими кризами, характеризовавшимися резчайшей слабостью, головокружением, потливостью, побледнением кожных покровов, учащением пульса, затемнением сознания, резким снижением содержания глюкозы в крови.

Для уточнения диагноза необходимо использовать лабораторные методы обследования больных. В первую очередь оцениваются функции щитовидной железы и надпочечников. Обязательно обследование больных гинекологом, невропатологом, офтальмологом (контроль полей зрения). Анализиру-

ются краниограмма, электроэнцефалограмма. Проводится полное лабораторное обследование, когда наряду с общеклиническими показателями оцениваются данные гормональной кольпоцитологии, гистерографии, гистологии соскоба эндометрия. Устанавливается содержание 17-КС, 17-ОКС, адренокортикотропного и тиреотропного гормонов (АКТГ и ТТГ), тироксина —  $T_4$ , определяются основной обмен, гликемическая кривая. Применяются тесты для оценки резервных возможностей гипофиза (метапириновый, АКТГ и дексаметазоновый тесты).

Краниографию мы производили всем больным для исключения опухоли гипофиза. По нашим данным, не выявлено изменений турецкого седла, но наше утверждение не абсолютно, так как точные его измерения не были выполнены. С целью исключения опухоли мы также определяли поля зрения у всех больных, но лишь у 4 — цветные. Только у 2 женщин было небольшое сужение полей зрения.

И наши, и литературные данные убеждают в необходимости исследования ЭЭГ в диагностике синдрома Шихена. У большей части больных определяются изменения, характерные для поражения диэнцефальной области, нарушение электрической активности клеток головного мозга: отсутствие  $\alpha$ -ритма, снижение амплитуды колебаний, дизритмия.

Важными в плане диагностики являются особенности общеклинического анализа крови. Для картины гипопитуитаризма характерна стойкая гипохромная анемия, мало или совсем не поддающаяся обычной гемостимулирующей терапии. Часто в начале болезни повышена СОЭ, имеется лимфоцитоз. Такие особенности установлены нами у 19 больных, причем они сохранялись без существенных изменений, несмотря на гемостимулирующую терапию, весь период диспансерного наблюдения. До установления правильного диагноза 4 женщины непрерывно получали гемостимулирующую терапию в течение 3—6 лет.

При гинекологическом осмотре у больных с тяжелой формой заболевания (10 женщин) установлена атрофия наружных и внутренних гениталий, у всех она сочеталась с аменореей. Степень атрофии у молодых женщин соответствовала периоду глубокой менопаузы. У 19 женщин со средней тяжестью заболевания гипотрофия гениталий была выражена в разной степени: чаще была уменьшена матка, отмечалась атрофия сводов влагалища, половых губ. У 1/5 больных поло-

вые органы соответствовали возрастной норме. Данные кольпоцитологии у преимущественного большинства больных характеризовались низким карнопикнотическим индексом (КПИ) — в пределах 0—5%, но при наличии у 1/3 больных ацидофилии с эозинофильным индексом (ЭИ) чаще в пределах 15—25%. Наличие гипотрофии гениталий было подтверждено данными гистерографии, при которой у 2/3 женщин установлено значительное уменьшение размеров матки (до 3,5—5 см). В соскобе у 1/2 больных, даже после предшествовавшей гормональной терапии, не обнаружены элементы эндометрия; у 1/3 женщин соскоб был представлен обрывками эндометрия.

В диагностике гонадотропной функции гипофиза используется определение уровня гонадотропинов — ГТГ. До 70-х гг. применялся биологический метод определения суммарных гонадотропинов в моче. Нормальным принято считать уровень от 6,0 до 55 ММЕ [112]. Более типично для синдрома Шихена содержание их ниже 10 ММЕ, чаще 5—10 ММЕ [113, 176]. Литературные данные свидетельствуют об индивидуальном различии содержания ГТГ — от полного их отсутствия или снижения, или нормального количества до повышенного уровня у отдельных женщин [18, 71, 62, 177]. Большое значение придается исследованию содержания ФСГ, количество которого у больных с синдромом Шихена составляет от 2—5 до 19—27 МЕ, однако сведений относительно изменений уровня этого гормона опубликовано мало [166].

Согласно нашим данным, у 2/3 больных с синдромом Шихена количество ГТГ было снижено. У 1/2 больных с тяжелой формой заболевания и у 1/5 — с заболеванием средней тяжести в процессе диспансерного наблюдения отмечалось дальнейшее снижение содержания ГТГ. Определение содержания ЛГ и ФСГ радиоиммунологическим методом проведено нами у группы больных с длительностью заболевания более 20 лет (см. табл. 7). У 8 из 10 больных с синдромом Шихена определено снижение ЛГ и ФСГ, а также пролактина. И по нашим, и по литературным данным, отсутствует корреляция уровня гонадотропинов и длительности заболевания. Однако снижение их содержания у большей части больных позволяет признать его определение обязательным в диагностике гипоталамо-гипофизарной недостаточности.

В последнее время признано более целесообразным оценивать функцию гипофиза путем выявления его резервных

возможностей. Это достигается введением гипоталамического лютеонизирующего рилизинг-фактора (ЛГ-РГ) [10, 87, 178]. Исходно определяют содержание ЛГ и ФСГ. Затем ЛГ-РГ вводят по 100 мг внутривенно. Последующие определения производят с интервалом 15, 30, 60, 120 и 180 мин. У здоровых женщин наблюдается увеличение содержания ЛГ в 1,5—8 раз в течение 75 мин после введения рилизинг-фактора. ФСГ увеличивается в течение 120 мин и менее интенсивно. При нормальных исходных данных уменьшение содержания гормонов свидетельствует о снижении ГТГ функции гипофиза. По данным Т. Аопо с соавторами [87], М. Shanm-nesh с соавторами [178], сохранение резервных возможностей гипофиза отмечается у 1/3—1/2 больных с синдромом Шихена. Мы этот тест не применяли.

Для оценки функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы определяют содержание тиреотропного гормона — ТТГ, тироксина —  $T_4$ , связанного с белками иода — СБИ. Большинство наших больных в момент этих исследований были в возрасте 48—53 лет. По данным В. Е. Балан [8], содержание ТТГ в этот возрастной период составляет 2,4—1,45—1,75 мМЕ/л. Ряд авторов [74, 83, 112, 147, 166] указывает диапазон нормы ТТГ у здоровых женщин от 2,1 до 5,8 мМЕ/л. По нашим данным, содержание ТТГ у здоровых составило 2,12 мМЕ/л.

В литературе имеется мало сведений об определении содержания в плазме  $T_4$  при диагностировании синдрома Шихена. При этом полученные результаты выражены в разных единицах, что затрудняет их сравнение. По литературным данным, нормой считается уровень  $T_4$ , равный 54,1—167 нмоль/л [109]. По нашим данным, у здоровых женщин содержание  $T_4$  составляло от 56,0 до 154,8 нмоль/л.

Результаты исследования ТТГ,  $T_4$ , связанного с белками иода — СБИ и показатели иодпоглотительной функции щитовидной железы мы представили в табл. 9. Как видно из таблицы, у 7 больных с синдромом Шихена было снижено содержание ТТГ и  $T_4$ , у 8 — снижен и уровень СБИ; иодпоглотительная функция щитовидной железы снижена у всех 10 пациенток. Наиболее информативными явились показатели содержания ТТГ и  $T_4$ , одновременное снижение которых наблюдалось у 6 больных с тяжелой формой заболевания и у 2 — средней тяжести. Взаимозависимость всех трех показателей (ТТГ,  $T_4$  и СБИ) установлена у 4 больных.

Таблица 9

Показатели функции гипофизарно-тиреоидной системы у больных с синдромом Шихена

№ наблюдения	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы	ТТГ, мМЕ/л	Т <sub>4</sub> , нмоль/л	СБИ, нмоль/л	% поглощения I <sub>131</sub> щитовидной железой		
						через 2 ч	через 4 ч	через 24 ч
1	54	34	3,2	154,8	300	2,2	3,7	4,3
2	52	25	3,8	83,8	300	2,8	3,7	6,7
3	49	22	0,37	45,1	394	1,8	2,0	3,2
4	47	22	0,88	15,7	216	0,5	2,8	3,8
5	53	22	0,54	144,5	220	2,7	3,2	5,3
6	49	14	2,21	18,8	280	7,0	7,0	7,3
7	47	12	3,8	83,8	390	0,5	2,8	3,8
8	45	27	0,6	16,3	220	1,2	2,8	3,7
9	52	17	3,6	103,2	197	5,2	7,3	13,7
10	42	21	0,6	15,7	270	5,0	5,0	8,5
		M±m	1,96± ±0,3	68,1± ±7,7	280± ±24	2,9± ±0,7	4,0± ±0,6	6,0± ±1,1
		Норма	0,6—3,8	54,2—167,0	335—650	12,0	16,0	28,0

Патогномичным для синдрома Шихена принято считать снижение основного обмена на 20%, хотя отдельные авторы отмечали и более значительное его снижение (на 48—67%). У некоторых больных основной обмен не снижается. Последнее наблюдали и мы у 3 больных. У всех остальных наших пациенток основной обмен был снижен и оставался таковым в процессе длительного диспансерного наблюдения (см. рис. 30). Поэтому считаем, что определение основного обмена служит одним из диагностических критериев оценки состояния больных.

В диагностике синдрома Шихена всеми авторами исследовалась иодпоглотительная функция щитовидной железы. Для здоровых нормой считаются следующие ее показатели: через 2 ч после приема I<sub>131</sub> — 6—18%; через 4 ч — 8—24% и через 24 ч — 14—40%. По литературным данным, у больных с синдромом Шихена поглощение I<sub>131</sub> гораздо ниже, что свидетельствует о гипофункции щитовидной железы. Некоторыми авторами определена нормальная функция щитовидной железы при гипопитуитаризме, что, вероятно, можно объяс-

нить различиями в клинической картине и продолжительности болезни.

В процессе диспансерного наблюдения за больными мы убедились в ценности этого метода для диагностики вторичного гипотиреоза. Судя по рис. 31, данные о поглощении  $I_{131}$  у наших больных свидетельствовали о его снижении. Особенно это выражено у больных с тяжелой и среднетяжелой формами синдрома Шихена. Характерно, что, несмотря на проводимую терапию, с увеличением продолжительности заболевания снижение функции щитовидной железы прогрессировало.

В последние годы для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипотиреоза применяют пробу с тиреотропным рилизинг-гормоном (ТРГ) рифотироином. Исследуемой большой каплей вливают 200 мл физиологического раствора. Струйно внутривенно вводится препарат в дозе 200—500 мкг, растворенный в 2 мл изотонического раствора хлорида натрия. Исходно и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин на фоне введения физиологического раствора повторяют определения уровня ТТГ и пролактина в крови. При этом установлено, что для первичного гипотиреоза характерно повышение содержания ТТГ, для гипофизарного — отсутствие такого повышения, для гипоталамического — замедленная секреция ТТГ.

С целью дифференциальной диагностики проводится также проба с тиреотропином, он вводится по 10 ед. в течение 3 дней. Увеличение при этом процента поглощения  $I_{131}$  принято считать признаком гипопитуитаризма, в то время как при первичной микседеме соответствующие показатели остаются субнормальными. У больных с синдромом Шихена процент поглощения  $I_{131}$  увеличивался в 2—3 раза [202]. Имеются данные, согласно которым на аутопсии фиброзная атрофия гипофиза достигала значительной степени, оставался лишь его участок в 2 мм<sup>2</sup> у стебля, а иодпоглотительная функция щитовидной железы была близкой к норме, проба с тиреотропином — положительной [211]. В процессе лечения тиреотропином по 10 ед. в сутки мы установили у 6 наших больных увеличение процента включения  $I_{131}$ , что характерно для вторичного гипотиреоза.

В дифференциальной диагностике гипопитуитаризма и нервной анорексии в случаях последней иодпоглотительная

функция щитовидной железы остается неизменной, у больных же с синдромом Шихена она снижается.

Для отличия гипопитуитаризма от первичной микседемы предлагали назначать больным тиреоидин. При отсутствии клинического эффекта к нему присоединяли преднизолон. Улучшение состояния больной свидетельствовало о возможном наличии синдрома Шихена.

Ведущим диагностическим критерием для синдрома Шихена является показатель уровня гормонов коры надпочечников. При синдроме Шихена установлено его снижение иногда до критически низких цифр — 0,17 мкмоль [182, 185, 148, 124, 152, 197]. Однако у некоторых больных при выраженной клинической картине можно определить и нормальные цифры 17-КС [40, 62].

Содержание 17-КС у всех больных мы определяли в динамике. На время первого поступления их в стационар оно было равным 3,2—48,5 мкмоль/сут. Нормальные цифры определены нами у 6 женщин, в клинике заболевания которых преобладало выпадение ТТГ функции; 2 из них обследованы через год после патологических родов, остальные 4 — через 5—8 лет. На рис. 32 приведены цифры содержания 17-КС в процессе диспансерного наблюдения больных. Мы видим пологую линию средних данных за все 20 лет. У большей части больных содержание 17-КС было за пределами нижней границы нормы.

У 10 женщин для более полной оценки системы гипофиз — кора надпочечников мы исследовали содержание 17-КС, 17-ОКС и АКТГ в плазме (табл. 10). Исследования проведены в 1982 г. при значительной длительности заболевания у преимущественного большинства женщин. Как видно из таблицы, у большей части больных содержание 17-ОКС было сниженным, причем наблюдалась прямая зависимость степени его снижения от тяжести заболевания. В то же время четкой взаимозависимости содержания АКТГ, 17-КС и 17-ОКС мы не выявили, хотя наименьшие цифры 17-ОКС были при более выраженном снижении АКТГ у некоторых больных.

Результаты сравнительного определения всех трех показателей могут явиться более точным критерием при оценке степени выпадения периферических эндокринных желез как в начале заболевания, так и в процессе диспансерного наблюдения за больными.

Для оценки резервных возможностей системы гипотала-



Состояние системы гипофиз — кора надпочечников  
у больных с синдромом Шихена

№ наблюдения	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы	АКТГ, мкг %	17-КС, мкмоль/л	17-ОКС, мкмоль/л
1	54	34	300	16,0	6,0
2	52	25	280	14,0	5,0
3	49	22	180	10,0	8,0
4	47	22	100	2,8	2,2
5	53	22	280	2,24	8,8
6	49	14	450	14,0	8,0
7	47	12	300	13,9	6,0
8	45	27	280	7,5	2,8
9	52	17	360	5,2	5,3
10	47	21	280	3,1	4,2
		М±m	281±20	8,84±0,8	6,5±0,6
		Норма	318±15,6	17,3±5,0	8,3±1,8

мус — гипофиз — надпочечник в настоящее время используют функциональные тесты. Один из них основан на действии метапирона — препарата, который избирательно тормозит активность 11-β-гидроксилазы при синтезе стероидов корой надпочечников. Следствием этого является торможение биосинтеза кортизола и повышение секреции АКТГ, стимуляция надпочечников. По увеличению содержания 17-ОКС можно судить о резерве АКТГ в гипофизе. Метапирон вводится внутривенно в 500 мл физиологического раствора в течение 4 ч. У здоровых женщин метапирон повышает экскрецию 17-ОКС не менее чем в 2 раза по сравнению с нормой. При гипопитуитаризме содержание 17-ОКС увеличивается незначительно [32, 90, 21].

Функцию надпочечников можно оценивать по АКТГ тесту с подсчетом эозинофилов в крови [151]. При положительном тесте функция надпочечников считается полноценной. Тогда в ответ на введение 25 ед. АКТГ наблюдается снижение количества эозинофилов на 50% и более. По результатам наших исследований этот тест оказался отрицательным у 2/3 больных с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания.

В другой модификации применяют пролонгированный

АКТГ, вводят его по 40 ед. ежедневно в течение 2—3 дней. У здоровых лиц при этом отмечается повышение уровня 17-ОКС не менее чем на 50% в сравнении с исходными данными [136, 172, 74]. При вторичной надпочечниковой недостаточности уровень 17-ОКС или медленно повышается к 3-му дню, или не изменяется; у некоторых же больных наблюдается его снижение [18], что может привести к острой надпочечниковой недостаточности, и требуется осторожное проведение пробы, особенно у тяжелых больных. Мы провели оценку результатов данного теста у 16 больных. При легкой форме заболевания у 3 из них проба оказалась положительной. В ответ на введение АКТГ уровень 17-ОКС повысился от исходного 8,2; 11,1; 7,8 мкмоль/л соответственно до 16,7; 25,0; 15,4 мкмоль/л, т. е. на 50%. При средней тяжести заболевания у 7 больных АКТГ тест оказался положительным у 3 из них, а у остальных — слабоположительным. При тяжелой форме заболевания он применялся у 6 больных в дозе 20 ед. в сутки и у всех был отрицательным.

Определение в плазме содержания глюкозы и 17-ОКС в ответ на введение инсулина известно как инсулинтolerантный тест. Увеличение секреции кортикостероидов в ответ на гипогликемию опосредовано через гипоталамус и вызывается освобождением кортикотропин-рилизинг-фактора. Инсулин вводят внутривенно из расчета 0,15 ед. на 1 кг массы тела. Кровь исследуют через 15 мин в течение 3 ч. У здоровых людей снижение содержания глюкозы крови достигает 50% от исходного уровня и на фоне гипогликемии увеличивается количество 11-ОКС.

Ряд авторов считает показанным для уточнения диагноза синдрома Шихена определять чувствительность к инсулину. Однако Шихен описал 5 летальных исходов от гипогликемической комы у больных с гипопитуитаризмом при проведении этой пробы. В настоящее время такую пробу проводят крайне редко. Большое значение в диагностике синдрома Шихена придают определению уровня сахара крови. По мнению J. Tetter [198], у больных гипопитуитаризмом имеется выраженная утренняя гипогликемия. Большинство авторов отмечают у них низкие показатели сахара крови — 2,8 — 3,3 ммоль (50—60 мг%) [181, 184, 153, 152]. В то же время М. А. Копелович и Е. П. Тихонова [40] у 14 описываемых ими больных определяли нормальное содержание сахара крови, и лишь у 1 больной во время комы оно составило 2,1—2,3 ммоль (38—

42 мг%). Гликемическая кривая у этих больных обычно плоская [47, 184, 125].

Мы определяли гликемическую кривую у наблюдаемых больных после нагрузки 50 г глюкозы. Полученные данные аналогичны результатам М. А. Копелович, Е. П. Тихоновой [40]: при исходном содержании глюкозы ( $4,63 \pm 0,11$ ) ммоль/л низкие показатели были у 11 женщин — 3,03—3,41 ммоль/л; через 1 ч содержание глюкозы у них увеличилось и составило ( $6,59 \pm 0,31$ ) ммоль/л и через 2—2,5 ч — соответственно ( $5,23 \pm 0,20$ ) и ( $4,41 \pm 0,14$ ) ммоль/л. У 1 женщины через 2 ч и у 2 — через 2,5 ч после нагрузки количество глюкозы крови составило ( $3,36 \pm 3,63$ ) ммоль/л. Гликемическая кривая у наших больных имела гипогликемический профиль (см. рис. 33): меньше был подъем через 1 ч; через 2,5 ч содержание глюкозы было ниже исходного, отмечалась пологая кривая. Указанная закономерность сохранялась в динамике в течение всего периода наблюдения (до 21 года). При введении малых доз инсулина (4—6 ед.) с лечебной целью мы обнаружили у больных высокую чувствительность к нему. Поэтому инсулинтолерантный тест мы не использовали. Лечебное применение инсулина должно быть осторожным и назначаться по строгим показаниям.

В диагностике синдрома Шихена учитывается уровень хлоридов крови. Литературные данные относительно его динамики немногочисленны и разноречивы. Одни исследователи определяли хлориды крови на верхней границе нормы [40, 18], другие, напротив, находили снижение их уровня, объясняя его недостаточной выработкой вазопрессина при гипокортицизме [105, 201]. По нашим данным, уровень хлоридов крови у 16 больных оказался повышенным на время первого поступления в стационар — ( $6,05 \pm 0,16$ ) г/л. Мы не установили определенной его зависимости от тяжести и продолжительности заболевания.

Для выявления электролитных нарушений при синдроме Шихена Е. Rosemberg с соавторами [171] использовал тест с назначением  $\alpha$ -альдостерона по 1 мг в день в течение 10 дней. Авторы отмечали при этом выраженную задержку натрия в организме, отрицательный баланс калия, особенно в первые дни введения препарата. У здоровых женщин указанная доза альдостерона не вызывала изменений электролитного обмена. У больных с синдромом Шихена предполагают отсутствие регуляторных механизмов в обмене электролитов.

Нами не установлено существенных закономерностей в изменении уровня калия и натрия у наблюдаемых больных, что снижает диагностическую ценность определения электролитов.

Столь же противоречивы сведения о значении в диагностике синдрома Шихена показателей содержания холестерина в крови. Мы определяли его у 16 больных. В среднем уровень холестерина равнялся  $(6,48 \pm 0,38)$  ммоль/л. При определении в процессе длительного диспансерного наблюдения за больными чаще он был ближе к норме.

Литературные данные об изменении уровня  $\beta$ -липопротеидов крови при синдроме Шихена весьма немногочисленны. Их устанавливали в количестве от 3,24 до 9,76 г/л. Мы определяли  $\beta$ -липопротеиды у 12 больных гипопитуитаризмом. Их содержание в среднем составляло  $(5,92 \pm 0,53)$  г/л. Определение уровня  $\beta$ -липопротеидов является дополнительным тестом в диагностике синдрома Шихена.

Мы не использовали в диагностике гипопитуитаризма определение титра антител к гипофизу, в связи с чем не можем высказать свои суждения относительно этого метода. Соответствующие данные приведены нами в главе I.

Существенным дополнением к изложенным методам диагностики служит оценка изменений сердечно-сосудистой системы у больных синдромом Шихена. Сердечно-сосудистые нарушения появляются у них сравнительно рано. Все авторы описывают примерно однотипные изменения электрокардиограммы (ЭКГ): низкий вольтаж, синусовую брадикардию, наличие отрицательного зубца Т во II и III отведениях, нарушения ритма. Мы встретили лишь единичные сообщения об исследовании сердечно-сосудистой системы другими методами. Так, Н. А. Иваненко, применяя баллистокardiографию, установила вторую степень ее изменения (по Броуну). J. Nasik с соавторами [128] у 4 больных применяли полиграфический метод исследования сердечно-сосудистой системы и выявили удлинение периода напряжения левого желудочка и очень низкий коэффициент механической систолы, уменьшение минутного и систолического объемов, что свидетельствовало о реактивности сердечной мышцы. Сохранялась эластичность артерий, и сосудистые параметры были в пределах нормы.

Для тщательного изучения сердечно-сосудистой системы у 22 больных с синдромом Шихена нами анализировались

следующие клинико-лабораторные показатели: иодпоглотительная функция щитовидной железы в первые 2 ч после приема  $I_{131}$ , содержание в сыворотке крови СБИ, сократительная функция миокарда левого и правого отделов сердца, показатели гемодинамики в системе малого и большого кругов кровообращения. Для записи поликардиограммы (ПКГ) использована современная электронная аппаратура: 6-канальный регистратор ЭЛКАР с синхронной записью ЭКГ, фонокардиограммы (ФКГ), реограммы (РГ), артерио-венозной пульмограммы (АВПГ). Электрокардиографическое исследование (ЭКИ) сердца и сосудов производилось на отечественном электрокимографе с последующим фазовым анализом показателей. Гемодинамика периферических сосудов (сонной, лучевой, бедренной артерий) изучалась с помощью РГ и электроплетизмограммы (ЭПГ). Получено более 40 клинико-лабораторных и инструментальных показателей, из которых машинной классификации подлежали: частота пульса; иодпоглотительная функция щитовидной железы; давление крови; фазы изометрического сокращения, изгнания; период напряжения; показатели РГ; систолическое наполнение аорты, легочной артерии, мозга, верхних и нижних конечностей; реографический коэффициент, косвенно отражающий периферическое сопротивление; артерио-венозный показатель на АВПГ, косвенно отражающий венозный кровоток.

При классификации с помощью ЭВМ названных показателей были выделены 3 группы больных. I группу составили 11 женщин со средней тяжестью заболевания и длительностью его к началу лечения до 5 лет. Для больных этой группы были характерны периодические боли в области сердца, головокружение при физической нагрузке и перемене положения, общая слабость, снижение иодпоглотительной функции щитовидной железы, умеренное снижение артериального давления, нормальный сердечный ритм. Фазовый анализ сердечных сокращений (табл. 11) выявил гипердинамическую реакцию миокарда с укорочением механической систолы за счет фаз изометрического сокращения и изгнания, увеличение внутрисистолического показателя. РГ исследование выявило снижение систолического наполнения в системе церебральных сосудов и затруднение венозного оттока с повышением периферического сопротивления. Скорость кровотока по сосудам эластического и мышечного типа оказалась эффективной.

II группа представлена 7 больными со средней и тяже-

## Структура сердечного цикла у больных с синдромом Шихена

Показатели	I группа (11 чел.)	II группа (7 чел.)	III группа (4 чел.)	Здоровые (204 чел.)
Фаза изометрического сокращения	0,038±0,002	0,036±0,003	0,036±0,006	0,034±0,001
Период изгнания	0,264±0,006	0,260±0,007	0,259±0,007	0,258±0,003
Индекс напряжения миокарда	29	27	26	27
Внутрисистольный показатель	90	83	85	88

лой формами заболевания; длительность последнего к началу лечения составила от 5 до 10 лет. У всех больных наблюдались клинические проявления гипоталамо-гипофизарной недостаточности с гипофункцией периферических эндокринных желез, исхуданием. Сердечно-сосудистые изменения проявлялись одышкой при незначительном физическом напряжении, болями в области сердца, сердцебиениями в покое, потемнением в глазах и головокружениями. Йодпоглощательная функция щитовидной железы и артериальное давление были снижены. Фазовый анализ сердечного сокращения выявил синдром гиподинамии миокарда. РГ исследования показали снижение систолического наполнения в системе большого и малого кругов кровообращения, особенно в системе церебральных сосудов, с венозной гипертензией. Скорость кровотока по сосудам мышечного типа была замедлена. Периферическое сопротивление в сосудах верхних и нижних конечностей выравнивалось при ортостатической пробе: оно снижалось в сосудах верхних конечностей и повышалось в сосудах нижних конечностей.

В III группу вошло 4 больных с тяжелой формой заболевания, длительность которого к началу лечения составила более 10 лет. У всех пациенток болезнь протекала тяжело, с классическими клиническими проявлениями плюригландулярной недостаточности. Сердечно-сосудистые изменения проявлялись выраженной брадикардией, постоянной одышкой, периодическими сердцебиениями, низким включением  $I_{131}$ ,

низким артериальным давлением. Фазовый анализ выявил выраженную гиподинамическую реакцию, снижение систолического наполнения в системе большого и малого кругов, а также церебральных сосудов. Периферическое сопротивление в системе аорты и легочной артерии было сниженным, а в сосудах мозга — значительно повышенным. В сосудах верхних и нижних конечностей оно было слегка повышено и при ортостатической пробе имело тенденцию к дальнейшему снижению.

Представленные данные свидетельствуют о возможности клинической диагностики синдрома Шихена в ранний период заболевания. Все перечисленные методы обследования необходимо использовать у женщин группы риска при возможности возникновения этой тяжелой патологии.

На основе полученных данных мы составили таблицу дифференциальной диагностики болезни Аддисона, первичного гипотиреоза, нервной анорексии и синдрома Шихена (табл. 12), которую рекомендуем для практического использования.

Таблица 12

*Дифференциальный диагноз синдрома Шихена и сходных по клинической картине заболеваний*

Критерии диагноза	Болезнь Аддисона	Первичный гипотиреоз	Нервная анорексия	Синдром Шихена
1	2	3	4	5
1. Возраст больных к началу заболевания	20—40 лет	30—60 лет	Пубертатный период	26—36 лет
2. Этиология	Туберкулез, аутоиммунный процесс	Аутоиммунный процесс, генетические нарушения, тиреоидэктомия	Психогенные нарушения	Кровопотеря в родах, послеродовые осложнения
3. Гипоталамо-гипофизарные проявления	—	—	—	+++
4. Аппетит	Нормальный	Нормальный	Упорный отказ от еды	Нормальный или снижен

1	2	3	4	5
5. Астения	+	—	—	++
6. Аменорея	—	Редкая	—	++
7. Агалактия	—	—	—	++
8. Исхудание	—	—	Выраженное «скелетическое»	У 1/3 больных
9. Бледность	—	+	—	++
10. Пигментация	++	—	—	—
11. Отеки	—	++	—	+
12. Зябкость	—	++	—	+
13. Гипотония	++	—	—	+
14. Психика	Эмоциональная лабильность	Быстрая психическая и физическая утомляемость	Возбуждена	Угнетена
15. Основной обмен	Нормальный	Снижен (>30%)	Нормальный	Снижен на 20% и более
16. Содержание АКТГ	Повышено	Нормальное	Нормальное	Снижено
17. Содержание ТТГ	Нормальное	Повышено	Нормальное	Снижено
18. Содержание Т <sub>4</sub>	Нормальное	Снижено	Нормальное	Снижено
19. Содержание 17-ОКС	Снижено	Нормальное	Нормальное	Снижено
20. АКТГ тест	Повышения 17-ОКС не происходит	—	Увеличивается	Нерезкое повышение на 3—5-е сутки
21. ТРГ тест	—	Увеличение экскреции ТТГ	—	Снижение экскреции
22. Инсулинтолерантный тест	+	—	—	+
23. Уровень холестерина крови	Снижен	Повышен	Нормальный	Слегка повышен



С учетом литературных данных, а также на базе собственного опыта многолетних наблюдений за клиническим течением болезни, анализа результатов использования многих диагностических тестов мы разработали приводимую ниже классификацию синдрома Шихена. Надеемся, что она облегчит дифференцированный подход к определению метода лечения, степени трудоспособности больных.

### КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ШИХЕНА

А. Тотальное поражение гипоталамо-гипофизарной системы (пангипопитуитаризм), которая может проявляться в форме: а) тяжелого или б) среднетяжелого клинического течения.

Б. Частичное или комбинированное поражение гипоталамо-гипофизарной системы, клинически проявляющееся в форме: а) среднетяжелого течения с выпадением двух функций (ГТГ и ТТГ или ГТГ и АКТГ, или ТТГ и АКТГ) и б) легкого течения заболевания.

Считаем целесообразным предложить следующую характеристику форм клинического течения синдрома Шихена.

1. **Легкая форма синдрома Шихена** характеризуется в основном наличием гипоталамо-гипофизарных симптомов: головокружения, головной боли, жажды, ортостатических нарушений, общей слабости. Гормональный профиль на уровне гипоталамус — гипофиз — периферические эндокринные железы не изменяется или выражена тенденция к снижению содержания гормонов. У ряда больных в анамнезе отмечается гипогалактия, имеется гипоменструальный синдром.

2. **Синдром Шихена средней тяжести** характеризуется клиническими симптомами гипоталамо-гипофизарной недостаточности с парциальным выпадением гонадотропной и тиреотропной, реже гонадотропной и адренокортикотропной функций. Имеются клинические проявления гипоталамо-гипофизарных нарушений, агалактии или гипогалактии, аменореи или гипоменструального синдрома, вторичного гипотиреоза и вторичного гипокортицизма. Содержание ТТГ нормальное или умеренно сниженное; содержание АКТГ, пролактина, ГТГ умеренно сниженное или соответствует верхней границе нормы. Йодпоглощательная функция щитовидной железы и основной обмен, СБИ умеренно снижены. Уровень  $T_4$  уменьшен в 1,5—2 раза, 17-КС — уменьшен на 1/3, 17-ОКС — на половину. АКТГ тест положительный или слабоположитель-

ный, гликемическая кривая — на нижней границе нормы. При проведении лабораторных тестов выявляются резервные возможности функциональной активности гипофиза и периферических эндокринных желез.

**3. Тяжелая форма синдрома Шихена** характеризуется клинико-лабораторными показателями тотального пангипопитуитаризма: стойкой аменореей, агалактией, тяжелыми проявлениями вторичного гипотиреоза и вторичного гипокортицизма. Содержание ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ; пролактина резко снижено. Иодпоглотительная функция щитовидной железы, основной обмен, СБИ,  $T_4$ , уровень 17-КС и 17-ОКС снижены в 2—3 раза по сравнению со средней нормой. Гликемическая кривая — с низкими показателями глюкозы, плоская, без гипергликемических подъемов. При проведении функциональных проб не выявляются резервные возможности гипофиза и периферических эндокринных желез.

В заключение следует отметить, что диагностика синдрома Шихена должна быть основана на данных анамнеза (кровотечение, коллапс в родах, наличие септических осложнений), фактах раннего нарушения лактации, клинических проявлений раннего поражения церебро-гипоталамо-гипофизарной системы и последующего выпадения функций периферических эндокринных желез. Большое значение следует придавать как общему диагнозу синдрома Шихена, так и степени тяжести патологии, установление которой должно основываться не только на данных о клиническом течении заболевания. Требуется учитывать показатели лабораторных исследований, гормональный профиль на центральном и периферическом уровнях, а также результаты специфических тестов, выявляющих степень функциональных нарушений системы нейроэндокринной регуляции и функции щитовидной железы, надпочечников и половых желез.

Однако в диагностике синдрома Шихена не следует ограничиваться анализом симптомов со стороны лишь эндокринной системы. Необходимо исследовать сердечно-сосудистую систему, поражение которой наблюдается у всех больных, а кроме того, характер обмена веществ — водного, солевого, углеводного, жирового, электролитного, — который при синдроме Шихена также нарушается.

## Глава V

### ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ШИХЕНА

В литературе не прослеживается единого взгляда на лечение синдрома Шихена. Однако все авторы считают необходимой заместительную гормональную терапию препаратами гипофиза и периферических эндокринных желез. По вопросу же о выборе препарата, его доз, а также длительности лечения и необходимости его непрерывного проведения мнения исследователей расходятся.

В первых схемах лечения было рекомендовано использовать сыворотку беременных кобылиц по 20 ед. в течение 12 дней, в последующем присоединяя к ней вытяжку из гипофиза по 2 мл в течение 7 дней; через 2 недели перерыва назначали вытяжку из щитовидной железы по 1 мл в день в течение 7 дней, затем по 2 мл также в течение 7 дней с обязательным назначением 4 г соли [114, 210]. Такую терапию проводили 6—12 месяцев, положительный эффект наблюдали у 61% больных.

Назначали также экстракт из гипофиза — аденон в инъекциях или внутрь по 1,0, затем по 5,0, сочетая с курсом витаминов ежедневно, затем 1 раз в 3 дня и далее 1 раз в 2—3 недели. Это позволяло сохранить работоспособность больных [129].

Применяли гонадотропный гормон Serogan (ВДН) по 1000 ед. внутримышечно 2 раза в неделю в течение 2 недель, продолжая лечение с небольшим перерывом на протяжении 1,5—2 лет [152].

Производили подсадку гипофиза быка, иногда повторяя ее с интервалом в 5 месяцев [40]. Е. А. Васюкова [14] применяла подсадку гипофиза в сочетании с назначением гравидана по 1,0—2,0 г в течение 30 дней, но лишь у 1/2 или менее 1/2 больных наблюдался при этом частичный положительный эффект. Описан положительный эффект от подсадки кусочка аденомы надпочечника, взятого у девочки [184].

Большинство авторов использовали при лечении гипопитуитаризма лекарственные формы гормонов периферических эндокринных желез, назначая их перорально, внутримышечно, внутривенно или имплантируя депо-препараты. Первым гормональным препаратом, использованным при лечении синдрома Шихена, был АКТГ гормон передней доли гипофи-

за. Быстрое улучшение состояния больной отмечалось уже в первые 48 ч после применения АКТГ в дозе 25—60 ед. в день. Вначале применяли непрерывно большие дозы АКТГ — до 5900 ед. [208], но это приводило к ухудшению состояния больных, проявлявшемуся задержкой жидкости, головными болями. Дозу АКТГ снизили. При назначении 75 ед. в течение 3 недель V. Summers и H. Sheehan [193] наблюдали развитие гемипареза, коматозного состояния. Было замечено, что длительное применение АКТГ в больших дозах вызывало атрофию надпочечников. Чаще стали назначать невысокие дозы АКТГ — 10—20 мг, которые способствовали нормализации баланса электролитов — натрия, хлора, калия, азота.

В качестве одного из терапевтических средств при лечении гипофункции гипофиза предлагались гонадотропные гормоны. Е. А. Васюкова [14] назначала больным пролан по 40—100 крысиных единиц ежедневно в течение 25 дней или гравидан по 1,0 г 3 раза в день. Хороший эффект от применения гонадотропинов у женщин с недостаточностью функции гипофиза отмечали и другие авторы. F. Rorke [170] назначал больным Gonabion-АНД по 2000 ед. ежедневно в течение 5 дней, повторяя курсы лечения с перерывами на протяжении 3 лет; при этом он наблюдал у пациенток наступление беременности. Имеется мнение [131], что лечение гонадотропинами и половыми гормонами должно быть строго индивидуальным, назначать их следует чаще в тех случаях, когда предполагается положительный эффект от их применения. В экспериментах на крысах С. Н. Давыдов с соавторами [28] отмечали стимуляцию вытяжкой из гипоталамуса выделения гипофизом ЛГ, нейросекреции паравентрикулярных и супраоптических ядер, функции половых желез (появление овуляции).

До 1954 г. заместительная терапия на уровне периферических эндокринных желез проводилась кортизоном. Вначале кортизон применяли в больших дозах — по 75—100 мг в день на протяжении 2—3 недель [193]. Некоторые авторы назначали его по 50 мг в день [127]. Отмечено, что уже через 3—4 дня кортизон улучшал состояние больных: у них возобновлялся интерес к семье, к окружающим, снижались психопатические проявления; исчезала зябкость, нормализовалось потоотделение; улучшался аппетит; снижалась отечность лица за счет нормализации баланса калия; повышалась масса тела; увеличивался уровень 17-кетостероидов; улучшалась ме-

лаоформная функция надпочечников; улучшался цвет лица; повышалось оволосение; восстанавливалось или повышалось половое чувство; улучшались ЭКГ, энцефалограмма; наблюдалось восстановление эпителия влагалища, а при назначении ДОКСА происходила лютеинизация фолликулов яичника, сопровождавшаяся секреторной трансформацией эндометрия. В присутствии кортикостероидов катехоламины усиливали прессорное действие: повышалось АД, облегчалось и потенцировалось действие других биологически активных веществ. Г. В. Ибрагимова [34] считала назначение глюкокортикоидов патогенетически обусловленным, так как они способствовали снижению титра антител к гипофизу.

Накопленные данные позволили заметить, что женщины в менопаузе плохо переносят кортизон. Использование больших его доз приводило к развитию психопатических реакций, атрофическим изменениям надпочечников [176]. Критической дозой стали считать 75 мг в сутки. Длительное применение кортикостероидных гормонов тормозило гипоталамо-гипофизарные механизмы регуляции надпочечников и приводило к временной или более глубокой недостаточности последних. Поэтому позднее 100—200 мг кортизона рекомендовали применять лишь в стрессовых ситуациях. При лечении синдрома Шихена кортизон стали назначать по 25—37 мг, постепенно снижая дозу до 10—12,5 мг при длительном его использовании (в течение 2—2,5 лет) [148] и даже до 2—4 мг [186]. G. Thorn с соавторами [198] рекомендовали препараты надпочечников в виде депо, имплантируя их в количестве от 200 до 1815 мг (в среднем 1000 мг) из расчета 10 мг в день. Улучшение АКТГ функции гипофиза наблюдали от назначения кортрофина по 5 мг 5 раз в день в течение 6 дней или паркортина по 5 мг 2 раза в день [94]. При отмене препарата наступало быстрое ухудшение состояния больных. На основании экспериментальных данных С. А. Афиногенова [6] установила, что комбинированное использование АКТГ и кортизона предотвращает атрофию надпочечников, наступающую от одного кортизона. Последний вызывает снижение уровня кортикостероидных гормонов на 40—50% после пятидневного применения. В дальнейшем для лечения больных с синдромом Шихена стали использовать другие кортикостероиды: преднизолон, урбазон, альдостерон.

Для улучшения функции щитовидной железы применяется тиреоидин. Доказано, что он повышает лютеотропную функ-

цию гипофиза, способствует овуляции. Назначают его в разных дозах: по 100—200 мг в день. Однако тиреоидин, способствуя исчезновению клинических проявлений гипотиреоза [193], не предотвращал надпочечниковых кризов. Применяется и триодтиронин по 25—100 мкг, особенно при низких цифрах iodпоглотительной функции щитовидной железы. Ряд авторов отмечал возможность привыкания к тиреоидину [153], потерю массы тела при использовании больших его доз [182]. Признано более благоприятным сочетание тиреоидина и кортизона в связи с синергизмом их действия. Установлено, что тиреоидин задерживает соли натрия в организме, а кортизон нормализует обмен калия, основной обмен [176].

Многими исследователями отмечен весьма благоприятный эффект от применения андрогенов: они повышают основной обмен, особенно в случаях задержки жидкости в организме, предупреждают функциональное истощение гипофиза от введения эстрогенов [91]. Предполагается их влияние в сторону повышения на синтез ФСГ в клетках за счет улучшения регулирующего действия гипоталамуса. Андрогены нормализуют белковый обмен (баланс азота), сахар крови, снижают уровень холестерина, креатинурию, аналогично кортизону повышают половое влечение, массу тела, улучшают аппетит. В сравнении с другими гормонами лучше переносится большими тестостерон. Клинически и экспериментально установлено стимулирующее влияние андрогенов на эритропоэз, что особенно важно при наличии гипофизарной анемии, не поддающейся обычной гемостимулирующей терапии.

Для лечения гипопитуитаризма андрогены применялись в различных дозах и сочетаниях (табл. 13). Их назначали длительно в дозе от 10 до 50 мг в день. Более эффективным признали метилтестостерон, его применяли по 15—30 мг в день. Имплантация андрогенов чаще производилась в дозе 400—600 мг [185]. Тестостерон назначали по 100 мг в неделю в течение 2 лет, но это приводило к появлению у больных отеков.

Среди исследователей нет единого мнения относительно целесообразности и методики назначения женских половых гормонов. На основании анализа клинических наблюдений Н. Sheehan [180] считал эффект от применения эстрогенов кратковременным; позднее [187] он отрицал их влияние на общую симптоматику при гипопитуитаризме; в еще более поздних работах [189, 190] Н. Sheehan отмечал, что эстроге-

## Литературные данные о применении андрогенов при синдроме Шихена

Автор	Препарат	Доза	Длительность назначения
E. A. Васюкова [14]	Метилтестостерон	10 мг в день	Не указана
G. Watkinson [206]	То же	5 мг 2 раза в день 5 мг в день 25 мг 2 раза в неделю	1 неделя 2 месяца Длительно
H. Sheehan [184]	Тестостерон	100 мг в неделю	Длительно
	Метилтестостерон	20—30 мг в день	4 года
H. Sheehan, V. Summers [185]	Тестостеронпропионат	100 мг в неделю	2 года
S. Whittaker, R. Whitehead [208]	Тестостерон или метилтестостерон	25—50 мг в день	Не указана
G. Kleinschmidt [137]	1) Метилтестостерон или 2) имплантация	1) Несколько раз в день; 2) 250—300 мг	Длительно
N. Schreiner [176]	Метилтестостерон	25 мг в день	Не указана
A. Göth [127]	Метиландростендиол	50 мг в день	
	Тестостерон	50 мг в день	
	Метиландростендиол	150 мг в неделю	6 лет

ны вообще не дают эффекта. О менее существенном действии эстрогенов в сравнении с андрогенами сообщали и другие авторы [142].

В экспериментах выявлено тормозящее влияние стиблэстрола на биосинтез стероидов, в частности в надпочечниках [145 и др.]. Как теперь установлено, малые дозы эстрогенов стимулируют функцию аденогипофиза, а большие — тормозят ее. Доказано, что эстрадиол повышает функциональную активность щитовидной железы, особенно при сочетании его с хоригонином и прогестероном. Наиболее целесообразным признано назначение небольших доз эстрогенов женщинам в возрасте до 45 лет, особенно при проявлении у них остеопороза. При назначении стиблэстрола по 0,5 мг в день в те-

чение длительного времени N. Schreiner [176] отметил исчезновение половой холодности. Чаще лечение начинали с двухфазной гормонотерапии [35, 15, 195]: применяли инъекции эстрогена и прогестерона 2 раза в неделю, затем назначали стильбэстрол по 2 мг в день в течение нескольких месяцев. Появление менструальной реакции после терапии половыми гормонами большинство исследователей признают скорее моральным эффектом, так как действие их весьма кратковременно и при этом не исчезают дистрофические изменения гениталий [129, 84].

М. Л. Крымская [44] указывает, что длительная и бесконтрольная терапия половыми гормонами является причиной еще более глубоких и нередко необратимых изменений половой, эндокринной и репродуктивной функций. Более эффективным при гипоталамо-гипофизарной недостаточности считают применение синтетических эстроген-гестагенных препаратов, пергонала, кломифена [53].

При стертых формах синдрома Шихена В. Н. Серов с соавторами [70] предлагали проводить двухфазную терапию половыми гормонами 3—4 раза в год в сочетании с анаболическими гормонами (неробол по 10 мг 1 раз в неделю). Н. Husslein с соавторами [131] считали, что все женщины, перенесшие кровотечения в родах, особенно при наличии агалактии и аменореи, должны получать заместительную гормонотерапию в течение года, а далее проводить лечение в соответствии с клиникой болезни. Т. Аопо с соавторами [87] применяли для стимулирующей терапии сочетание эстрогенов и кломифена в течение нескольких лет. В последующем 2 больным с синдромом Шихена они назначали ЛГ-РГ фактор, считая его более специфично действующим в сравнении с эстрогенами и кломифеном.

В качестве поддерживающей терапии рекомендовались небольшие дозы кортикостерона — 12,5 мг или преднизолона — 5 мг [143], или 10 мг кортикотропина через день в сочетании с 2,5 мг ДОКСА и тиреоидин по 25 мг в день [148]. Н. Husslein с соавторами [131] предлагали использовать в этих же целях депо АКТГ в сочетании с гипофизарными гормонами (ФСГ, ЛГ, СТГ), кортизоном (12,5—25 мг) или преднизолоном, тироксином (0,1—0,3 мг); эстрогены рекомендовались в сочетании с метилтестостероном для лучшего анаболического действия и повышения оволосения.

Наряду с гормонотерапией, особенно при ее неэффектив-



ности, для лечения больных гипопитуитаризмом применялись другие методы. Так, Е. Engelhart [113] предлагал раздражающие дозы рентгенотерапии на гипофиз. А. К. Добржанская [29] считала более приемлемым сочетание гормонотерапии с нейролептанальгетическими средствами, но предупреждала об исключении из схем лечения кофеина, оказывающего парадоксальное действие на этих больных.

Все перечисленные лекарственные средства предлагали использовать в различных дозах и сочетаниях, что затрудняет унификацию схем лечения. Мы сочли целесообразным представить предложенные в разное время схемы лечения в форме табл. 14.

Таблица 14

Автор	Схема лечения	Длительность лечения по схеме
1	2	3
С. Н. Давыдов [28]	АКТГ 40 ед., затем 80 ед. в день. Тиреоидин 0,15 2 раза в день. Эстрогены 10 000 ед. 14 дней	Не указана
С. П. Паша [62]	Микрофоллин 50 мкг — 8 дней. Прегнин 10 мг 3—4 раза в день. Преднизолон 12,5—25 мг. Препараты щитовидной железы 0,05—0,1 в день. Метилтестостерон (малые дозы)	Периодически
Э. С. Суперфина [74]	Тиреоидин 0,1 в день. Преднизолон 5—10—15 мг в сутки. Метиландростендиол. АКТГ 10—20 ед. 10—20 дней. Ганглиоблокаторы, АТФ, витамины. Глюконат кальция, сосудистые средства. Поддерживающая терапия	4—5 месяцев
Г. С. Богомолова [11]	АКТГ 40 ед. в сутки. Тиреоидин 0,15 2 раза в день. Половые гормоны	Не указана
С. Б. Литовская с соавт. [50]	Эстрогены + прогестерон 5 мг 6 дней. Прогестерон 10 мг 6 дней, затем но преднизолон (5 мг) + АКТГ (40 ед.) 2 раза в неделю, продолжая двухфазную гормонотерапию	Длительность не указана

1	2	3
В. Н. Серов [70]	1. Неробол 10 мг. 2. Кортизон, гид-рокортизон 25—30 мг. 3. Эстрогены 5—7 мг в I фазу, прогестерон 80 мг во II фазу	1. В теч. 40—60 дней. 2. По 3 недели в 3 месяца. 3. 3—4 раза в год
Л. Н. Аносова, Я. В. Панкова [3], В. А. Агеева [1]	Поливитамины, АКТГ, хориогонин, тиреоидин, триодтиронин, эстрогены + прогестерон, анаболические гормоны	Длительно
R. Williams, J. Whittenberger [210]	Метилтестостерон 10 мг 3 раза в день. ДОКСА 2 мг в день внутримышечно. Тиреоидин 0,5 грана в день	4 месяца
H. Davis [105]	Кортизон 25 мг или преднизолон 5 мг 3 раза в день. Тиреоидин 60—180 мг. Половые гормоны периодически двухфазно (эстрогены в форме пасты). Андрогены осторожно	Длительно
J: Todd [199]	Тиреоидин от 1/4 до 1/2 грана в день. ДОКСА 1 мг под язык или имплантированно 200 мг	Длительно
T. Allort, J. Simmonds [86]	Метилтестостерон 10 мг 3 раза в день. Тиреоидин 1 гран (65 мг) в день. ДОКСА 10 мг 3 раза в день, затем 5 мг 2 раза в день. Эукуртин 15 мл, снижая дозу до 10 мл, через 4 ч дополнить кортизон 100 мг в день	В течение месяца
J. Caughey [99]	Кортизон 12,5—25 мг. Альфатироксин (0,1—0,2) + экстракт щитовидной железы (1—2 грана) в день. Тестостерон	Не указана
P. Mc Cullagh et al. [148]	Кортизон 50 мг в день, снижая дозу до 12,5 мг в день, затем через 4 недели присоединить тиреоидин 1 гран в день. Тестостерон 10 мг 2 раза в день. Стилбэстрол 1 мг в день в течение 25—30 дней	Не указана

1	2	3
A. Querido [163]	Тиреоидин 50—125 мг (до нормализации основного обмена). Тестостерон чаще 25 мг в день или имплантированно 300—500 мг 2 раза в год. Кортизон от 10,0—12,5 мг до 50 мг (до нормализации обмена электролитов) или ДОКСА + соль 3,0—5,0 г в день	
H. Sheehan [184]	Тестостерон до 100 мг в день в течение недели и далее 20—30 мг в день в течение месяца. Тиреоидин в течение месяца, затем кортизон 100 мг в день	Курсы повторяют при ухудшении состояния
S. Whittaker, R. Whitehead [208]	1. АКТГ 25—40 МЕ в день. 2. Кортизон 50—75 мг в день, снижая дозу до 25—12,5 мг. 3. Тиреоидин 30—90 мг в день, тестостерон или метилтестостерон 25—50 мг в день	1. До 8 месяцев 2. 3—6 месяцев 3. 10—20 месяцев
A. Aarskog [84]	Кортизон 12,5 мг 3 раза в день. Тиреоидин 0,1 г в день. Метилтестостерон от 25 мг до 30—35 мг в день при ухудшении состояния	Длительно
G. Kleinschmidt [137]	Тестостерон по 10 мг несколько раз в день или депо тестостерона 250—300 мг. Тиреоидин 50—180 мг в день	Длительно
F. Largiader [143]	ТТГ (амбион и орланон) по 50 ед. 3 раза в неделю, затем тирокрин 0,15 мг 1 раз в 2 дня. АКТГ 10 ед. Тестостерон 50 мг в день. Эстрогены и прогестерон по 1 ампуле 1 раз в неделю. Препараты железа 1 раз в 3 дня	
J. Piper, G. Jorgensen [159]	Кортизон 5 мг 3 раза в день. Метиландростендиол 50 мг в неделю, затем 1 раз в 2 недели; через 3 недели — тиреоидин 150 мг в день	Длительно
B. Pascol et al. [156]	Кортизон 12,5 мг 3 раза в день. Тиреоидин 1/2 грана в день	Не указана
N. Schreiner [176]	Ацетат кортизона 12,5—25 мг в день. Метилтестостерон по 25 мг в день. Тиреоидин 60 мг в день. Стильбэстрол 0,5 мг в день	Длительно

1	2	3
J. Teter [195, 196, 197]	Стильбэстрол (10—20 мг) + прогестерон (40 мг) на 19-й и 20-й дни условного цикла Кортизон 12,5—37,5 мг в день. Тиреоидин 25—100 мг в день. Метилтестостерон 5 мг 3 раза в день или 2 раза в неделю по 25 мг. Эстрогены + прогестерон	Длительно  Длительно
R. Murdoch ]152[	Тиреоидин. Имплантация ДОКСА. Метилтестостерон, затем кортизон. Тиреоидин (или тироксин)	Длительно
F. Ropke [170]	АКТГ 40 ед. Гонадотропный гормон 2000 МЕ 5 раз. Преднизолон 12,5—25 мг	3 года
A. Voll et al. [204]	Хориогонин 1500 ед. 1 раз в 3 дня Тироксин	15 месяцев
A. Goth [127]	Кортизон 50 мг в день. Экстракт щитовидной железы 75 мг в день. Метиландростендиол 50 мг в день. Питрессин 2 раза в неделю (при сахарном диабете)	Не указана
P. Tartinville [194]	Гидрокортизон 15 мг в день (с увеличением дозы при коме до 100—500 мг). Тиреоидин 2 раза в день. ДОКСА 2 мг в день	Не указана
G. Knappe [139]	Преднизолон 5—10 мг в день. Тиреоидин 0,1 г 2 раза или 0,2 г однократно. Триодтиронин 60—100 мкг в день	Длительно
A. Chryssikopoulos et al. [101]	Кортизон 25 мг. Тиранол 50 мг. Органон по 2 ампулы 5 дней. Пролан 3000 ед. 1 раз в 3 дня. Кломифен—3 цикла	Циклами в течение года
G. Dizerega et al. [109]	Гидрокортизон 10 мг в день. Эстрогены (депо 0,625 мг) 25-го числа каждого месяца. Медроксипрогестерон — следующие 5 дней. Тиреоидин 0,2 г в день (при снижении функции щитовидной железы)	

Как видно из приведенных схем лечения, отечественные авторы чаще применяют заместительную терапию на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и периферических эндо-

кринных желез. Зарубежные исследователи реже включают гормональные препараты типа АКТГ, ТТГ, а основывают лечение на применении стероидных препаратов, препаратов щитовидной железы и половых гонад. В то же время ряд зарубежных авторов, включивших в комплекс лечения АКТГ [170, 143], получил достаточно убедительный положительный эффект. В. Н. Серов, анализируя обстоятельные работы о благоприятном действии сочетанного применения АКТГ и кортикостероидов [82, 6], высказывается о нецелесообразности использования АКТГ при лечении синдрома Шихена, но убедительных результатов клинико-лабораторных исследований в доказательство этого автор не приводит.

Работами Е. И. Зубковой-Михайловой [33], А. А. Войткевич [21], Н. А. Юдаева [82] доказана целесообразность применения малых доз гормональных препаратов, которые не только позволяют получить хороший заместительный эффект, но и действуют стимулирующе, оказывают благоприятное трофическое влияние на гипоталамо-гипофизарную систему.

В начале своей работы, следуя рекомендациям отечественных и зарубежных авторов, мы применяли для лечения АКТГ у 3 больных в дозах по 200—300 ед. в сутки и у 2 — по 40 ед. без стероидной терапии. У первых состояние и самочувствие ухудшилось к концу 1-й недели, а через 2—3 недели у них резко усилилась слабость, ухудшился аппетит, снизилось артериальное давление — до 60—50 мм рт. ст., появилось головокружение, особенно при перемене положения. У больных, получавших 40 ед. АКТГ в сутки, эти симптомы ухудшения проявились на 7—10-й день, у одной из них наблюдался аддисонический криз. У 2 больных первой группы и у 1 — второй мы определяли содержание 17-ОКС в динамике. Перед началом лечения уровень 17-ОКС у 2 больных первой группы составил 6,06 и 6,62 мкмоль в сутки, через неделю лечения он снизился до 5,52 и 4,96 мкмоль. До назначения 40 мг у 1 больной уровень 17-ОКС составил 6,07, а в процессе лечения, накануне криза, — 3,30 мкмоль. Таким образом, применение АКТГ в больших дозах для самостоятельного лечения резко ухудшало состояние больных, снижало функцию надпочечников.

В дальнейшем 5 больным назначались только стероиды в комплексе с симптоматическим лечением. У них также исследовано содержание 17-ОКС до и через 3—4 недели лечения. Количество их соответственно составило 6,0; 5,0; 4,2; 4,1;

5,3 мкмоль и 6,2; 4,8; 4,2; 4,0; 5,8 мкмоль/л. Следовательно, лечение только кортикостероидами также не привело к значительному клиническому улучшению и повышению функциональной активности надпочечников.

У 7 больных, у которых мы не получили заметного улучшения функциональной активности надпочечников, применялось сочетанное лечение кортикостероидными препаратами и малыми дозами АКТГ также с контролем содержания 17-ОКС до и через 3—4 недели лечения. Мы получили соответственно следующие показатели уровня 17-ОКС: 2,2; 5,3; 5,0; 6,0; 4,3; 2,8; 8,8 мкмоль/л и 9,6; 6,9; 8,0; 8,3; 8,2; 6,3; 11,0 мкмоль/л. Как видим, у 3 больных функциональная активность надпочечников возросла в 2—3 раза, у остальных — на  $1/3$ — $1/5$ . Следовательно, сочетанное лечение значительно улучшило функциональное состояние надпочечников у больных. Клиническое течение заболевания у них также было более благоприятным. В дальнейшем всем больным применялось комплексное лечение.

В лечении больных с синдромом Шихена мы придерживались следующих основных принципов: стационарное лечение в эндокринологическом отделении областной больницы 2—3 раза в год; постоянная поддерживающая терапия в процессе диспансерного наблюдения; обязательное противорецидивное лечение весной и осенью; назначение всем больным анаболических препаратов — метиландростендиола, ретаболила, нерабола, биостимуляторов (алоз, фибс) по 20—30 инъекций, поливитаминов (группы В, С); дифференцированное лечение в соответствии с тяжестью клинического течения заболевания: назначение при легких его формах анаболических препаратов, комплексов витаминов групп В, С, РР, кислородного коктейля, кислородных ванн, рекомендации полноценного питания, индивидуального режима труда и отдыха.

При заболевании средней тяжести у 17 больных с выпадением гонадотропной и тиреотропной или гонадотропной и адренкортикотропной функций применялось комплексное лечение. Для лечения вторичного гипотиреоза назначали тиреоидин в дозе 0,025—0,05—0,1 г. на прием 2 раза в день, у ряда больных — в сочетании с триодтиронином по 5—10 мкг на прием. Лучшие результаты получены при применении тиреоидина. Для компенсации вторичного гипокортицизма назначали кортизон по 20 мг 2 раза в день или преднизолон по 5 мг 1—2 раза в день.

Женские половые гормоны мы применяли редко, обычно в случаях скудных менструальных выделений или женщинам в возрасте до 40 лет при наличии небольшой длительности заболевания. Как правило, назначали микрофоллин по 1/4 таблетки активностью 0,05 мг или синэстрол — 0,003 г по 1/2 таблетки в течение 3 недель, присоединяя со второй недели лечения инъекции прогестерона по 5 мг ежедневно или по 10 мг через день на протяжении 10 дней (или вместо прогестерона применяли прегнин по 30 мг в день в течение указанного промежутка времени). Такую двухфазную терапию проводили по 3 цикла в полгода в течение первого года лечения, затем — по 3 цикла в год. Некоторым женщинам назначали в первые циклы лечения диэтилстильбэстрол — 0,001 г по 1/2—1/3 таблетки или эстрадиолдипропионат — 0,1%-ный раствор по 0,5 мл 1 раз в 4—5 дней, присоединяя с 5-й инъекции прогестерон по 5 мг в день в течение 10 дней. У отдельных женщин в 3-й цикл гормонотерапии (в середине условного цикла) включали хориогонин по 1000—1500 ед. 4 раза через день.

Женщинам в возрасте старше 40 лет при стойкой аменорее, отсутствии эндометрия в соскобе, большой длительности заболевания назначали андрогены. При этом рассчитывали на стимуляцию оволосения, частично заместительную терапию, а при стойкой анемии — на терапевтический эффект. Предпочитали метилтестостерон, реже — метиландростендиол по 5—10 мг в день или тестостерона пропионат по 25—50 мг 1 раз в 5—7 дней, сочетая их с введением небольших доз эстрогенов для трофического действия. Чаще при этом назначали димэстрол 1 раз в неделю, затем 1 раз в 10—14 дней. Такие схемы применяли 4—6 недель в стационаре и затем 3—4 месяца дома. Лишь у 3 женщин в возрасте 26—28 лет двухфазная гормонотерапия половыми гормонами привела к появлению скудных менструальных выделений в течение 1—2 циклов. В других 12 наблюдениях менструальная реакция отсутствовала.

У 9 женщин со средней тяжестью заболевания уровень гонадотропинов в процессе лечения половыми гормонами не изменился и остался сниженным; у 2 больных, несмотря на лечение, наблюдалось снижение уровня гонадотропинов наполовину от исходного. После длительного назначения андрогенов у 11 женщин отмечено небольшое увеличение оволосения.

При тяжелой форме заболевания — тотальном гипопи-

туитаризме мы следовали общим принципам лечения: проводилась общеукрепляющая терапия (витамины групп В, РР, С), назначались анаболические препараты, биостимуляторы, панангин. У большей части больных с тяжелой формой синдрома Шихена при поступлении в стационар отмечались субфебрильная температура, ускорение СОЭ, упорные головные боли. Особенностью их лечения было применение антибиотиков. Чаще назначали пенициллин в общепринятых средних дозах в течение 7—10 дней. Все больные получали тиреоидин по 0,015—0,025—0,05 г на прием, как правило, 2—3 раза в день, обычно в сочетании с преднизолоном по 10—15 мг в сутки. В последнее время для лечения вторичного гипотиреоза применялся тиреотропин в дозе 10 ед. в сутки в течение 1 месяца, затем переходили на поддерживающие дозы — 10 ед. 1—2 раза в неделю. До 1975 г. в схему лечения через 2—3 недели от начала терапии включали АКТГ по 10—20 ед. в сутки в течение 7—14 дней, затем эта же доза использовалась 1 раз в неделю. В последние годы АКТГ заменяли кортикотропин-цинк-суспензией. В лечении этих больных с хорошим терапевтическим эффектом применялся префизон — сухой экстракт передней доли гипофиза: первые 2 недели его назначали по 0,5 мл 2 раза в день, затем по 1,0 мл через день.

Из половых гормонов больным с тяжелой формой синдрома Шихена обычно применяли андрогены циклами по 2 месяца в дозе 10 мг в день, а затем в течение 2 недель по 10 мг через 2—3 дня. Через 2—3 месяца перерыва курс лечения повторяли.

Мы отметили особенно благоприятное действие на состояние наших больных никотиновой кислоты, вводимой внутривенно или внутримышечно в дозе от 1,0 до 10,0 мл по 30 инъекций на курс, с одновременным введением витамина В<sub>12</sub> по 100—200 гамм ежедневно в течение 10—20 дней и аскорбиновой кислоты по 5 мл 5%-ного раствора. При выраженных диэнцефальных кризах больным назначали пирроксан, обладающий достаточным седативным эффектом и способностью предупреждать и купировать кризы; он применялся в дозе 30 мг 2—3 раза в день или 45 мг в инъекциях по 1—2 мл в день.

Поддерживающую терапию все больные получали постоянно. Попытки применить прерывистые курсы лечения не увенчались успехом. В случаях инфекционных заболеваний и



стрессовых ситуаций мы переходили с поддерживающей терапии на комплексную.

Для поддерживающего лечения применяли кортизон по 10—20 мг в сутки или преднизолон по 5—10 мг. АКТГ или кортикотропин-цинк-суспензию назначали прерывистыми циклами в течение 3, 7, 10 дней 3—1 раз в месяц. У тяжелых больных применяли префизон в течение 3—6 месяцев по 1 мл 2 раза в неделю.

Длительность наблюдения за больными (на протяжении до 20 лет) с продолжительностью заболевания до 45 лет позволила убедиться в правильности нашей лечебной тактики. На фоне проводимого лечения сглаживались проявления гипоталамо-гипофизарных нарушений: значительно уменьшалась слабость, исчезали головные боли, головокружения, ор-

*Данные лабораторно-клинического обследования*

Группа обследованных	Средний возраст, годы	АД, мм рт. ст.	ВД, см. вод. ст.	Иодпогло- тельная функция щитовид- ной желе- зы, %	Частота пульса, уд /мин	Реографический	
						аорта	легоч- ная ар- терия
							До лече
I	26	106/70	70	6,9	76	0,38	0,35
II	30	100/65	90	2,46	60	0,32	0,32
III	37	90/60	70	2,2	56	0,28	0,28
IV	35	115/80	90	12	80	0,37	0,35
							После лечения в течение
I		120/70	70	7,6	76	0,50	0,48
II		110/60	78	3,5	64	0,42	0,40
III		105/60	110	2,8	60	0,35	0,35
IV		115/80	90	12	80	0,37	0,35
							На фоне заместительной терапии
I		115/70	90	4,15	68	0,38	0,37
II		105/70	95	3,4	64	0,35	0,34
III		110/65	98	2,5	60	0,30	0,32
IV		115/80	90	12	80	0,37	0,35

Примечание. IV группа — здоровые женщины.

тостатические нарушения; нормализовались сон, артериальное давление; уменьшались трофические нарушения; отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе больных; наступало значительное улучшение со стороны сердечно-сосудистой системы по данным клиники и лабораторно-клинических исследований (табл. 15). Лабораторные показатели улучшились у 2/3 больных со среднетяжелой и у 1/3 — с тяжелой формами заболевания. При этом можно отметить, что чем раньше было выявлено заболевание и начато лечение, тем меньше времени требовалось для клинической ремиссии.

При легкой форме заболевания все женщины сохранили трудоспособность. В случаях средней его тяжести трудоспособность была восстановлена у 5 из 17 больных; у остальных

Таблица 15  
сердечно-сосудистой системы у больных синдромом Шихена

систолический индекс, Ом/с			Индекс периферического сопротивления, Ом/с				
мозг	рука	нога	аорта	легочная артерия	мозг	рука	нога
<b>ния</b>							
0,23	0,40	0,42	0,43	0,48	0,6	0,30	0,35
0,18	0,25	0,23	0,48	0,52	0,85	0,32	0,38
0,16	0,40	0,40	0,45	0,43	0,9	0,35	0,40
0,28	0,38	0,40	0,42	0,55	0,58	0,45	0,40
<b>1—2 месяцев</b>							
0,38	0,40	0,42	0,42	0,45	0,55	0,38	0,40
0,35	0,32	0,38	0,40	0,43	0,7	0,40	0,42
0,30	0,30	0,36	0,38	0,40	0,75	0,30	0,32
0,33	0,38	0,40	0,42	0,55	0,58	0,45	0,40
<b>(диспансерное наблюдение)</b>							
0,28	0,40	0,42	0,35	0,38	0,65	0,45	0,52
0,24	0,38	0,40	0,33	0,37	0,7	0,43	0,50
0,18	0,35	0,38	0,30	0,33	0,72	0,40	0,45
0,33	0,38	0,40	0,42	0,55	0,58	0,45	0,40

трудоспособность была ограничена, и при этом 10 женщин являлись инвалидами III группы, 2 — инвалидами II группы.

При лечении больных с тяжелой формой заболевания удалось добиться у них ремиссии длительностью 2—6 месяцев и возможности выполнения легкой домашней работы. Все эти больные оставались инвалидами II группы. Исключением явились 2 женщины, у которых ремиссия оказалась кратковременной — до 1—2 месяцев. Это были больные, обратившиеся за помощью поздно — через 10 и 12 лет от начала заболевания. Заболели они в возрасте 36—38 лет. У обеих сразу же проявилась тяжелая клиника пангипопитуитаризма с резкой сердечно-сосудистой и надпочечниковой недостаточностью. Эти больные умерли через 17 и 21 год от начала заболевания.

Резюмируя изложенные сведения относительно приведенных схем лечения, следует подчеркнуть, что терапия при синдроме Шихена должна быть непрерывной, комплексной и индивидуальной, проводимой с учетом тяжести заболевания и под постоянным объективным медицинским контролем. Все данные обследования больных и перечень применяемых лекарственных средств мы предлагаем регистрировать в карте диспансерного наблюдения больной с синдромом Шихена (приложение I), это облегчит выбор дозы, последовательность и длительность применения тех или иных сочетаний медикаментов.

## Глава VI

### ПОСЛЕДСТВИЯ МАССИВНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ШОКА В РОДАХ

Сохранение здоровья и активной работоспособности женщины-матери является в наше время одной из главных социальных, государственных задач.

Многочисленными исследованиями установлено, что в этиологии такого тяжелейшего заболевания, как синдром Шихена, основную роль играют кровотечение и коллапс в родах. Однако при довольно полном описании клинических проявлений синдрома Шихена все еще недостаточно исследован по изучению состояния здоровья женщин, перенесших массивную кровопотерю в родах. Отсутствуют комплексные данные по этому вопросу.

К настоящему времени, когда всеобщая диспансеризация стала первостепенной задачей здравоохранения, особо актуальными являются высказывания К. Н. Жмакина [25] о необходимости диспансеризации женщин, перенесших массивную кровопотерю в родах.

При оценке состояния женщин после патологических родов обычно выясняют наличие клинических проявлений, характерных для нарушения функции нейро-эндокринной системы. Эти симптомы в литературе называют симптомами гипопитуитаризма. В их число включают снижение лактации, нарушение менструального цикла, снижение полового влечения, уменьшение оволосения на лобке, аксиллярных областях, чувствительность к холоду, снижение памяти, головную боль, головокружения, утомляемость, сонливость, снижение артериального давления, массы тела (исхудание).

Самой ранней публикацией, суммирующей данные о состоянии женщин через несколько лет после кровотечений в родах, является работа Н. Sheehan и R. Murdoch [180]. В ней представлен анализ шестилетних наблюдений особенностей состояния 128 женщин после кровотечений и 64 — после нормальных родов. Клиника оценивалась с учетом 5 степеней геморрагического коллапса в родах. Появление названных выше симптомов расценивалось как следствие недостаточности гипофиза. Авторами отмечена большая частота недостаточности гипофиза у женщин, перенесших тяжелую степень коллапса, в то время как недостаточность гипофиза после коллапса I степени они не наблюдали. После коллапса III степени частота недостаточности гипофиза была повышена в 2 раза, после коллапса IV степени — в 4 и V степени — в 7 раз по сравнению с ее частотой после коллапса II степени. Рассматривая частоту особенно тяжелых симптомов, таких, как агалактия, аменорея или нарушение менструального цикла, выпадение волос, авторы выявили ту же закономерность: у  $3/4$  женщин после коллапса V степени,  $1/2$  — после коллапса IV и у  $1/3$  — после коллапса III степени обнаруживались указанные симптомы. Эти данные позволили Н. Sheehan и R. Murdoch впервые высказаться о прямой пропорциональной зависимости частоты гипопитуитаризма от объема кровопотери и тяжести коллапса после нее. Их вывод нашел подтверждение в работах более позднего времени. Было установлено нарастание частоты симптомов с увеличением тяжести геморрагического коллапса (табл. 16).

*Клиническая частота случаев гипопитуитаризма после шока и кровотечений в родах (по данным Н. Sheehan [184])*

Степень геморрагического коллапса	Клиника гипопитуитаризма			Частота случаев заболевания, %
	отсутствует	частичная	выраженная	
Легкая	90	0	0	0
Умеренная	52	7	2	15
Тяжелая	24	11	6	40

Как наиболее обобщающие в отношении оценки состояния женщин после родов с кровотечениями следует отметить исследования В. С. Берман и Т. И. Кузьминой [9], В. Н. Серова [71], С. П. Паша [62], А. С. Толстых [46, 47, 48, 76, 77], G. Holtorff [130], G. Gati с соавторами [125]. В них указывается почти одинаковая частота выявления симптомов гипопитуитаризма — 41—43% случаев. При этом отдельные симптомы отмечены у 23,1—27,2% женщин, сочетание нескольких симптомов — у 19,6—29,0%. Более полные данные о частоте выявления нейро-эндокринных симптомов представлены в табл. 17. Последняя свидетельствует о сравнительно высокой частоте случаев снижения лактации (до 47%), аменореи (до 7,6%), нарушений менструального цикла (до 49%) среди женщин, перенесших массивную кровопотерю в родах. Таким образом, наиболее часто отмечались симптомы классической триады синдрома Шихена.

Как мы уже указывали в главе IV, клинические проявления синдрома Шихена и соответствующие изменения лабораторных показателей лучше обнаруживались при использовании нагрузочных проб. Нам встретилась одна работа [140], авторы которой использовали тест с метапироном. При обследовании 12 женщин через год и позже после кровопотери, равной 500 мл, у 6 из них были выявлены симптомы недостаточности гипофиза при отсутствии жалоб.

Мы обследовали 511 женщин после кровотечений и шока в родах. Их возрастное распределение было следующим: до 25 лет — 82 женщины (16,05%); 25—30 лет — 135 (26,42%); 31—35 лет — 126 (24,66%); 36—40 лет — 98 (19,18%); 41—52 года — 70 (13,69%). Как видим, большинство обследованных — 429 женщин (83,95%) — были в возрасте 25 лет и старше, и именно среди них наиболее часто

Таблица 17

Частота выявления патологических симптомов после кровотечений в родах  
(литературные данные), %

Автор	Число обследо- ванных	Агалактия	Гипоагалактия	Аменорея	Нарушение менструального цикла	Лохея	Снижение ово- лосени	Утомляемость, сонливость	Зябкость, су- хость кожи	Головная боль	Слабость, асте- ния	Снижение АД	Исхудание	Полнота	Синдром Шихена
Т. И. Кузьмина [45]	182	—	—	5,6	22,4	—	—	46,2	—	—	—	—	—	—	4,9
С. П. Паша [62]	228	14,2	32,6	7,6	41,4	31,2	23,7	52,2	34,2	50,0	—	—	7,4	16,6	4,8
А. С. Толстых [76]	290	1,7	16,5	6,2	11,4	7,0	7,0	25,1	13,5	14,8	—	10,3	12,1	30,0	1,3
H. Sheehan [180]	128	35,3	—	25,0	—	—	8,6	—	20,0	—	—	1,5	16,4	—	1,6
P. Varga. N. Saksela [203]	378	2,6	6,1	17,2	—	38,1	10,6	27,8	19,6	13,5	30,6	—	7,0	8,7	—
G. Holtorff [130]	102	8,0	3,0	22,7	17,6	8,0	19,6	8,0	19,6	19,6	—	—	—	19,6	—
G. Gati [125]	173	Нет данных	—	—	—	—	30,6	63,0	63,5	69,8	34,6	—	13,6	14,4	—

выявлялись нейро-эндокринные симптомы. В многочисленных работах Н. Sheehan также доказано, что чаще клинические проявления гипопитуитаризма обнаруживались спустя годы после патологических родов. Мы обследовали женщин через различные интервалы времени после родов: 38,95% — через 4—6 лет; 21,53% — через 7—9 лет; 11,15% — через 10 и более лет; остальных — в срок до 3 лет. Таким образом, у большинства обследованных имелся достаточный интервал времени для проявления симптомов патологии эндокринной системы.

Определенно доказано, что объем кровопотери является ведущим фактором в этиологии нейро-эндокринных симптомов. По нашим данным, кровопотеря в объеме до 1000 мл наблюдалась у 43,85% женщин, 1000 мл и более — у 23,80% и 1500—3800 мл — у 5,67%. Всего у 1/3 женщин (29,47%) кровопотеря составила 1000 мл и более, при этом в объеме 3000—3800 мл — у 8 из них. Зависимость частоты выявления нейро-эндокринных симптомов от объема кровопотери представлена графически на рис. 34. Следует отметить, что

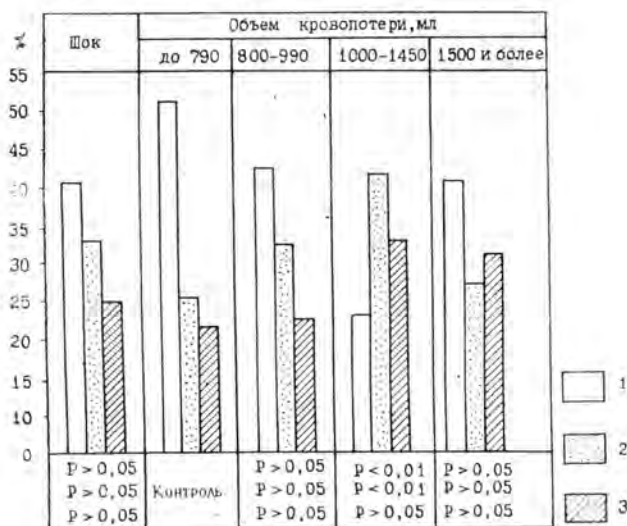
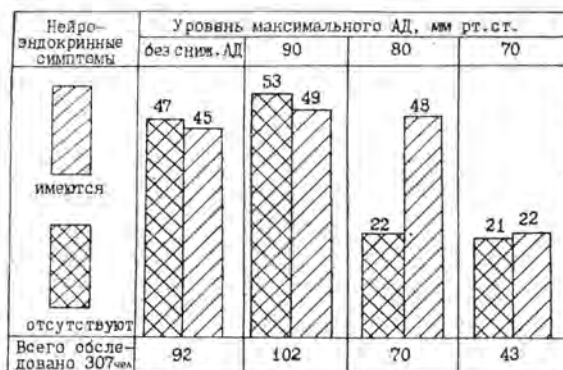


Рис. 34. Состояние женщины, перенесших массивную кровопотерю в родах на период обследования: 1 — удовлетворительное; 2 — отдельные симптомы; 3 — несколько симптомов.

206 женщины (40,31%) не предъявляли жалоб, их состояние было удовлетворительным; у 172 (33,7%) имелись отдельные симптомы гипопитуитаризма, у 133 (26,0%) отмечено сочетание нескольких патологических симптомов.

На рис. 35 мы представили частоту нейро-эндокринных симптомов в зависимости от уровня снижения артериального



а



б

Рис. 35. Частота встречаемости нейро-эндокринных симптомов; а — при разной степени снижения максимального АД; б — при различной продолжительности гипотензии



давления (у 307 женщин), а также в зависимости от длительности гипотензии (у 215 женщин). Из приведенных данных можно видеть, что увеличение частоты патологических симптомов прямо пропорционально нарастанию степени снижения артериального давления. При кратковременной гипотензии патологические симптомы наблюдались сравнительно реже, и, напротив, при удлинении времени снижения артериального давления до 1 ч частота их выявления повышалась. Зависимость частоты выявления патологических симптомов от объема кровопотери среди обследованных представлена в табл. 18. Примерно такую же частоту симптомов гипопитуитаризма отмечали P. Vaga и N. Saksela [203] за период в 20 лет у 378 женщин.

Как наши данные, так и данные литературы показывают, что с увеличением объема кровопотери повышается частота выявления патологических симптомов, особенно таких классических для синдрома Шихена, как нарушение лактации ( $P < 0,01$ ), нарушение менструального цикла ( $P < 0,01$ ), снижение оволосения ( $P < 0,05$ ;  $P < 0,01$ ). Нейротрофические симптомы — утомляемость, сонливость, зябкость, сухость кожи, головная боль — выявлены у 57,9% обследованных, также чаще среди женщин, перенесших более массивную кровопотерю ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ). Почти в 3 раза чаще выявлялась аменорея после кровопотери в 1500 мл и более в сравнении с ее частотой при кровопотере до 800 мл; синдром Шихена установлен в 7 случаях (1,37%), причем лишь в группе женщин с кровопотерей более 1500 мл.

По отношению ко всем обследованным нами больным аменорея выявлена в 4,5% случаев, нарушения менструального цикла, чаще в форме гипоменструального синдрома, — в 19,37%; агалактия отмечена у 6,06% обследованных, гипогалактия — у 16,24%; изменение массы тела (чаще полнота) наблюдалось у 16,7% женщин.

Так как обследованные нами женщины в основном находились в детородном возрасте, мы интересовались их генеративной функцией после патологических родов. Беременность наступила в  $(52,7 \pm 2,8)$ % случаев, причем у 39 женщин было по 2 беременности, у 27 — по 3 и более. Родили  $(29,0 \pm 1,1)$ % обследованных, при этом 5 женщин — дважды. У 7 повторялись кровотечения, у остальных беременность была прервана медицинским абортom, при этом у 1/2 из них было от 2 до 5 абортов. Среди женщин, живших половой жизнью

Зависимость частоты выявления симптомов гипопитуитаризма от объема кровопотери у женщин

Симптомы гипопитуитаризма	Частота симптомов (%) соответственно объему кровопотери (мл)					Всего (511 чел.)
	в случаях шока (24 чел.)	до 800 (112 чел.)	800—990 (224 чел.)	1000—1499 (122 чел.)	1500 и более (29 чел.)	
Агалактия-	—	—	1,3 P>0,05	21,31 P<0,01	6,89 P>0,05	0,06
Гипоагалактия	8,33	15,2	15,17	14,75	41,37	16,24
Аменорея	—	5,35	3,12 P>0,05	4,96 P>0,05	13,79 P<0,01	4,50
Нарушения менструального цикла	—	5,35	22,32 P<0,01	31,96 P>0,01	13,79 P>0,05	19,37
Снижение полового влечения	4,16	3,57	15,62 P<0,05	23,77 P<0,01	37,93 P>0,05	15,65
Снижение оводосеция	—	3,57	9,37 P<0,05 P>0,05	13,93 P<0,01 P<0,01	24,13 P<0,05 P<0,05	9,58
Гипотония	8,33	8,92	15,17 P>0,05	12,29 P>0,05	27,59 P>0,05	13,50
Гипертония	—	8,03	7,14	9,89	6,89	7,61
Уменьшение массы тела	—	6,25	19,64 P<0,05	13,93 P>0,05	17,24 P>0,05	14,28
Увеличение массы тела	8,33	25,89	30,80	37,70	31,04	32,09
Нейро-вегетативные расстройства	37,50	41,96	51,78 P>0,05	81,06 P<0,01	65,51 P<0,05	57,90

без предохранения, бесплодие отмечено в 23,9% случаев. Среди последних преимущественное большинство (66,2%) перенесли кровопотерю, превышавшую 800—1000 мл. В это чис-

до вошли и наблюдаемые нами больные с синдромом Шихена. Более чем у 1/2 женщин с бесплодием (54,5%) наблюдалось несколько патологических симптомов: аменорея — у 9, гипоменструальный синдром — у 17, гипогалактия — у 16. Эти данные позволяют заключить, что перенесенная кровопотеря в последующем играет определенную роль в нарушении генеративной функции у женщин.

Представляют интерес сравнительные данные о частоте симптомов гипопитуитаризма у женщин с кровотечениями в родах и после неосложненных родов (табл. 19).

Результаты сравнений свидетельствуют о том, что так называемые «симптомы гипопитуитаризма» отмечаются и после нормальных родов. Вероятно, имеет значение не всегда учитываемый преморбидный фон. Но все же случаи агалак-

Таблица 19

Частота выявления симптомов гипопитуитаризма (%) у женщин после нормальных (I) и осложненных кровотечениями (II) родов

Симптомы гипопитуитаризма	Наши данные [75]		P. Varga, N. Saksela [203]	
	I (205 чел.)	II (205 чел.)	I (136 чел.)	II (378 чел.)
Аменорея	3,4	6,8	Частота не указана	
Агалактия	—	1,4	0,7	2,6
Гипогалактия	15,2	10,7	4,4	6,1
Нарушение менструального цикла	6,0	6,3	11,8	17,2
Половая холодность	2,4	1,8	38,2	38,1
Снижение оволосения	—	2,9	9,5	10,6
Утомляемость, сухость кожи	10,2	14,6	13,2	19,6
Чувствительность к холоду	—	—	15,4	30,6
Головокружение	6,3	7,3	20,6	13,5
Снижение массы тела	6,0	10,7	3,6	7,0
Повышение массы тела	12,4	16,7	15,4	8,7
Синдром Шихена	—	0,4	Частота не указана	

тии, преждевременной менопаузы, снижения оволосения только в группе женщин, перенесших кровотечения (по нашим данным), с некоторой долей вероятности могут свидетельствовать о связи именно указанных симптомов с перенесенными кровотечениями в родах. Только в этой группе женщин была выявлена больная с синдромом Шихена.

Нам встретились единичные наблюдения с результатами гормональных исследований у женщин после кровотечений в родах. Так, W. Paley с соавторами [155] определили сразу после родов с кровотечением содержание ФСГ у рожениц равным 50 ММЕ, через 2 месяца — 5 ММЕ наряду со снижением эстрогенов до 22,7 мг в сутки (фаза цикла не указана). Наши данные о содержании половых гормонов в плазме крови у женщин с кровотечениями мы сравнивали с приведенными в литературе соответствующими средними показателями у здоровых женщин детородного возраста. По данным С. В. Бескровного [10], у менструирующих женщин детородного возраста в I фазу цикла содержится  $(0,42 \pm 0,11)$  нг/мл прогестерона и  $(99,97 \pm 18)$  нг/мг 17- $\beta$ -эстрадиола; во II фазу — соответственно  $(10,87 \pm 1,49)$  и  $(80,48 \pm 11,63)$  нг/мл. По данным Н. С. Трутко с соавторами [79], пограничные значения гормонов у здоровых женщин составляют: эстрадиола — 100 нг/мл, прогестерона — 1,4 нг/мл и кортизола — 200 нмоль/л. М. Shanmanesh с соавторами [178] определили у женщин в возрасте 24—36 лет содержание кортизола в количестве 373 нмоль/л.

Мы исследовали половые гормоны у 10 женщин, кортизол — у 7 и гонадотропные гормоны — у 8 из них. Забор крови у 5 менструирующих женщин производили в I фазу цикла; у остальных 5 — без учета менструального цикла в связи с ампутацией матки. Половые стероиды определяли радиоиммунологическим методом по методике Т. Aso с соавторами с помощью антисывороток, полученных в институте экспериментальной патологии и терапии АМН СССР, кортизол — по методу С. Nugent с соавторами — конкурентным связыванием с белками. Регистрацию радиоактивности производили с помощью сцинтилляционного счетчика «Racheta-1215» фирмы LKB-Wallac.

При сравнении полученных нами результатов (табл. 20) со средними данными мы видим, что прогестерон в основном определялся на нижней границе нормы для I фазы менструального цикла в детородном возрасте, в то время как уровень

Содержание стероидных гормонов в плазме у женщин с кровотечениями в родах

№ наблюдения	Возраст женщин, годы	Время от кровотечения до момента исследования, годы	Объем кровопотери, мл	Уровень стероидных гормонов			
				прогестерон, нг/мл	суммарные эстрогены, нг/мл	эстрадиол 17-β, нг/мл	кортизол, нмоль/л
1	20	3	2500,0	0,42	0,14	0,11	140,00
2	34	3	2000,0	2,25	1,50	0,22	—
3	31	3	3800,0	0,52	0,57	0,01	110,00
4	36	2	3000,0	0,50	—	0,17	46,50
5	26	2	1800,0	—	—	0,20	175,00
6	30	2	2000,0	0,84	0,29	0,22	83,00
7	31	3	3000,0	1,94	0,22	0,16	55,0
8	25	2	1800,0	3,80	0,90	0,15	93,00
9	31	6	1000,0	0,52	0,16	0,06	—
10	33	2	1500,0	0,83	0,57	0,18	—
$M \pm m$				1,29 ± 0,41	0,87 ± 0,18	0,15 ± 0,02	100,4 ± 18,6

суммарных эстрогенов и 17-β-эстрадиола, кортизола был значительно снижен у женщин, перенесших патологические кровотечения в родах.

Гонадотропные гормоны определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы SEA. YRE Sorin (табл. 21).

В сравнении с известными литературными данными наши результаты свидетельствуют о высоком уровне ЛГ и ФСГ у 3 женщин; у остальных он соответствовал средней границе нормы. Лишь у 1 женщины (наблюдение 6) после кровопотери, равной 2500,0 мл, ЛГ и ФСГ определены на нижней границе нормы.

В доступной нам литературе мы не нашли сведений о содержании пролактина в плазме у женщин, перенесших кровопотерю в родах. В группе обследованных нами женщин он определен радиоиммунологическим методом в диапазоне 413—1500 μМЕ/мл.

По литературным данным, частота выявления синдрома Шихена среди женщин, перенесших кровотечения в родах, составила от 0,9 до 11—15%.

Среди обследованных нами 511 женщин, перенесших кро-

## Содержание гонадотропинов в плазме у женщин с кровотечениями

№ наблюдения	Возраст женщин, годы	Время от кровотечения до момента исследования, годы	Объем кровопотери, мл	Уровень гонадотропных гормонов		
				ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	пролактин, $\mu$ МЕ/мл
1	31	3	3000,0	16,3	5,4	922,0
2	30	5	2000,0	10,2	3,1	413
3	33	2	1500,0	19,2	5,7	441
4	31	6	1000,0	>50,0	>40,0	372
5	31	3	3800,0	20,6	6,9	426
6	20	2	2500,0	27,6	2,8	474
7	25	2	1800,0	>50,0	>40,0	1194
8	34	3	2000,0	>50,0	>40,0	1500
			$M \pm m$	$30,5 \pm 6,4$	$18,0 \pm 6,9$	$7:7,8 \pm 163,8$

вотечения и шок в родах, синдром Шихена выявлен в 1,37% случаев. Более чем у половины обследованных (59,67%) имелись отдельные или несколько симптомов гипоталамо-гипофизарных нарушений. Классические симптомы — аменорея и снижение лактации после родов с кровотечениями — отмечены соответственно в 4,5 и 22,3% случаев. Почти у 1/4 обследованных (23,9%) наступило бесплодие. Сохранение у больных примерно нормального уровня стероидных и гонадотропных гормонов, вероятно, можно объяснить правильным комплексным лечением острой кровопотери в родах.

Данные наших исследований убеждают в необходимости проведения плановой реабилитации женщин после кровотечения в родах для предупреждения прогрессирования у них эндокринных нарушений. Коррекция возникающих нарушений должна начинаться сразу после кровотечения и продолжаться в раннем послеродовом периоде. Эти женщины нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении с периодическим лабораторно-клиническим обследованием и лечением в показанных случаях. С целью контроля лабораторных исследований и объема проведенного лечения мы предлагаем использовать разработанный нами паспорт динамического наблюдения (см. приложение I).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Шихена является следствием послеродовой недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы с последующим исключением периферических эндокринных желез. Известны публикации более чем о полутора тысячах наблюдений этой патологии, однако они, как правило, сводятся к описанию единичных или немногочисленных ее случаев и охватывают короткий период времени.

Основными этиологическими факторами заболевания служат перенесенные массивные кровотечения и коллапс в родах. Развитию синдрома Шихена способствуют неблагоприятные моменты, такие, как осложненный преморбидный фон, кровотечения при предшествующих беременностях, сосудистые и гипоксические нарушения, токсикозы беременной, септические осложнения. Анализ многочисленных литературных данных и клиники собственных многолетних наблюдений позволил нам высказать о роли в патогенезе этой тяжелой патологии не только аденогипофиза, но и коры головного мозга, гипоталамуса. Основой патогенеза синдрома Шихена следует считать развитие рассеянного внутрисосудистого свертывания крови с тромбозом сосудов жизненно важных отделов регуляторных систем. Возникающее вслед за этим повреждение корково-гипоталамо-гипофизарных структур, вероятно, способствует включению других гормонально-иммунологических факторов, интенсивность действия которых сразу или постепенно способствует клиническим проявлениям патологии.

Проведенное нами изучение морфологической структуры аденогипофиза у погибших женщин, а также экспериментальные исследования показали, что острая массивная кровопотеря приводит к резким функциональным сдвигам в этой железе, развитию очаговых дистрофических, некробиотических и некротических изменений железистой паренхимы. Выраженность этих изменений зависит как от особенностей беременности, родов, так и от интервала времени от начала кровотечения до летального исхода.

Длительное клиническое наблюдение (до 21 года) за 34

больными с синдромом Шихена показало, что заболевание у них имеет индивидуальные особенности, может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме с полным или частичным выпадением гонадотропной, адренокортикотропной и тиреотропной функций. Наблюдаются полиморфизм, мозаичность клинических проявлений — от наличия типичной триады (кровотечение и шок в родах, агалактия, аменорея) до преобладания выпадения функции отдельных периферических желез. Это затрудняет правильную диагностику. Среди наблюдаемых нами больных у 16 диагноз синдрома Шихена был установлен через 5—18, а в одном случае даже через 28 лет.

На основании клинико-лабораторных исследований установлено, что у 305 (59,6%) женщин, перенесших массивную кровопотерю в родах, в последующие годы появились отдельные нейро-эндокринно-трофические симптомы или сочетание нескольких из них. Эти симптомы отмечены у каждой четвертой женщины после кровопотери до 800 мл, у каждой второй — с кровопотерей 800—1000 мл и у 2/3 женщин с кровопотерей от 1500 до 4000 мл. При наличии позднего токсикоза гипогалактия, снижение оволосения, снижение полового влечения, гипотония наблюдались в 2 раза чаще, чем только от одной кровопотери. Развитие синдрома Шихена отмечено нами лишь в группе женщин с кровопотерей, превышающей 1000 мл. Подтверждены литературные данные об увеличении его частоты (до 4,6%) среди женщин, перенесших кровотечение в родах, в то время как по отношению ко всем родам частота синдрома Шихена, по нашим данным, составила 0,0036%. Эти цифры свидетельствуют о том, что синдром Шихена не столь редкая патология, как предполагали в 50—60-е гг.

Изучение содержания гонадотропных и половых гормонов радиоиммунологическим методом показало, что у женщин, перенесших кровотечения в родах, в ближайшие после этого годы имеется нормальная или мало сниженная гормональная секреция. В то же время результаты наших наблюдений и литературные данные 1976—1982 гг. свидетельствуют о снижении уровня как гормонов аденогипофиза, так и половых гормонов у больных с синдромом Шихена.

Нами исследована сердечно-сосудистая система у 22 больных с синдромом Шихена с оценкой более чем 40 клинико-лабораторных показателей и классификацией 13 из них на ЭВМ. Поликардиограмма записана с помощью шестиканаль-



ного регистратора «Элкар» с синхронной записью ЭКГ, ФКГ, реограммы, артерио-венозной пульмограммы. Эти данные позволили дифференцированно оценить как состояние сердечно-сосудистой системы женщины при поступлении в стационар, так и эффективность лечения в зависимости от трех степеней тяжести заболевания.

Длительность динамического наблюдения 34 больных с синдромом Шихена позволила нам убедиться в целесообразности постоянной заместительной гормонотерапии малыми дозами, необходимости общеукрепляющего лечения 1—2 раза в год в стационаре и непрерывной поддерживающей терапии малыми дозами преднизолона, тиреоидина, триодтиронина, периодически — андрогенами. Женские половые гормоны, по нашему мнению, следует назначать только женщинам в возрасте до 40 лет, преимущественно малыми дозами в форме двухфазной терапии. Для коррекции гормональной недостаточности показаны синтетические прогестины.

Возможность развития неблагоприятных последствий массивных кровопотерь и шока в родах свидетельствует о необходимости диспансерного учета перенесших эти осложнения женщин с осмотром их не реже 1 раза в год и исследованием у них функции периферических эндокринных желез с коррекцией выявленных нарушений. Диспансерное наблюдение способствует раннему выявлению симптомов нарушения нейро-гормонально-трофических функций и стертых форм синдрома Шихена. Целесообразно все данные о каждой пациентке постоянно регистрировать в предлагаемом нами Паспорте диспансерного наблюдения больных с синдромом Шихена.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Агеева В. А. О синдроме Шихана // Актуальные вопросы клинической медицины: Сб. тр. / Горьк. мед. ин-т. Горький, 1972. С. 263—266.
2. Акишина Н. И., Тихонова Е. И. Электроэнцефалограмма при болезни Шихана // Физиология, патология эндокринной системы. Харьков, 1965. С. 29—31.
3. Аносова Л. Н., Панкова Я. В. Синдром Шихана // Сб. науч. тр. / ЦИУ врачей. 1966. Т. 84. С. 227—238.
4. Антипов Б. В., Владимиров С. В. Морфологическое выражение процесса аутолиза структурных элементов гипоталамо-гипофизарной нейро-секреторной системы // Архив патологии. 1968. № 11. С. 66—70.
5. Арсеньева М. Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. Л., 1973. С. 367.
6. Афиногенова С. А. Состояние системы гипофиз — кора надпочечников при введении кортизона и АКТГ: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1968. 180 с.
7. Баграмян Э. Р., Бархатова Т. П. Адrenокортикотропная функция гипофиза при беременности // Акушерство и гинекология. 1977. № 1. С. 38—40.
8. Балан В. Е. Функциональное состояние тиреотропно-тиреоидной системы при физиологическом и патологическом климактерии // Там же. 1983. № 1. С. 20—22.
9. Берман В. С., Кузьмина Т. И. Некоторые вопросы изменения функции эндокринных желез у женщин, перенесших в родах острую массивную кровопотерю и шок // Материалы четвертой науч. сессии, посвящ. памяти И. Ф. Жордания. Тбилиси, 1966. С. 135—138.
10. Бескровный С. В. Состояние гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у женщин с бесплодием, обусловленным гипофункцией щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. Л., 1981. 188 с.
11. Богомолова Г. С. Некоторые вопросы клиники и лечения синдрома Шихана // Материалы II Респ. науч.-практ. конф. врачей Улан-Удэ. Улан-Удэ, 1970. С. 184—186.
12. Васина И. М., Торгун П. М. Об изменениях в аденогипофизе после массивных кровопотерь в родах // Вопр. охраны материнства и детства. 1970. № 10. С. 70—75.
13. Васина И. М. Аденогипофиз после массивных кровопотерь в родах: Дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1973. 173 с.
14. Васюкова Е. А. Церебро-гипофизарные заболевания. М., 1952. 176 с.
15. Она же. Актуальные вопросы клиники и лечения гипофизарных заболеваний // Тез. докл. конф. эндокринологов. М., 1962. С. 86—88.
16. Васюкова Е. И., Зефирова Г. С., Ибрагимова Г. В.

и др. Новое в патогенезе синдрома Шихана // Материалы науч. конф. Моск. стомат. мед. ин-та и Моск. гор. б-цы № 50. М., 1968. С. 48—49.

17. Васюкова Е. А., Зефирова Г. С., Максимова Э. П. Клиника и диагностика синдрома Шихана // Материалы науч. конф. по пробл. «Физиология, биохимия и патология эндокринной системы». Киев, 1968. С. 27—28.

18. Васюкова Е. А., Конарева И. В., Максимова Э. П. Функциональное состояние коры надпочечников у больных с церебрально-гипофизарной недостаточностью // Сб. науч. тр. / ЦИУ врачей МЗ СССР и Моск. центр. клин. б-ца № 3 МПС. 1970. Т. 1. С. 70—72.

19. Васюкова Е. А., Ибрагимов В. Г. Роль аутоиммунных процессов при церебрально-гипофизарной недостаточности // Сб. науч. тр. / I ЦИУ врачей. 1976. Т. 204. С. 14—19.

20. Вихляева Е. М., Бажанова Л. П., Мещерякова С. А., Стукалов В. И. Патогенетическое обоснование комплексного анестезиологического пособия у рожениц с поздним токсикозом // Акушерство и гинекология. 1977. № 1. С. 15—19.

21. Войткевич А. А. Нейросекреция. Л., 1967. 366 с.

22. Волосова Е. М. Синдром Шихана с психологическими нарушениями (клинико-анатомическое наблюдение) // Журн. невропат. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 1975. Т. 75, вып. 7. С. 1053—1057.

23. Гаврилова Т. М. Влияние кровопотери при беременности на аденогипофиз и нейросекреторные ядра гипоталамуса // Акушерство и гинекология. 1975. № 6. С. 64—65.

24. Гаврилова Т. М., Гульянц Э. С. Нейрогормональные механизмы послеродового гипопитуитаризма (синдрома Шихана) // Там же. 1977. № 3. С. 58—59.

25. Гинекологическая эндокринология / К. Н. Жмакин, Е. М. Вихляева, М. Н. Кузнецова, И. А. Мануилова, И. А. Хакимова. М., 1980. 527 с.

26. Грузина Е. А., Лакиза В. В. Неврологические маски синдрома Шихана // Актуальные пробл. эксперим. и клин. эндокринологии. Тез. респ. конф. Харьков, 1979. С. 41.

27. Гульянц Э. С., Гаврилова Т. М. К патогенезу некрозов аденогипофиза // Механизмы некоторых патологических процессов: Сб. тр. Ростов н/Д, 1971. С. 376—383.

28. Давыдов С. П., Липис С. М., Буракова Е. А. и др. Влияние вытяжки из переднего гипоталамуса на гипоталамо-гипофизарную систему и яичники // Акушерство и гинекология. 1979. № 5. С. 15—17.

29. Добержанская А. В. Влияние белковых гормонов на биоэлектрическую активность мозга у больных церебрально-гипофизарной кахексией // Эндокринные препараты в современной медицине: Сб. тр. М., 1968. С. 77—78.

30. Дыбан А. П. О методике дифференциального выявления в передней доле гипофиза бета-дельта-базофильных клеток // Пробл. эндокринологии и гормонотерапии. 1959. № 2. С. 103—105.

31. Едемский А. П. О патоморфологических изменениях аденогипофиза и яичников при раке желудка, раке легкого и некоторых неопухолевых заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1968. 29 с.

32. Зефирова Г. С., Максимова Э. П. Изучение адренокортикальных резервов передней доли гипофиза у больных с церебрально-гипофизарной недостаточностью // Сб. науч. тр. / Каф. эндокринологии. ЦИУ

врачей МЗ СССР и Моск. центр. клин. б-ца № 3. МПС. М., 1970. Т. 1. С. 56—62.

33. Зубкова-Михайлова Е. И. Гормоны периферических желез и крупноклеточные ядра гипоталамуса: Автореф. дис. .. д-ра биол. наук. Саратов, 1970. 32 с.

34. Ибрагимова Г. В. Аутоантитела к экстракту передней доли гипофиза при церебрально-гипофизарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1973. 29 с.

35. Кватер Е. И. Фазовая гормонотерапия как метод рефлекторной регуляции функции гипоталамо-гипофизарной системы // Сб. тр. III Weltkongress. Wien, 1961. С. 3.

36. Крющенко А. П., Бокарев И. Н., Макадария А. Д. Значение внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе некоторых осложнений беременности // Акушерство и гинекология. 1977. № 3. С. 1—4.

37. Кобелевская З. С. К клинической характеристике синдрома Шихана // Науч. тр. / Иркутский мед. ин-т. Иркутск, 1971. Вып. 106. С. 116—118.

38. Ковалев В. Ф., Трофимов Г. А. Клиника синдрома Шихана // Клиническая медицина. 1974. Т. 52, № 5. С. 127—129.

39. Копелович М. А., Тихонова Е. П. О гипопитуитарном синдроме Симмондса — Шихана // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. Л., 1965. С. 46—54.

40. Они же. Синдром гипопитуитаризма при поражении надбугорья // Физиология и патология гипоталамуса. М., 1965. 142 с.

41. Коротич О. П. К вопросу о синдроме Шихана // Вопросы гинекологической и акушерской эндокринологии // Сб. тр. / Благовещенский мед. ин-т. Благовещенск. 1973. Вып. 3. С. 215—219.

42. Кравченко Е. П., Празднов А. С. Выраженность и динамика гормональных расстройств у больных с синдромом Шихана // Вопросы эндокринологии: Сб. тр. Минск, 1972. Вып. 4. С. 149—152.

43. Крылов А. А., Ковалев В. Ф., Трофимов Г. А. О клинических «масках» и трудностях диагностики синдрома Шихана // Сов. медицина. 1975. № 1. С. 155—156.

44. Крымская М. Л. Половые и гонадотропные гормоны в терапии нарушений функции репродуктивной системы // Тез. XIII Всесоюз. съезда акушеров-гинекологов. М., 1976. С. 313—315.

45. Кузьмина Т. И. Ближайшие и отдаленные наблюдения за состоянием здоровья женщин, перенесших в родах острую массивную кровопотерю, осложненную шоком и терминальным состоянием: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1966. 16 с.

46. Ланецкая Л. С., Толстых А. С., Степанова Н. М., Лейсле С. А. Диагностика, клиника и терапия синдрома Шихана // Материалы II Всесоюз. конф. по вопр. патол. и физиол. эндокринной системы женщин. Тбилиси, 1966. С. 82—85.

47. Ланецкая Л. С., Толстых А. С., Степанова Н. М. Некоторые вопросы клиники и лечения синдрома Шихана // Пробл. эндокринологии. 1968. № 1. С. 12—15.

48. Ланецкая Л. С., Толстых А. С., Столповская Л. Н. Реабилитация больных синдромом Шихана // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов РСФСР. М., 1977. С. 148—149.

49. Лихт Л. Л., Неймарк Е. З. Клиника и патологическая анатомия синдрома Шихана // *Клин. медицина*. 1965. № 6. С. 143—145.
50. Литовская С. Б., Лушников Л. А., Андреев В. М., Арлевский И. П. К клинике и распознаванию синдрома Шихана // *Казанский мед. журн.* 1974. № 1. С. 16—18.
51. Макацария А. Д., Мельников А. П. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при тяжелых формах поздних токсикозов беременных // *Акушерство и гинекология*. 1978. № 1. С. 5—8.
52. Максимова Э. П. Особенности клинического проявления синдрома Шихана // *Сб. науч. тр. / ЦИУВ. М., 1968. Т. 127. С. 122—124.*
53. Мануилова И. А., Пшеничникова Т. Я., Соколова З. П. и др. Изменение гонадотропной функции гипофиза под влиянием синтетических прогестинов при дисфункциональных маточных кровотечениях // *Акушерство и гинекология*. 1974. № 8. С. 13—17.
54. Монастырская Б. И. Морфологические картины распределения оттока инкрета в аденогипофизе // *Сб. науч. тр. / I конф. анат., гистол. и эмбриол. Средней Азии и Казахстана. Фрунзе, 30 июня — 4 июля, 1960. Алма-Ата, 1961. С. 655—658.*
55. Она же. К общей патоморфологии гипофиза в секционном материале // *Сб. работ каф. патанатомии / Тадж. гос. мед. ин-т. Душанбе, 1962. С. 5—21.*
56. Она же. Возрастная и функциональная морфология эндокринной системы. Л., 1964. 156 с.
57. Она же. Картины функциональной морфологии аденогипофиза // *Сб. науч. тр. / Ленингр. науч. о-во патологоанатомов. 1966. Вып. 7. С. 183—189.*
58. Она же. Морфология аденогипофиза женщин, умерших во время беременности и родов // *Морфология эндокринной системы в условиях патологической беременности и родов: Сб. тр. / Тадж. мед. ин-т. Душанбе, 1967. Т. 78, вып. 4. С. 5—19.*
59. Музыкант Л. И. Изменения гипофиза при ожоговой болезни // *Архив патологии*. 1968. Т. 30, № 6. С. 40—44.
60. Он же. Морфологические особенности гипоталамуса, гипофиза и коры надпочечников при ожоговом шоке // *Архив патологии*. 1969. Т. 31, № 5, С. 27—33.
61. Орлов В. И. К вопросу о синдроме Шихана // *Актуальные вопросы эндокринной и онкологической гинекологии: Сб. тр. Ростов н/Д, 1968. С. 262—265.*
62. Паша С. П. Клиника нейро-эндокринных нарушений, наступивших после массивных кровопотерь в родах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кишинев, 1966. 15 с.
63. Пирс Э. Гистохимия. М., 1962. 926 с.
64. Попов Г. К. Гипоталамус и эритропоэз // *Вопросы регуляции кровообращения и кровозаменители: Сб. тр. Челябинск, 1966. С. 84—100.*
65. Раскин А. М. Недостаточность передней доли гипофиза вследствие болезненных процессов в гипофизе или диэнцефальной области (диэнцефало-гипофизарная кахексия — болезнь Симмондса, послеродовой гипопитуитаризм — болезнь Sheehan): Многоотомное руководство по внутренним болезням. Л., 1966. Т. 7. С. 355—366.

66. Рафалькес С. Б. Синдром Шихана // Акушерство и гинекология. 1961. № 1. С. 83—88.
67. Савельева А. Ф., Будовниц Р. А., Марученко О. А. К вопросу о диагностике синдрома Шихана // Материалы науч. сессии, посвящ. 50-летию образования СССР. Омск, 1972. С. 980—982.
68. Садыкова М. Ш., Имамназарова В. А. Специализированная эндокринологическая помощь женщинам с нарушениями менструальной функции и гормональным бесплодием // Акушерство и гинекология. 1979. № 5. С. 30—32.
69. Серов В. Н., Гришина Н. В., Денисов П. И. Изменения в передней доле гипофиза у беременных животных после острой кровопотери (модель синдрома Шихана) // Моделирование, методика изучения и экспериментальная терапия патологического процесса: Сб. тр. / I Всесоюз. конф. ЦНИЛ мед. вузов СССР. М., 1967. Ч. 1. С. 135—137.
70. Серов В. Н., Савченко Л. А., Табакман Ю. Ю. О функции щитовидной железы у больных послеродовым гипопитуитаризмом // Клиническая диагностика и лечение неотложных состояний: Сб. тр. М., 1972. С. 60—61.
71. Серов В. Н. Послеродовые нейро-эндокринные заболевания. М., 1978. 143 с.
72. Сметник В. П., Ратникова Ю. А. Синдром «пустого» турецкого седла // Акушерство и гинекология. 1979. № 10. С. 3—5.
73. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. М., 1983. 285 с.
74. Суперфина Э. С. О вегетативных нарушениях при синдроме Симмондса — Шихана // Патология вегетативной нервной системы: Сб. тр. Калинин, 1969. С. 58—60.
75. Толстых А. С. Острая кровопотеря в акушерской практике (клинико-экспериментальные исследования): Дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж. 1972. 408 с.
76. Толстых А. С., Ланецкая Л. С., Васина И. М. Состояние эндокринной системы в процессе длительного наблюдения больных с синдромом Шихана // Акушерская эндокринология: Сб. тр. Свердловск, 1977. С. 48—50.
77. Торгун П. М., Васина И. М. Аденогипофиз экспериментальных животных после острой массивной кровопотери // Акушерство и гинекология. 1972. № 5. С. 8—13.
78. Травянко Т. Д., Сольский Я. П. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. Киев, 1985. 208 с.
79. Трутко Н. С., Анашкина Г. А., Соколова З. П. Пограничные значения гормонов у здоровых женщин // Акушерство и гинекология. 1977. № 7. С. 4—8.
80. Хазипова Л. Г., Хусейнова Ф. С. Синдром Шихана в клинике внутренних болезней // Сб. науч. тр. / Уфимская гор. клин. б-ца № 1. Уфа, 1970. Ч. 2, вып. 2. С. 181—183.
81. Шахновская В. Ф. Функция половой системы у женщин при некоторых церебрально-гипофизарных заболеваниях // Церебрально-гипофизарные заболевания. М., 1965. С. 305—314.
82. Юдаев Н. А. О действии кортикостероидов и АКТГ на систему гипофиз — кора надпочечников // Вестн. Акад. мед. наук СССР. М., 1965. № 10. С. 3—12.
83. Юровский С. Л., Бреусенко В. Г., Беталова В. Д.,

Луитовская В. А. Гормональный баланс у больных с предраковыми процессами эндометрия в периоде постменопаузы // Акушерство и гинекология. 1983. № 11. С. 39—42.

84. Aarskog A. Sheehan's Syndrome Hypofiseforlapps insufficient etter postpartumbloodning // Fidskr. norske baegef. 1957. Vol. 15. P. 604—641.

85. Ahner H. Zur Frage der postpartum Necrose der Hypophyse // Gynäk. 1963. Bd 85, N 47. S. 1691—1693.

86. Allort E. J. Simmonds Effect of Cortisone on crisis in Simmonds Disease // Brit. Med. J. 1952. Vol. 2, N 4730. P. 568—569.

87. Aono T., Minagawa J., Kinugasa T. et al. Response LH-Realizing Hormone in normal Subjects and Patients with Sheehan's Syndrome // Am. J. Obst. Gynec. 1973. Vol. 117, N 8. P. 1046—1052.

88. Avisse P. A propos d'un cas d'insuffisance hypophysaire du post partum du Syndrome de Sheehan : These. Le Hour, 1959. 47 p.

89. Beernink F., Mc Kay D. Pituitary Insufficiency associated with Pregnancy, Panhypopituitarism and Diabetes Insipidus // Am. J. Obst. Gynec. 1962. N 84. P. 318.

90. Bentounsi A. Aspects de la maladie de Sheehan en Algerie : These. Alger. 1969. 108 p.

91. Berger J. Zur Differentialdiagnose des Sheehan Syndroms 2 Fäll mit uterogerer Amenorrhoe // Gynec. 1955. Bd 140, N 4. S. 243—279.

92. Berman D. Contribution à l'étude du Syndrome Sheehan: These, Paris, 1960. 45 p.

93. Blazquez J. Síndrome de Sheehan seguido de embazazo. Presentación de un caso // Rev. Esp. Obstet. Ginec. 1966. Lib. 25, N 150. P. 354—366.

94. Boll A. A propos d'un cas de maladie de Sheehan :These. Strasbourg, 1961. 37 p.

95. Borka J. Sheehan-Syndroma abortus utan // Ow. Hetilap. 1965. Vol. 106. N 14. S. 652—653.

96. Bottura C., Verrissimo M., Migliorum R. Postpartum Necrosis of the Anterior Hypophysis // The J. AMA. 1969. Vol. 153, N 15. P. 376.

97. Brot A. Syndrome de Sheehan (a propos de deux cas) // Rev. med. Swiss. sci. 1967. Liv. 87, N 6. P. 417—422.

98. Castleman B., Hertz S. Pituitary Fibrosis with Myxedema // Archives of Patholog. 1939. Vol. 27, N 1. P. 69—79.

99. Caughey J., Garrod O. Coma and Allied Disturbances of counselousness in Hypopituitarism // Brit. Med. J. 1954. N 4887. P. 554—560.

100. Cauwenberge H. Les Grands Syndroms d'insuffisance Hypophysaire // Acta Clin. Belgia. 1957. Liv. 12, N 1. P. 93—120.

101. Chryssikopoulos A., Contifaric B., Ykkos D., Gnogakis N. Sheehan Syndrom und Graviditat // Geburtsh. u. Frauenheilk. 1974. Bd 34, N 2. S. 121—125.

102. Comeford J., Micks R. Successful Pregnancy in Sheehan's Syndrome // Irish. Med. J. Scienc. 1961. Vol. 42, N 6. P. 42.

103. Daniel P., Prichard M. Anterior Pituitary Necrosis. Infacts of the Para Distalis // Quart. J. Exp. Physiol. 1956. Vol. 41, N 3. P. 215—229.

104. Daniel P., Prichard M. The Effect of pituitary stalksection in the Goolt // The Am. J. Path. 1958. Vol. 34, N 3. P. 433—470.

105. Davis H. Shock and allied forms of failure of the circulation // *Obstetrical Shock*. New York. 1949. 370 p.
106. Dawis B., Mints D., Bloon M., Ploid J. Hyponatremia in Pituitary Insufficiency // *Methabolism*. 1969. Vol. 18, N 10. P. 821—832.
107. Decio R., Centaro A., Margione P. Emorragia e shock nel postpartum e deficit ipofisario // *Riv. Ostetr. e Ginecol.* 1956. Lib. III, N 1. P. 1—18.
108. Delvaux D. Necrose Hypophysaire du post-Partum. These, Paris. 1958. 34 p.
109. Dizerega G., Kletzky C., Mishell D. Diagnosis of Sheehan's Syndrome Using a Sequential Pituitary Stimulation Test // *Am. J. Obst. Gynec.* 1978. Vol. 132, U 4. P. 348—353.
110. Донат И., Ииркалова В. Особенности продукции гонадотропных гормонов в период постменопаузы // *Акушерство и гинекология*. 1982. № 2. С. 41.
111. Drury M., Keelan D. Sheehan's Syndrome // *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.* 1966. Vol. 73, N 5. P. 802—807.
112. Duchene D. Le Syndrome hyponatremique de l'insuffisance antehypophysaire. Paris, 1975. Liv. 95. 9 p.
113. Engelhart E. Zur hypophyseuvorderlappen Insuffizienz nach schwerer Geburtsblutung // *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1959. Bd 71, H. 52. P. 570—572.
114. Escamilla R. Simmonds Disease // *J. Clin. Endocrin.* 1942. Vol. 2, N 2. P. 65—69.
115. Erdheim F., Stumme E. Über die Schwangerschaftsveränderungen bei der Hypophyse // *Beitr. path. Anat.* 1909. N 46. S. 11—132.
116. Faria G., Oliveira N. Hypophysennekrose nach Schockzuständen Beiträge pathol. // *Anat. u. allgem. Pathol.* 1962. Bd 127, N 2. S. 213—231.
117. Floderus S. Changes in the Human Hypophysis in connection with pregnancy // *Acta anat.* 1949. Vol. 8, N 4. P. 329—346.
118. Florian J., Würtell A. Das Klinische Bild der partiellen Postpartum Hypophysenvorderlappen Insuffitients // *Münch. med. Wschr.* 1956. Bd 39. S. 1313—1317.
119. Flückiger E., Del Pozo E., Von Werder K. Prolactin, physiology, pharmacology and clinical findings. Berlin. 1982. Bd 23. 224 S.
120. Fournier-Parrat M. Insufficances ante-hypophysaires d'origine hypothalamique. Lyon. 1975. Liv. 127. 20 p.
121. Franco G. Hypophysennekrose nach Schockzuständen // *Beiträge pathol. Anat. u. Allgem. Pathol.* 1962. Bd 127, N 2. P. 228.
122. Fraria Faria J. L. de, Oliveira N. R. B. de. Hypophysennekrose nach Schockzuständen // *Beitrage pathol. Anat. u. allgem. Pathol.* 1962. Bd 127, N 2. S. 218—231.
123. Gatazka A., Michowicz J. Przypadek przetomu nadnezczoego n przebiegi zespotu Sheehana // *Pol. Tyg. lek.* 1967, T. 22, N 8. P. 236—299.
124. Gäti J., Göres S., Keller G., Yllei G. Zur Frage des Sheehanschen Syndroms // *Weltkongr. f. gynäk. u. geburtsch.* Wien, 1961. S. 7.
125. Gäti G., Nagy D., Domany S., Matr L. Statistikai adatok



- a Sheehan-Syndrome Kérdéséne / *Mag. Nőorv. Lap.* 1969. N 2. P. 65—71.
126. Glatthaar E. Zur Frage der Beziehung zurischen geburshieflicher Koagulopathie und postpartueller Hypophysenvorderlappen — Nekrose // *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1962. Bul. 10. N 22. S. 1242—1245.
127. Goth A. Sheehan's Syndrome in Association with Diabetes Insipidus // *Brit. Med. J.* 1963. N 5325. P. 240.
128. Hasik J., Kosowicz J., Zwodzisk L. Badania Hemodynamiczne Nieroczynosci. Przysadki // *Endokr. pol.* 1968. T. 19, N 6. P. 591—597.
129. Haussperger M. Zur Frage der Therapie der hypophysären Insuffizienz // *Therap. Genev.* 1959. H. 3. S. 133—134.
130. Holtorff G. Postpartueller Hypopituitarismus nach Schweren Geburtsblutungen // *Weltkongress F. gynäk. u. geburtsh.* Wien, 1967. S. 67.
131. Husslein H., Stöger H. Klinik und Therapie des Sheehan-Syndroms // *Wien. Klin. Wschr.* 1974. Bd 86, N 17. S. 489—494.
132. Hutchison H. Necrosis of the Anterior Lobe of the Pituitary During Pregnancy // *The J. of Pathol. and Bact.* 1940. Vol. 51, N 3. P. 442—445.
133. Ienssen H. Alvorlig Postpartum-Bloodning uten hypofisær svikt // *Nord. med.* 1965. Vol. 74, N 46. S. 1160—1163.
134. Jirasek J. Cytochemische Untersuchungen an der menschlichen Schwangerschaftshypophyse // *Acta histochem.* 1961. Bd 12, N 5—8. P. 319—329.
135. Israel L. The Diagnosis and Treatment of Sheehan's Syndrome // III Weltkongress f. gynäk. u. geburtsh. Wien, 1961. P. 16—19.
136. Keckés L., Gáti J., Kelli G., Loch E. Effect of the ACTG Infusion on the individual 17-ketosteroids in Postpartal hypopituitarism // *Gynaecologia.* 1963. Vol. 156, N 4. P. 229—233.
137. Kleinschmidt. Die postpartal Insuffizienzien des Hypophysenvorderlappens // *Medizinische.* 1958. Bd 21, P. 876—881.
138. Klimek R., Paradysz A., Szarek D. Czestose występowanie dyskariozy u zozmazach pochwowych u Kobiet Z zespołem podwzgorzyc pociazowe // *J. Ginek. pol.* 1971. T. 42, N 8. P. 1019—1022.
139. Knappe G. Diagnostik und Therapie der Hypophyseninsuffizienz. // *Dtsch. Gesundh. Wes.* 1970. Bd 25. N 12. P. 525—533.
140. Kozaczynko J., Przewdziecki Z., Symonowicz N. Badanie rezewy przysadkowej w Zakresie wytwarzania ACTG u Kobiet po przebytym krwotoku u trzecim okresie porodu // *Ginek. Pol.* 1966. T. 37, N 3. P. 293—296.
141. Kovaks K. Experimentelle Adenohypophysennekrose // *Schweiz. med. Wschr.* 1967. N 97. S. 32.
142. Layos L., Pali L., Görks G. Morphologische und Funktionelle Konänderungen in der Hypophyse Während der Schwangerschaft // *Gynaecologie (Basel).* 1957. Bd 142, N 2-5. S. 72—90.
143. Largiadier F. Zur Symptomatik und Therapie des Sheehan Syndrom // *Schweizer Mediz. Wocheusch.* 1958. Bd 88, N 35. S. 901—905.
144. László F., Dánd M., Kovacs K. Changes in the Pituitary Volume of Rats Following Destruction of the Pituitary Stalk. // *Med. Lap. (Basel).* 1962. N 7. P. 868.
145. Lauretzen. Estrogens in the post-menopause / Eds. PA van Keep et al. Basel, 1975. 20 p.

146. Manfredi P. Necrosi parcellare ipofisaria Puerperali ed estrati Lipoidei dilucentali // XI Fracastoro. 1963. Lib. 56, N 1. P. 32—40.

147. Mariotte G. A propos de quelques observations de formes atypiques du syndrome de Sheehan. Paris, 1970. 100 p.

148. McCullach P., Skillern P., Schaffenburg C. The Use of Cortisone in the Treatment of the Panhypopituitarism due to Postpartum Necrosis of the Pituitary (Sheehan's Syndrome) // Cleveland Clin. Quart. 1954. Vol. 21, N 1. P. 31—39.

149. Molitor K. Akute postpartale Hypophysen Schädigung (Morbus Sheehan) mit Tödlichen Ausgang // Zbl. Gynäk. 1965. Bd 85. H. 47. S. 1616—1621.

150. Morandi Z., Clemenson G., Amstein H. Die Klinischen Formen der Hypophysenvorderlappensuffizienz / Schweiz. Mediz. Wochenschr. 1957. Bd 87, N 26. S. 867—873.

151. Mowbray R., Bishop P. ACTH in Diagnosis of Adrenal Insufficiency (Thorn-Test) / Brit. Med. J. 1953. N 1. P. 117.

152. Murdoch R. Sheehan's Syndrome. Survey of 57 Cases Since 1950 // Lancet. 1962. Vol. 7243. P. 1327—1329.

153. Nassar G., Djanian A., Shanklin W. The Etiological Significance of Ergot in the Incidence of Postpartum Necrosis of the Anterior Pituitary // Am. J. Obst. & Gynec. 1950. Vol. 60, N 1. P. 140.

154. Netter A., Netter-Lambert A., Glauvel J. Maladie de Sheehan // Rev. franc. Gynec. 1966. Liv. 61, N 6. P. 399—408.

155. Paley W., Insertio A., Malkary J. Puerperal Diabetes Insipidus mit Panhypopituitarism. Reports a Case // Obst. and Gynec. 1969. Bd 34, N 1. S. 96—101.

156. Pascol B., McGuinness A. Post-Partum Panhypopituitarism // Med. J. Australia. 1959. Vol. 2, N 18. P. 635—640.

157. Penny R., Foley T., Blizzard R. Serum Follicular-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone as Measured by Radioimmunoassay Correlated with Sexual Development in Hypopituitary Subjects // J. Clin. Invest. 1972. Vol. 51, N 1. P. 74—79.

158. Пенчев И. и др. Эндокринно-обменная диагностика. София, 1962. 500 с.

159. Piper J., Jorgensen G. Post-Partum Haemorrhage with Transient Diabetes Insipidus and Development of Sheehan's Syndrome // Acta Med. Scand. 1953. Vol. 162, N 3. P. 237—243.

160. Plaut A. Pituitary Necrosis in Routine Necropsies // New York State J. Med. 1941. N 39. P. 881—893.

161. Fliess G. Zum Pathogenese des Hypopituitarismus // Frankf. z. Pathol. 1955. Bd 67. N 1. S. 1—12.

162. Polishuk W., Palti Z., Raban E. Pregnancy in Case of Sheehan's Syndrome, Following treatment with Human Gonadotrophins // J. Obst. & Gynaec. Brit. Cwth. 1965. Vol. 72, N 5. P. 778—780.

163. Querido A., Blom W., Gilse H. Postpartum Hypopituitarism (Report 14 cases) // Acta Med. Scand. 1954. Vol. 149, N 4. P. 291.

164. Rasmussen A. The Weight of the Principal Components of the Normal Hypophysis Cerebri of the Adult Human Female // Am. J. Anat. 1934. Vol. 55. P. 233—275.

165. Redon J. Sur le Syndrome de Sheehan (Hypopituitarisme par necrose ante-hypophysaire du post-Partum): Thèse, Toulus: Imprimerie Toulouseme. Lyon, 1957. 64 p.

166. Reynier Ph. L'insuffisance Antehypophysaire du Sujet Age. Paris, 1971. Liv. 68. 9 p.
167. Rieffel G. Insuffisance hypophysaire consecutive á une Hemorragie intestinale: Thèse. Strasbourg, 1962. 33 p.
168. Rjosk H. K., Von Werder K., Fahllusch R. Hyperprolactinämische Amenorrhoea // Geburtsch. u. Frauenheilkd. 1976. Bd 36. S. 575—587.
169. Romeis B. Die mikroskopische Anatomie der Hypophyse // Hand. mikr. Anat. d. Menschen: hrsg. v. w. Mollendorf. Berlin, 1940. N 6. S. 3.
170. Ropke F. Provozierte Schwangerschaft bei postpartueller Hypophyseninsuffizienz (Sheehan-Syndrom) // ZBL, Gynak. 1961. Bd 52. S. 2037—2042.
171. Rosemberg E., Demany M., Budnitz E. Effects of Administration of Large Amounts of D-Aldosterone in Normal Subjects and in a Patients with Sheehan's Syndrome // J. Clin. Endocrin. a. Metab. 1962. Vol. 22. N 5. P. 465—480.
172. Sadowskii J., Przewdziecki Z. Wplyw Podawania ACTH na Głose Obogetnych // Ketost W Mocz w Poprod.Niedomodze przedniego Plata Przysadki // Mozgowe. Endocr. Polska. 1963. T. 14, N 5. P. 431—438.
173. Sansregret T. A propos d'un cas de «Syndrome de Sheehan» avec panhypopituitarisme, consecutive d'une hemorrhagie obstetrical importante // Un. med. Can. 1962. Liv. 91, N 11. P. 1334—1340.
174. Saxton D., Morton R., Saxton J. Simmonds Disease // J. Clin. Endocrin. 1950. Vol. 10. N III. P. 1417—1424.
175. Schneeberg N., Perloff W., Israel L. Incidence of unsuspected «Sheehan's Syndrome» (Hypopituitarism After Post-partum Haemorrhage and / or Shock Clinical and Laboratory Study) // J. AMA. 1960. Vol. 172. N 1. P. 20—27.
176. Schreiner N. Der postpartuale Hypopituitarismus (Sheehan-Syndrom) // Gynaecologie. 1959. Bd 148, N 1-2. S. 4—36.
177. Schwartz J., Gati J., Toth K. Elektroencephalographias vizsgálatore jelentségeszülép utáni hypopituitarismus ban Magy, Nóórv. Lap. 1970. T. 33, N 6. P. 521—526.
178. Shanmanesh M. et al. Pituitary Function Tests in Sheehan's Syndrome // Clin. Endocrin. 1980. Vol. 12, N 3. P. 303—311.
179. Sheehan H. Post-partum Necrosis of the Anterior Pituitary // The J. Pathol. a. Bacter. 1937. Vol. 48. P. 189—214.
180. Sheehan H., Murdoch R. Post-Partum Necrosis of the Anterior Pituitary // Lancet. 1939. Vol. 1, N 14. P. 818—820.
181. Sheehan H. The Pathology of Obstetric Shock // J. Obst. a. Gyn. Brit. Emp. 1939. Vol. 46. 2. P. 218—231.
182. Sheehan H., Summers V. The Syndrome of Hypopituitarism // The Quart. J. Med. 1949. Vol. 18. N 78. P. 319—378.
183. Sheehan H., Spence A., Fraser R., Simpson L. Discussion on Simmonds Disease (Summary) // Proceed. of the Royal Soc. Med. 1952. Vol. 41. P. 187—195.
184. Sheehan H. The Incidence of Postpartum Hypopituitarism // Am. J. O. G. 1954. Vol. 68, N II. P. 202—204.
185. Sheehan H., Summers O. Oral Cortisone Treatment of Hypopituitarism // Brit. Med. J. 1954. N 4864. P. 723—726.

186. Sheehan H. Ovarian Function in Post-Partum Hypopituitarism // III Weltkongress. Wien, 1961. S. 4—8.
187. Sheehan H. Atypical Hypopituitarism // *Proceed. of the Royal Soc. Medic.* 1961. Vol. 54, N 1. P. 43—48.
188. Sheehan H., Whitehead R. The Neurohypophysis in Post-Partum Hypopituitarism // *J. Path. a. Bachr.* 1963. Vol. 83, N 1. P. 145—168.
189. Sheehan H. The Frequency of Post-Partum Hypopituitarism // *J. Obst. a. Gynec. Brit. Cwlth.* 1965. Vol. 72, N 1. P. 103—111.
190. Sheehan H. The repair of Post-Partum necrosis of the Anterior Lobe of the Pituitary Gland // *Acta Endocr. (Ebh).* 1965. Vol. 48, N 1. P. 40—60.
191. Шулович В., Шкурина Е., Милич И. Фертильность, беременность, роды у больных синдромом Шихана // *Акушерство и гинекология*, 1976. № 5. С. 68—70.
192. Slessor A. Studies Concerning the Mechanism of Water Retention in Addison's Disease and in Hypopituitarism // *J. Clin. Endocr.* 1951. Vol. 11, N 7. P. 700—723.
193. Summers V. The Syndrome of Severe Anterior Hypopituitarism // *Med. Illustrated.* 1956. Vol. 10, N 7. P. 457—469.
194. Tartinville P. Sur les comas hypopituitaires. Thèse. Paris, 1961. 55 p.
195. Teter J. Clinical Aspects of Post-Partum Hypopituitarism (Sheehan's Syndrome) // *J. Obst. a. Gynec. Brit. Emp.* 1959. Vol. 66, N 11. P. 40—46.
196. Teter J., Szyszkowska J., Waswicz C. Urtata reaktywnosci endometrium w poporodowej wiedzianodze przysadki // *Ginek. pol.* 1964. T. 35, N 1. P. 65—71.
197. Teter J. Zaburzenia Hormonalne u Mężczyzn i Kobiet. Warszawa, 1968. 700 S.
198. Thorn G., Forsham P., Trawley T. et al. Advances in the Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency // *The Amer. J. of Medic.* 1951. Vol. 10, № 5. P. 595—611.
199. Todd J. A Case of Simmonds' Disease with mental Symptome // *Brit. Med. J.* 1951. Vol. 2, N 4730. P. 569—571.
200. Updike G., Corey Y. Experimental Attempts to Produce Anterior Pituitary Necrosis in the Rat and Dog // *Am. J. Obst. a. Gynec.* 1964. Vol. 90, N 1. P. 25—29.
201. Vacaricas P. Troubles du metabolisme de léanet Hyponatrémie dans les insuffisances Antéhypophysaires // Paris, 1974, 87. 4 p.
202. Van Arsdel P., Williams R. Simmonds' Disease // *Am. J. of Med.* 1956. Vol. 20, N 1. P. 4—14.
203. Vara P., Saksela N. Effects of Profuse Bleeding of Labour of the Subsequent Condition of the Patient // *Ann. Med. Int. Tenn.* 1950. Vol. 39. P. 279—287.
204. Voll A., Kjørstad H. Graviditat hos pasient wed Sheehans Syndrom // *Nord. Med.* 1961. Vol. 65, N 1. P. 78.
205. Wagner J., Sharret J. Ishemic Hypophyseal Necrosis and Other Pituitary Lesions // *Southern Med. J.* 1956. Vol. 49, N 7. P. 671—678.
206. Watkinson G., Mc Henemey W., Evans G. Hypopituita-

rism, Hypogonadism and Anaemia Treated with Testosterone//Lancet. 1947. N 10. P. 631.

207. Whitehead R. The Hypothalamus in Post-partum Hypopituitarism // J. Pathol. a. Bacteriol. 1963. Vol. 86, N 1. P. 55—67.

208. Whittaker S., Whitehead T. The Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism // Brit. Med. J. 1954. N 4882. P. 265—269.

209. Wilsendanger M. The Frequency of Postpartum Hypopituitarism // J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth, 1965. Vol. 72, N 1. P. 108.

210. Williams R., Whittenberger J. Treatment of Simmonds Disease // J. Clin. Endocr. 1942. Vol. 2, N 9. P. 539—550.

211. Xavier Pl. Sunyer R., Gushman P. Sheehan's Syndrome and Diabetes Mellitus. Observations on the Houssay Phenomenon in Man // Am. J. med. Sci. 1972. Vol. 264; N 2. P. 143—148.





витамины группы В

гемостимулин

гепарин

апылак

антибиотики

половые гормоны

Наличие симптомов:

слабость (1), головокружение (2)

агалактия (а), гипогалактия (га)

аменорея (а)

дата прихода менструации после родов

сухость кожи (ск), полннвость (п)

выпадение волос:

брови (б), аксиллярная область (ао)

лобковая область (ло)

зябкость

снижение памяти

бледность

отечность

атрофия молочных желез

снижение либидо

Данные гинеколога

Данные невропатолога

Данные окулиста



КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ШИХЕНА

№ п/п	Паспортные данные	Возраст больных, годы		К-во беременностей (родов)	Год, патология, операция и осложнения при последних родах	Первые симптомы заболевания
		ко времени поступления в стационар	ко времени заболевания			
1	2	3	4	5	6	7
1	Л., и. б. № 35 б-цы № 6, 1963 г.	35	31	5(3)	1962. Поздний токсикоз. Атоническое кровотечение (2000 мл). Ручное обследование полости матки. Шок III ст. Метроэндометрит	Резкая общая слабость, головокружения, головная боль, сонливость. Агалактия, Аменорея
2	П., и. б. № 1088 гинек. отд. ОКАГБ, 1965 г.	30	27	1(1)	1961. Первичная слабость родовой деятельности. Частичное плотное прикрепление плаценты. Ручное отделение плаценты. Кровопотеря (1000 мл). Шок II ст.	Общая слабость, головная боль. Агалактия. Аменорея

Примечание. В графе 2 использованы сокращения: и. б. — основная клиническая акушерско-гинекологическая больница; ОКБ — отделение госпитальной терапии.

ПРИ ПЕРВОМ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

Диагноз заболевания до поступления в клинику	Основные проявления заболевания		
	нейротрофические	обменно-эндокринные	неврологические
8	9	10	11

1. Постгеморрагическая анемия, гипотония
2. Менингит
3. Энцефалит
4. Несахарный диабет
5. Межточно-гипофизарный синдром, отечная форма. Болезнь Симмондса

Прогерия, астения, исхудание (на 20 кг), отечность, сухость и желтушная окраска кожи, выпадение волос на лобке и в подмышечной области. Артериальная гипотония. Отсутствие полового чувства

Атрофия Амимия, анизокория гениталий S>D и ослабление кон- и грудных вергенции XII S. Отсутствие коленных и ахилловых рефлексов справа, р. Бабинского (+). Ригидность затылочных мышц

1. Дизэнцефальный синдром
2. Гипотиреоз

Похудание, сухость кожи, гиперкератоз стоп. Миастенические кризы. Зябкость. Выпадение волос. Гипотония. Отсутствие полового чувства.

Умеренная Анизокория S>D. Чуть атрофия площе правая носогуб- гениталий, ная складка грудных желез. Гипотиреоз

тория болезни; гинек. отд. — гинекологическое отделение; ОКАГБ — областная клиническая больница; энд. отд. — эндокринологическое отделение

1	2	3	4	5	6	7
3	Ш., и. б. № 483 энд. отд. ОКБ, 1965 г.	38	37	17(9)	1964. (домашние Общ роды). Плотное бость, пос прикрепление пла- тоянный центы. Ручное ее шум в го отделение. Атони- лове, сон ческое крово- ливость. ечение (1500 мл). Агалактия. Шок III ст. Аменорея	
4	П., и. б. № 1451 энд. отд. ОКБ, 1965 г.	33	29	1(1)	1961. Возрастная Общ первородящая. бость, го Первичная сла- ловная бость родовой дея- боль, бес тельности. Плот- сонница. ное прикрепле- Агалактия. ние плаценты. Аменорея. Ручное отделение плаценты. Атони- ческое кровоте- ение (2000 мл). Шок III — IV ст. Септикопиемия	
5	Б., и. б. № 165 энд. отд. ОКБ, 1963 г.	38	37	8(7)	1961. Первичная Общ слабость родовой слабость, деятельности. Плот- головная ное прикрепление боль, рво плаценты. Ручное та, сонли отделение плацен- вость, ты. Атоническое жажда. кровоотечение Агалактия. (2000 мл). Шок Аменорея III — IV ст. Сеп- тикопиемия	
6	Г., и. б. № 2425 энд. отд. ОКБ, 1965 г.	39	28	3(3)	1953. Плотное при- Общ крепление плацен- слабость, ты. Ручное ее от- головная деление. Кровопо- боль, голо отеря (2000 мл). окружа- Шок IV ст. Сепсис ние. Ага- лактия. Аменорея	

8	9	10	11
Атрофический цирроз печени	Адинамия, артериальная гипотония. Выпадение волос. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Анизокория $S > D$ . Оживлены сухожильные рефлексы. Тремор век, пальцев рук
Гипохромная анемия	Резкая астения, сухость кожи, снижение температуры до $35,5^{\circ}\text{C}$ и зябкость, вегетативно-сосудистые кризы. Выпадение волос, отеки лица, ног. Артериальная гипотония. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Анизокория $D > S$ , чуть уже левая глазная щель. Чуть сглажена левая носогубная складка. Сухожильные коленные рефлексы $S > D$ . Разлитой красный дермографизм
1. Амилоидоз почек 2. Арахноэнцефалит с преимущественным поражением гипоталамо-гипофизарной системы	Астения, отечность, сухость кожи. Снижение памяти, субфебрилитет. Скудное оволосение, повышенное питание. Артериальная гипотония. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Парез VI пары слева, нистагм, больше при взгляде влево. Асимметрия носогубных складок, сухожильные рефлексы $S > D$ .
1. Гипотиреоз 2. Ранний климакс	Астения, понижение температуры тела, прогрия, сухость кожи, отечность лица. Артериальная гипотония. Гипогликемические кризы. Выпадение волос. Повышенное питание. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Анизокория $S > D$ . Слегка не доводит глазное яблоко кнаружи. Парез VII и XII пар справа по центральному типу. Рефлексы Гроссмана и Бабинского слева (+)

1	2	3	4	5	6	7
7	Т., амбулаторное обследование, 1970 г.	43	29	6(3)	1956. Атоническое кровотечение (1500 мл). Ручное обследование полости матки. Эндометрит	Общая слабость, головная боль, ознобы. Агалактия
8	Р., и. б. № 1582 отд. госп. тер. ОКБ, 1964 г.	40	35	11(9)	1959. Первичная слабость родовой деятельности. Атоническое кровотечение (1400 мл). Шок IV ст.	Общая слабость, зябкость, головная боль. Агалактия. Аменорея
9	Б., и. б. № 1611 энд. отд. ОКБ, 1966 г.	29	25	5(3)	1961. Двойня. Атоническое кровотечение (1200 мл). Ручное обследование полости матки. Шок IV ст. Эндометрит	Общая слабость, головокружение. Гипогалактия. Аменорея
10	Г., и. б. № 1231 отд. госп. тер. ОКБ, 1962 г.	31	26	2(1)	1957. Предлежащие плаценты IV ст. Кесарево сечение. Кровопотеря (1200 мл). Метроэндометрит	Ознобы, сонливость, головная боль, шум в голове. Агалактия. Аменорея
11	К., и. б. № 4398 энд. отд. ОКБ, 1963 г.	29	26	2(2)	1960. Плотное прикрепление плаценты. Ручное отделение плаценты. Кровопотеря (2000 мл). Шок IV ст. Метроэндометрит	Общая слабость, головная боль, шум в голове. Агалактия. Аменорея

8	9	10	11
Неврастения	Астения, исхудание, зябкость, утомляемость, сонливость, выпадение памяти. Выпадение волос. Гипотония. Снижение полового чувства	Гипотрофия гениталий, грудных желез. Олигогипоменорея. Вторичная аменорея	Амимия. Патологические рефлексы не выявлено
Энцефаломелит	Прогерия. Астения, адинамия, сухость кожи. Артериальная гипотония. Выпадение волос. Похудание. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез	Анизокория $D > S$ . Ослабление конвергенции VII S, XII D. Сухожильные рефлексы $D > S$ . Патологические феномены с двух сторон
1. Гипохромная анемия 2. Гипогиреоз 3. Гапацидный гастрит	Адинамия, амимия, ухудшение памяти, выпадение волос, похудание, сухость кожи, зябкость. Артериальная гипотония. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Анизокория $S > D$ . Единичные стрии на бедрах
1. Гипогиреоз 2. Гипохромная анемия 3. Пльригландулярная недостаточность	Астения, адинамия, сонливость. Субфебрилитет. Зябкость, сухость кожи. Артериальная гипотония. Выпадение волос. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Амимия. Справа рефлекс Бабинского (+)
1. Пернициозная анемия 2. Микседема 3. Дизэнцефалит с пльригландулярной недостаточностью	Астения, прогерия, адинамия. Похудание, отечность, сухость кожи. Артериальная гипотония. Понижение температуры тела до $35,5^{\circ}\text{C}$ . Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий, грудных желез. Гипотиреоз. Гипогликемические комы	Анизокория $S > D$ . Парез VII и XII пар справа по центральному типу. Сухожильные рефлексы $D > S$ (на руках и коленях), ахилловы $S > D$ . Рефлексы Бабинского, Оппегейма с обеих сторон (+)

1	2	3	4	5	6	7
12	К., и. б. № 5442 энд. отд. ОКБ, 1965 г.	40	30	3(3)	1955. Атоническое кровотечение (1400 мл) в анамнезе (1954 г.). Шок III ст. Метрэндомет- рит	Головная боль, об- щая сла- бость. Ага- лактит, аме- норея (с 1955 г.)
13	К., и. б. № 5452/ 75 отд. госп. тер. ОКБ, 1965 г.	55	43	3(3)	1937. Тяжелая неф- ропатия. Двойня. Плотное прикре- пление плаценты. Ручное отделение плаценты. Крово- потеря (1500 мл). Шок IV ст. Сеп- сис	Головная боль, об- щая сла- бость, бес- сонница, обмороч- ное состоя- ние. Ага- лактит. Аменорея
14	Д., и. б. № 996 отд. госп. тер. ОКБ, 1966 г.	30	25	5(4)	1953. Предлежа- ние плаценты. Мертвый плод. Ке- сарево сечение. Атоническое кро- вотечение (2500 мл). Высокая ам- путация матки. Шок IV ст.	Общая слабость, головная боль. Ане- мия. Ага- лактит. Аменорея
15	Б., и. б. № 2168/ 174 отд. госп. тер. ОКБ, 1964 г.	48	30	6(3)	1960. Атоническое кровотечение в анамнезе. Поздний токсикоз. Атони- ческое кровотече- ние (2000 мл). Шок IV ст. Сепсис	Общая слабость, бледность, утомляе- мость. Анемия. Агалактит. Аменорея
16	М., и. б. № 2146 энд. отд. ОКБ, 1968 г.	44	40	6(4)	1968. Поздний ток- сикоз. Кесарево сечение. Плотное прикрепление пла- центы. Атоничес- кое кровотечение (1500 мл). Эндо- метрит	Общая слабость, субфебри- литет, го- ловная боль. Ага- лактит

8	9	10	11
1. Ранний климакс. Астения 2. Кахексия Симмондса	Астения, адинамия, прогерия. Сухость кожи, выпадение волос, похунданье. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	—
1. Микседема 2. Миокардиодистрофия обменного характера 3. Гипотиреоз	Адинамия, сухость кожи, полнота, пастозность ног, скудная растительность на лобке, в подмышечных впадинах. Отсутствие полового чувства.	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Выраженные стрии на бедрах. Анизокория S>D. Незначительный парез VII и XII S нервов по центральному типу
Гипотиреоз	Астения, плохие аппетит и сон, зябкость, отечность лица, конечностей, ослабление памяти, сухость кожи с участками пигментации и депигментации. Выпадение волос. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Рефлексы VII и XII пар S>D. Сужена правая глазная щель.
1. Гипохромная анемия 2. Гипацидный гастрит. Гипотиреоз	Адинамия, амимия, зябкость, ухудшение памяти, сухость кожи. Выпадение волос. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Не исследованы
Синдром Шихена	Адинамия, зябкость, бледность, пастозность лица, сухость кожи. Снижение оволосения лез на лобке	Гипотрофия грудных желез	Амимия



1	2	3	4	5	6	7
17	К., и. б. № 2118 гинек. отд. ОКБ, 1967 г.	42	34	5(5)	1959. Плотное при- крепление плацен- ты. Ручное отде- ление плаценты. Кровопотеря (1600 мл). Позднее после- родовое кровоте- чение. Мастит	Общая слабость, головная боль. Ане- мия. Ги- погалак- тия.
18	П., и. б. № 6410 энд. отд. ОКБ, 1968 г.	38	28	3(2)	1955. Атоническое кровоотечение (800 мл). Ручное об- следование поло- сти матки	Общая слабость. Гипога- лактия
19	Л., и. б. № 2749 энд. отд. ОКБ, 1969 г.	36	35	6(2)	1968. Атоническое кровоотечение (800 мл). Ручное об- следование поло- сти матки	Общая слабость, утомляе- мость. Ага- лактия. Ги- поменст- руальный синдром
20	Г., амбула- торное обсле- дование. 1966 г.	26	23	1(1)	1960. Плотное при- крепление пла- центы. Ручное ее отделение. Кро- вотеря (1300 мл). Шок II ст. Эндометрит	Общая слабость, головные боли, ане- мия. Ага- лактия
21	О., и. б. № 6640 энд. отд. ОКБ, 1966 г.	52	40	6(3)	1954. Плотное при- крепление пла- центы. Атоничес- кое кровоотечение (2000 мл). Руч- ное отделение пла- центы	Общая слабость. Агалактия. Аменорея

8	9	10	11
1. Гипотиреоз 2. Синдром Шихена	Астения, адинамия, бледность, головная боль, утомляемость, зябкость, сухость кожи. Выпадение волос на лобке. Отсутствие полового чувства	Атрофия гениталий. Олигогопоменорея с 1964 г.	Амимия. Патологических симптомов не выявлено
1. Гипотиреоз 2. Синдром Шихена	Астения, исхудание, адинамия, частые головные боли, отечность лица, плохой сон. Выпадение волос на лобке, в подмышечных впадинах. Снижение полового чувства	Атрофия гениталий, грудных желез. Олигогопоменорея, аменорея с 1962 г. Гипотиреоз	Локальных органических симптомов не выявлено
1. Гипотиреоз 2. Синдром Шихена	Астения, адинамия, отечность лица, тяжелая речь, сухость кожи. Гипотония, снижение оволосения на лобке. Снижение полового чувства	Гипотиреоз	Легкий двусторонний экзофтальм $D > S$ . Ограничена конвергенция. Асимметрия носогубной складки. Рефлексы живые: $D = S$ . Коленные и ахилловы рефлексы заторможены
1. Гапацидный гастрит 2. Вторичная аменорея 3. Синдром Шихена	Адинамия, утомляемость, сонливость, головная боль. Снижение оволосения. Снижение полового чувства	Гипотрофия половых органов и грудных желез. Олигогопоменорея. Аменорея с 1963 г.	Локальных патологических симптомов не выявлено
1. Подозрение на злокачественную опухоль 2. Ранний климакс 3. Артрит 4. Синдром Шихена	Астения, общая слабость, утомляемость, головная боль. Сонливость, зябкость. Боли в ногах. Выпадение волос на лобке и в подмышечных областях. Отсутствие полового чувства. Артрит коленных суставов	Атрофия гениталий и грудных желез. Гипотиреоз	Амимия, снижение ахилловых и коленных рефлексов

1	2	3	4	5	6	7
22	Л., и. б. № 1762 энд. отд. ОКБ, 1966 г.	43	40	8(2)	1968. Кровотече- ние в анамнезе, по- перечное положе- ние плода, пред- лежание плацент- ты IV ст. Кесаре- во сечение. Кро- вопотеря (1800 мл). Шок II ст.	Общая слабость, анемия. Гипога- лактия
23	П., и. б. № 1725 энд. отд. ОКБ, 1968 г.	40	28	2(2)	1956. Двойня. Плотное прикре- пление плаценты. Ручное отделение плаценты. Кро- вопотеря (1500 мл). Шок III ст.	Общая слабость. Анемия. Агалактия
24	В., и. б. № 6536 энд. отд. ОКБ, 1968 г.	51	38	3(3)	1968. Поздний ток- сикоз. Атоничес- кое кровотечение (1300 мл). Ручное обследование по- лости матки. Шок II ст. Метроэндо- метрит	Резкая слабость, головная боль, сон- ливость. Полидип- сия (пила до 20 л в сутки). Агалактия, Аменорея
25	К., и. б. № 8879 энд. отд. ОКБ, 1969 г.	29	28	2(2)	1968. Поздний ток- сикоз III ст. Двой- ня. Атоническое кровотечение (1800 мл). Ручное об- следование поло- сти матки. Шок III ст. Анемия	Слабость, головная боль, жаж- да, полиу- рия (14 л мочи в сут- ки). Ага- лактия.
26	Ш., и. б. № 3680 гинек. отд. ОКБ, 1969 г.	30	29	1(1)	1968. Поздний ток- сикоз II ст. Ато- ническое кровоте- чение (1000 мл). Ручное обследо- вание полости мат- ки	Аменорея Слабость, утомляе- мость. Ги- погалак- тия

8	9	10	11
1. Гипохромная анемия 2. Синдром Шихена	Общая слабость, снижение памяти, головная боль, зябкость, отечность лица, снижение температуры тела. Выпадение волос на лобке, бровях. Артериальная гипотония. Снижение полового чувства	Гипотрофия гени-талей. Опсоменорея	Вегетоневроз
1. Гипохромная анемия. 2. Синдром Шихена	Адинамия, астения, головная боль, зябкость, утомляемость, похудание. Снижение оволосения на лобке и в подмышечных областях. Снижение полового чувства	Гипотрофия матки и наружных гени-талей. Ги-поменст-руальный синдром	Патологических локальных симптомов не выявлено
1. Гипотиреоз 2. Несахарный диабет 3. Вторичная анемия 4. Синдром Шихена	Прогерия. Астения. Бледность, сухость кожи, утомляемость. Снижение оволосения на лобке, выпадение волос в подмышечных областях. Артериальная гипертония. Снижение полового чувства	Умеренная атрофия гени-талей, молочных желез. Гипотиреоз	Амимия. Патологических симптомов не выявлено
1. Несахарный диабет 2. Синдром Шихена	Астения, головная боль, утомляемость, анемия. Снижение оволосения в подмышечных областях и на лобке. Снижение полового чувства	Атрофия молочных желез	Уменьшение турецкого седла (типа коробочки). Амимия. Патологических симптомов не выявлено
1. Гипотиреоз 2. Синдром Шихена	Астения. Сухость кожи. Общая отечность. Снижение полового чувства	Гипотиреоз	Локальных патологических симптомов не выявлено

1	2	3	4	5	6	7
27	Р., и. б. № 9180 энд. отд. ОКБ, 1969 г.	23	19	2(1)	1962. Поздний токсикоз II ст. Атоническое кровотечение (1400 мл). Ручное обследование полости матки. Эндометрит	Слабость, утомляемость. Гипогактия
28	К., и. б. № 10294 энд. отд. ОКБ, 1975 г.	46	35	4(3)	1961. Поздний токсикоз I — II ст. Слабость родовой деятельности. Атоническое кровотечение (2000 мл). Ручное обследование полости матки. Эндометрит	Слабость, головная боль, головокружение. Агактия
29	Ш., и. б. № 2189 гинек. отд. ОКБ, 1975 г.	27	21	1(1)	1969. Поздний токсикоз. Слабость родовой деятельности. Атоническое кровотечение (800 мл). Ручное обследование полости матки	Слабость, анемия, головокружение, полюбморочное состояние. Гипогактия
30	Р., и. б. № 10358 энд. отд. ОКБ, 1975 г.	36	29	3(2)	1965. Слабая родовая деятельность. Кесарево сечение. Гипотоническое кровотечение (1000 мл). Шок II ст. Эндометрит	Слабость, головокружение. Агактия.
31	К., и. б. № 2492 энд. отд. ОКБ, 1969 г.	34	23	1(1)	1963. Поздний токсикоз. Гипотоническое кровотечение (1500 мл). Ручное обследование полости матки. Шок II ст.	Слабость, головокружение, утомляемость. Агактия. Аменорея

8	9	10	11
1. Гипотиреоз 2. Синдром Шихена	Астения, бледность, сухость кожи, отечность, снижение полового чувства	Гипотиреоз. Гипоменструальный синдром. Небольшая атрофия молочных желез	Амимия. Легкий двусторонний экзофтальм. Снижение коленных рефлексов
1. Гипотиреоз 2. Синдром Шихена	Астения, головная боль, бледность, сухость кожи, зябкость. Гипотония. Выпадение волос	Гипотиреоз. Гипоменструальный синдром, вторичная аменорея. Атрофия гениталий	Рефлексы живые: $D=S$ . Заторможенность коленных и ахилловых рефлексов
1. Гипотиреоз 2. Вторичная аменорея 3. Синдром Шихена	Астения, головная боль, зябкость, сухость кожи. Гипотония. Снижение полового чувства	Гипотиреоз. Опсоменорея, сменяющаяся периодической аменореей	Вегетоневроз. Локальных патологических симптомов не выявлено
1. Неврастения 2. Синдром Шихена	Прогерия. Бледность, сухость кожи, зябкость. Снижение оволосения. Снижение полового чувства	Гипотиреоз. Опсоменорея, сменяющаяся аменореей. Гипотрофия гениталий	Амимия. Локальных патологических симптомов не выявлено
1. Вторичная аменорея 2. Синдром Шихена	Астения, адинамия, гипотония. Бледность, отечность, зябкость. Ухудшение памяти. Выпадение волос. Отсутствие полового чувства	Гипотиреоз. Атрофия гениталий и молочных желез	Легкий двусторонний экзофтальм: $D>S$ . Рефлексы живые: $D=S$ . Заторможенность коленных и ахилловых рефлексов

1	2	3	4	5	6	7
32	С., и. б. № 7603 энд. отд. ОКБ, 1976 г.	42	38	5(2)	1973. Поздний токсикоз. Слабость родовой деятельности. Массивная кровопотеря (1500 мл). Ампутация матки. Клиническая смерть. Септический эндометрит	Общая слабость, головная боль, головокружение, утомляемость. Агалактия
33	Г., и. б. № 8202 энд. отд. ОКБ, 1975 г.	43	25	3(3)	1957 — 2-е роды. Плотное прикрепление плаценты. Мертвый плод. Массивная кровопотеря (1000 мл). 1963 — 3-и роды. Поздний токсикоз. Кесарево сечение. Гипотоническое кровотечение (1500 мл). Эндометрит	Слабость, головная боль. Агалактия. Аменорея
34	Т., и. б. № 146 энд. отд. ОКБ, 1978 г.	45	38	3(2)	1971. Водянка беременности. Атоническое кровотечение (1300 мл). Шок II ст.	Общая слабость, головная боль. Агалактия

8	9	10	11
Синдром Шихена	Прогерия, астения. Су-хость, бледность кожи, отечность. Гипотония. Снижение оволосения. Отсутствие полового чувства	Гипотиреоз. Гипотрофия гениталий. Атрофия молочных желез	Амимия. Локальных патологических симптомов не выявлено
1. Гипотиреоз 2. Синдром Шихена	Астения, исхудание, бледность, сухость кожи. Значительное снижение оволосения. Отсутствие полового чувства	Выраженная атрофия гениталий и молочных желез. Гипотиреоз	Патологических симптомов не выявлено
1. Гипотиреоз 2. Синдром Шихена	Астения, адинамия. Бледность, сухость кожи, отечность ног. Снижение оволосения на лобке и в подмышечных областях. Снижение полового чувства	Атрофия гениталий и молочных желез	Локальных патологических симптомов не выявлено



**ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ О ЧИСЛЕ НАБЛЮДЕНИЙ  
СИНДРОМА ШИХЕНА**

Автор	Год	Число наблюдений	Автор	Год	Число наблюдений
1	2	3	1	2	3

*Публикации зарубежных авторов за 1954—1980 гг.  
с наибольшим числом наблюдений синдрома Шихена*

Querido et al.	1954	14	Tonseca, Schermann	1962	14
Van Arsdell,			Chi-Shou et al.	1963	35
Williams	1956	15	Kežskés et al.	1963	12
Lichtinger	1957	23	Sadovski, Przeździecki	1963	12
Bernart de Andino	1958	34	Purnell et al.	1964	18
Kind	1958	25	Sheehan		
Pachomow, Caughey	1958	13	(за 17 лет)	1965	50
Will	1958	10	Bentounsi	1969	20
Bonilla	1961	11	Reyner	1971	12
Kovačić	1961	14			
Teter et al.	1961	17	Schanmanesh et al.	1980	14

*Клинические наблюдения синдрома Шихена в отечественной литературе*

Гемке Г. Р.	1960	2	Шевьев Л. М.	1967	1
Путалова В. П.	1960	1	Бубнова Н. А.	1968	1
Рафалькес С. Б.	1961	1	Васюкова Е. А.	1968	20
Кузнецова О. П.	1962	2	Горбадей Н. К.		
Енгальчева Е. А.	1963	1	с соавт.	1968	1
Грицкевич В. П.	1965	2	Иваненко Н. А.	1968	1
Копелович М. А.,			Котова В. В.	1968	1
Тихонова Е. П.	1965	16	Лейфорт Г. Ф.	1968	4
Ланецкая Л. С.,	1965,		Максимова Э. П.	1968	11
Толстых А. С.	1977	25	Плешков А. М.	1968	3
Френкель Г. М.	1965	13	Хорлов В. И.	1968	4
Шахновская В. Ф.	1965	15	Демидова К. С.		
Аносова Л. Н.	1966	5	с соавт.	1969	3
Аудицкайте Е.	1966	8	Николайчук Л. В.		
Беленькая Н. Б.	1966	1	с соавт.	1969	3
Берман В. С.,			Позднякова Н. В.	1969	1
Кузьмина Т. И.	1966	9	Суперфина Э. С.	1969	5
Васина И. М.	1966	3	Васюкова Е. А.		
Волкова А. П.	1966	1	с соавт.	1970	17
Масленникова Р. С.	1966	1	Богомолова Г. С.	1970	11
Чуберкис Т. П.			Садыкова М. И.		
с соавт.	1966	1	с соавт.	1970	1
Гончаренко Т. М.			Филатова Н. М.		
с соавт.	1967	2	с соавт.	1970	2
Пальчик Д. А.	1967	2	Харламова В. К.	1970	2
Ханина С. Б.			Кобелевская Э. С.		
с соавт.	1967	3	с соавт.	1971	5

1	2	3	1	2	3
Михайлова С. К.	1971	13	Литовская С. Б.	1974	1
Серов В. Н., Манухин И. Б.	1971	34	Лушникова Л. А. с соавт.	1974	5
Фазылбекова Ш. М. с соавт.	1971	1	Мальцева Л. М. с соавт.	1974	1
Агеева В. А.	1972	11	Ровикович Ф. М. с соавт.	1974	8
Кравченко Е. А. с соавт.	1972	31	Хазипова Л. Г. с соавт.	1974	1
Кукина Н. П., Пасюга В. Ф.	1972	10	Волосова Е. М.	1975	1
Орлов В. И.	1972	2	Жаров В. Д.		
Паша С. П.	1972	31	с соавт.	1975	11
Петрова Н. И. с соавт.	1972	1	Крылов А. А. с соавт.	1975	4
Савельева Л. Ф. с соавт.	1972	20	Норкулов Т. Т. с соавт.	1977	1
Арсеньева М. Г.	1973	12	Нурбердыева Н. М. с соавт.	1977	1
Ибрагимова Г. В.	1973	18	с соавт.		
Коротич О. П.	1973	13	Лящук П. М. с соавт.	1978	4
Савина П. Н. с соавт.	1973	2	Грузина Е. А. с соавт.	1979	22
Ковалев В. Ф. с соавт.	1974	1	Калиниченко А. С., Ланецкая Л. С., Фанченко Н. Д.	1984	34
Кукина Н. П. с соавт.	1974	10			

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Агалактия *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Адинона болезнь 86
- Аденогипофиз (10, 112, 116, 17, 18
- Адинамия 48, 63
- Адреналовая недостаточность *см.* Недостаточность адреналовой
- АКТГ-тест *см.* Тест с АКТГ
- Аменорея *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Амимия *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Андрогены *см.* Гормоны
- Анемия гипохромная 70, 74
- Анизокория 52, 137, 139, 141, 143
- Анизорефлексия 52
- Анорексия нервная 78
- Антидиуретический гормон *см.* Гормоны
- Антитела 112, 113, 83
- Аритмия мерцательная *см.* Нарушения сердечно-сосудистые
- Астено-вегетативный синдром *см.* Синдром
- Атрофия гениталий *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Атрофический тип мазка *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Аутопсия 10, 11, 70
- Базофилы 20, 21, 23, 24
- Брадикардия синусовая *см.* Нарушения сердечно-сосудистые
- Биопсия эндометрия *см.* Методы обследования
- Выпадение функции гипофиза 107
- — — адренокортикотропной (АКТГ) 15, 16, 46, 51, 54, 119
- — — глобальное *см.* Пангипопитуитаризм
- — — понадотропной (ГТГ) 15, 16, 46, 51, 54, 60, 119
- — — лютеостимулирующей (ЛГ) *см.* гонадотропной
- — — тиреотропной (ТТГ) 15, 116, 46, 51, 54, 119
- — — фолликулостимулирующей (ФСГ) *см.* гонадотропной
- — — частичное 46, 51, 88, 119
- Гемипарез 91
- 11- $\beta$ -гидроксилаза 80
- Гипердинамическая реакция миокарда *см.* Поликардиограмма
- Гиперпигментация кожи *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Гиперплазия клеток гипофиза 11
- Гипертензия церебральная *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Гипертрофия клеток гипофиза 23
- Гиперэозинофилия 19
- Гипоадаптация 49
- Гиповолемия 12
- Гипогалактия *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Гиподинамия миокарда *см.* Поликардиограмма
- Гипокинезия желудка *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Гипокортицизм 48, 72
- первичный 73
- вторичный 72, 102
- Гипоксемия 12
- Гипоксия 112
- Гипоплазия
- гениталий *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- надпочечников *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- Гипопитуитаризм послеродовой (синдром Шихена) 3, 5, 7, 8, 10, 16, 50, 56, 89, 106, 118
- симптомы:
- аутоиммунные нарушения 65

- глазные 115, 71  
 гипоталамические 50, 52, 70, 88  
 гипоталамо-гипофизарные 14, 71  
 гипокинезия желудка 49  
 гипотиреоидная энцефалопатия 49  
 дизэнцефальные *см.* гипоталамические  
 иммунологические 118  
 нарушения лактации:  
 агалактия 50, 54, 71, 72, 88, 107, 108, 109, 112, 113, 137, 139, 141, 143, 145  
 гипогалактия 19, 53, 54, 56, 71, 72, 88, 108, 109, 112, 113, 114, 119, 137, 139, 141, 143, 145  
 нарушение (недостаточность) функции гонад:  
 аменорея 48, 53, 54, 56, 72, 88, 107, 108, 109, 112, 114, 117, 137, 139, 141, 143, 145  
 атрофия гениталий 57, 72, 74, 137, 139, 141, 143, 145, 149, 197  
 атрофический тип мазка 59  
 гипоменструальный синдром 53, 54, 72, 88, 112, 114, 115, 149  
 гипоплазия (гипотрофия) гениталий 3, 57, 141, 145, 147, 151  
 юпсоменорея 54, 72, 149  
 суперинволюция гениталий 48  
 нарушение функции надпочечников:  
 гиперпигментация кожи 48  
 гипотония 48, 63, 67, 73, 119  
 депигментация кожи 46, 48  
 нарушение функции щитовидной железы:  
 амирия 141, 143, 145, 147, 149, 151  
 гипотиреоз 54, 60, 66, 70, 101  
 зябкость 55, 141, 143, 145, 147, 149  
 меланодермия *см.* «триада» кожи  
 микседема 47, 79, 141, 143  
 «типичное» лицо 47  
 «триада» кожи 47, 73  
 экзофтальм 47, 48, 145  
 неврологические:  
 гипертония церебральная 67  
 «маски» неврологические 49  
 нарушения ортостатические сосудистые 63, 67, 73, 104—105  
 недостаточность церебро-гипоталамо-гипофизарная 9, 15, 16, 119, 51, 87, 88, 89, 104  
 оглушенность 47  
 панастения 49, 52, 53  
 нейро-эндокринные 14, 107, 112, 119  
 проявления психопатические 47, 49  
 Гипосупраренализм *см.* Гипокортицизм  
 Гипоталамус 14, 15, 66, 118  
 — паравентрикулярное ядро 66  
 — супраоптическое ядро 66  
 Гипоталамо-гипофизарная система, симптомы *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы  
 Гипотензия *см.* Гипотония  
 Гипотиреоз *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы  
 — первичный 60, 72, 78  
 — вторичный 54, 60, 66, 72, 78, 101  
 Гипотиреоидная энцефалопатия *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы  
 Гипотония *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы  
 Гистерография *см.* Методы обследования  
 Гликемическая кривая *см.* Гликемический профиль  
 Гликемический профиль *см.* Методы обследования  
 Глюкокортикоиды *см.* Гормоны  
 Гормоны:  
 адренокортикотропный (АКТГ) 74, 88, 90, 99, 100, 101, 103  
 андрогены 93, 102, 103  
 антидиуретический 68  
 глюкокортикоиды 48, 74, 75, 88, 91, 101  
 гонадотропные (ГТГ) 56, 74, 75, 88  
 гравидан 90, 91  
 дезоксикортикостеронацетат (ДОКСА) 92, 97, 98, 99  
 17-кетостерониды (17-КС) 54, 63, 77, 79, 87, 88

- интермидин 48  
 кломифен 95, 99  
 лютеостимулирующий (ЛГ) 57, 58, 75, 88, 115, 116  
 меланин 48  
 неробол 95  
 17-оксикостеронды (17-ОКС) 63, 64, 74, 80, 87, 88, 100  
 пернонал 95  
 тироксин (Т4) 62, 65, 74, 76, 99  
 фолликулостимулирующий (ФСГ) 57, 74, 75, 115, 116  
 эстрадиол 57, 74, 94, 97, 98, 99, 115, 116  
 эстрогены 93, 94, 97, 98, 99, 115
- Гормонотерапия  
 — двухфазная 95, 102, 104, 120  
 — заместительная 90, 102
- Гравидин *см.* Гормоны
- ДВС-синдром *см.* Синдром ДВС  
 Дегрануляция 35, 37, 39, 42  
 Дезоксикортикостеронацетат (ДОКСА) *см.* Гормоны  
 Депигментация кожи *см.* Гипопигментаризм послеродовой, симптомы  
 Депо-препараты 90, 98, 99  
 Диабет несахарный *см.* Клиника синдрома Шихена  
 Дистрофия марантогенная *см.* Кахексия гипофизарная  
 Диэнцефальная область *см.* Гипоталамус
- Изменения  
 — гистохимические 19, 32, 38  
 — деструктивные 10, 12, 16, 19, 26, 47  
 — морфологические 10, 12, 16, 19, 32, 35, 38, 118  
 — функциональные 10, 12, 16, 19, 26, 35, 45, 118
- Индекс  
 — инфекционный 71  
 — карнопикнотический *см.* Методы обследования
- Интактные животные 32  
 Интермидин *см.* Гормоны  
 Исследование
- карниометрическое *см.* Методы обследования  
 — патологоанатомическое *см.* Методы обследования  
 — электрокардиографическое *см.* Методы обследования
- Ишемия гипофиза 11
- Кахексия гипофизарная 65, 66, 73  
 Клетки беременности 20, 21, 22, 23, 24  
 Клиника синдрома Шихена:  
 атипическое течение 46  
 диабет несахарный 53, 68, 71, 99, 137, 147  
 клиническая смерть 52  
 кризовое течение 55  
 мозаичность *см.* полиморфизм 48, 49  
 ослабление конвергенции 52, 137, 141  
 полиморфизм 48, 49  
 ремиссия 51  
 — длительная 51, 55  
 — кратковременная 51, 55  
 типическое течение 66, 69
- Кломифен *см.* Гормоны  
 Коллапс геморрагический 9, 32, 52, 107, 108  
 Коллоид 22, 30  
 Кольпоцитология гормональная *см.* Методы обследования  
 Коэффициент реографический *см.* Поликардиограмма  
 Краниография *см.* Методы обследования
- Криз  
 — аддисонический 100  
 — адренокортикальный 55  
 — гипогликемический 55, 73  
 — диэнцефальный 15, 52, 53, 68, 103
- Кровотечение послеродовое  
 — гипотоническое 56
- Лабильность больших полушарий *см.* Электроэнцефалограмма  
 Лизис 29, 43  
 β-липопротенды *см.* Методы обследования
- «Маски» неврологические *см.* Гипопигментаризм послеродовой, симптомы

Меланин 48

Меланодермия *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Методы обследования:

биопсия эндометрия 57, 59, 74

гистерография 57, 59, 74

гистохимические 19

гликемический профиль 64, 65, 82

подпоглощительная функция щитовидной железы 60, 62, 76, 77, 78, 84, 85, 88

индекс кардиомерический 20, 26

— кариопикнотический

(КПИ) 57, 59, 75

исследование патологоанатомическое 19

— электрокардиографическое (ЭКГ) 32, 66, 83, 84, 85

кольцитология гормональная 57, 59, 75

краниография 74.

$\beta$ -липопротеиды 62, 72, 83

полиграфический метод оценки сердечно-сосудистой системы 83

поля зрения 73, 74

радиоиммунологические 56

связанный с белками иод (СБИ) 76, 84, 88

электроплетизмография (ЭПГ) 74, 84

электроэнцефалография (ЭЭГ) 32

Микседема *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Нарушения лактации *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Нарушения сердечно-сосудистые:

аритмия мерцательная 67

брадикардия синусовая 60, 66, 72, 83, 85

Недостаточность

— адреналовая *см.* Гипокортицизм

— гипоталамо-гипофизарная 76

— плюригландулярная *см.* Пангипопитуитаризм

— функции гипофиза *см.* Выпадение функции гипофиза

— — гонад *см.* Гипопитуитаризм, послеродовой, симптомы

— — надпочечников *см.* Гипокортицизм

— — щитовидной железы *см.* Гипотиреоз

— церебро-гипоталамо-гипофизарная *см.* Гипопитуитаризм, симптомы

Некроз 11, 17, 18

Нефропатия 56, 142

Оглушенность 47

Окраска, методы 19, 32

Опсоменорея *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Остеопороз 49, 65

Панастения *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Пангипопитуитаризм 8, 19, 46, 51, 56, 69, 85, 88, 89, 102, 104, 145

ПАС-реакция 19

Паренхима железистая 11, 19, 22, 29, 30, 40

Парциальный гипопитуитаризм *см.* Выпадение функции гипофиза частичное

Пикноз 28, 29, 42

Плод гигантский 54

Поликардиограмма (ПКГ) 84, 119

— гипердинамическая реакция миокарда 84

— гиподинамия миокарда 85, 86

— диастолическая волна 84

— периферическое сопротивление 84, 85, 86

— реограмма 84

— реографический коэффициент 84

Полиморфизм 21, 26, 34, 45, 49, 66, 119

Половое чувство 92, 107, 113, 119, 137, 139, 141, 143, 145, 147

Поля зрения *см.* Методы обследования

Питрессин 99

Преморбидный фон 9, 10, 15, 114, 118

Препараты тиреоидные 99, 101, 103

Примордиальный фолликул 60

Прогестерон 57, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 115  
Пролактин 56, 57, 75, 116

Реабилитация 117

Реактивность биоэлектрическая *см.* Электроэнцефалограмма

Рилизинг-фактор 76

Серый бугор *см.* Гипоталамус

Связанный с белками иод (СБИ) *см.* Методы обследования

Симптомокомплекс

Симптомы гипопитуитаризма *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Синдром

- астено-вегетативный 70
- гипоменструальный *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы
- диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) 12, 15
- нейро-эндокринный 3
- Хегглина 67
- Шихена *см.* Гипопитуитаризм послеродовой
- энергетически-динамической недостаточности *см.* с Хегглина

Система

- гипоталамо-гипофизарная 3, 14, 15, 45, 100, 118
- гипофиз — кора надпочечников 48, 63
- нейро-эндокринная 14, 16

Строма соединительнотканная 20, 28, 30

Суперинволюция гениталий *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Схемы лечения 96, 97, 98, 99

Терапия

- заместительная 72, 90, 91, 99, 120
- противорецидивная (поддерживающая) 95, 101, 103, 104, 120

Тест с АКГГ 74, 80, 81, 87, 88

- с  $\alpha$ -альдостероном 82
- с гипоталамическим лютеинизирующим рилизинг-фактором (ЛГ—РГ) 76
- дексаметазоновый 74
- инсулинтolerантный 81, 87
- на выявление резервных возможностей гипофиза 75—76
- метапионовый 80, 108
- с рифотироином 78
- с тиреотропином 78, 87

Тип мазка атрофический *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

«Типичное» лицо *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Тироксин *см.* Гормоны

Трабекулы 20, 28, 24

«Триада» кожи *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Фолликул примордиальный *см.* Примордиальный фолликул

Функция надпочечника меланоформная 92

Функция яичника генеративная (репродуктивная) 112, 114

Хегглина синдром *см.* Синдром Х. Хромофобы 20, 21, 23, 28, 31

Шихена синдром *см.* Синдром Ш.

Экзофтальм *см.* Гипопитуитаризм послеродовой, симптомы

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ):

- 14, 49, 74
- асимметрия колебаний 14, 49, 74
- лабильность больших полушарий 14, 49
- плоские кривые 14, 49, 74
- реактивность биоэлектрическая 14, 49, 74

Эндокринология гинекологическая 3, 70

Эндометр 55, 55

Эстрадиол *см.* Гормоны

Эстрогены *см.* Гормоны

Электроплетизмография (ЭПГ) *см.* Методы обследования

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава I. Частота встречаемости, этиология и патогенез синдрома Шихена (Калиниченко А. С.)	5
Глава II. Морфологические и некоторые гистохимические изменения в аденогипофизе после массивных кровопотерь в родах (Васина И. М., Торгун П. М.)	16
Глава III. Клиническое течение синдрома Шихена (Калиниченко А. С., Ланецкая А. С.)	45
Глава IV. Диагностика синдрома Шихена (Калиниченко А. С., Ланецкая А. С.)	69
Глава V. Лечение синдрома Шихена (Калиниченко А. С., Ланецкая А. С.)	90
Глава VI. Последствия массивных кровотечений и шока в родах (Калиниченко А. С.)	106
Заключение (Калиниченко А. С.)	118
Список основных источников	121
Приложение I. Паспорт больной с синдромом Шихена	133
Приложение II. Клинические данные больных с синдромом Шихена при первом поступлении в стационар	136
Приложение III. Литературные данные о числе наблюдений синдрома Шихена	152
Предметный указатель	154



*Александра Степановна Калиниченко  
Лидия Степановна Ланецкая  
Петр Макарович Торгун  
Ирина Михайловна Васина*  
**СИНДРОМ ШИХЕНА**

Редактор О. П. Шишова  
Обложка В. Р. Ратмирова  
Художественный редактор Л. А. Клочков  
Технический редактор Ю. А. Фосс  
Корректоры Л. Е. Болдырева,  
А. В. Турчанинова

ИБ № 1574. Сдано в набор 14.05.87. Подп. в печ. 03.08.87. ЛЕ 09872. Форм. бум. 60x84/16. Бумага типографская № 1. Литературная гарнитура. Высокая печать. Усл. п. л. 9,3. Усл. кр.-отт. 9,5. Уч.-изд. л. 9,5. Тираж 1200. Заказ 608. Цена в р. 20 к.

Издательство Воронежского университета  
394000. Воронеж, ул. Ф. Энгельса, 8  
Типография издательства ВГУ  
394000. Воронеж, ул. Пушкинская, 3.

## ПОПРАВКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
147	Ø сверху	главу (III)	главу (II)
13	5 сверху	сопутствуют	сопутствуют
87	6 и 7 снизу	Снижение экскреции	Снижение экскреции
113	Табл. 18, последняя графа	0,06	III
145	Прил. II графа № 10.	Гипотиреоз	6,06 Гипотиреоз. Атрофия гениталий, молочных желез
147	19 и 20 сверху Прил. II графа 10, 3 и 4 снизу	Гипотиреоз	Гипотиреоз. Атрофия гениталий, молочных желез

Заказ 608.

Цена 1 р. 20 к.