



## «Динамика Антропометрических Показателей У Женщин Фертильного Возраста С Синдромом Кушинга После Хирургического И Медикаментозного Лечения»

1. ХАЛИМОВА З. Ю.

2. ИРГАСHEVA O. Б.

Received 29<sup>th</sup> Sep 2021,

Accepted 27<sup>th</sup> Oct 2021,

Online 20<sup>th</sup> Nov 2021

<sup>1</sup> доктор медицинских наук, зав. отделом нейроэндокринологии с хирургией гипофиза РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова

<sup>2</sup> младший научный сотрудник научного отдела нейроэндокринологии с хирургией гипофиза РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова, трудовой договор

**Аннотация:** Была изучена динамика антропометрических показателей у 153 женщин фертильного возраста с Синдромом Кушинга, обратившихся по поводу лишнего веса, отсутствия месячных и бесплодия в РСНПЦЭ МЗ РУЗ, начиная с 2000 г по настоящее время. Группа контроля состояла из 20-ти женщин с ожирением различной степени и без нарушений менструального цикла.

Согласно классификации Американской Ассоциации Эндокринологов от 2012г, все пациенты женского пола с СК находящиеся на учете с 2000 года (умершие не включены) были распределены по этиологии следующим образом: 1 гр. – пациенты с АКТГ-зависимым СК – 115 (75,2%), 2 гр. - с АКТГ-независимым СК – 35 (22,9%) и 3 группа – пациенты с АКТГ-эктопированным СК – 3 (1,9%). Через 6 мес после хирургического и медикаментозного лечения в 1 и 2 группах пациенток отмечались достоверное улучшение показателей по сравнению со средними данными ОТ, ОБ, ОТ/ОБ до лечения, в то время как у пациенток 3 группы достоверных изменений средних значений ОТ, ОБ, ОТ/ОБ через 6 мес лечения не установлено

**Ключевые слова:** АКТГ-зависимый синдром Кушинга, АКТГ -независимый синдром Кушинга, репродуктивный возраст, ИМТ

**Актуальность.** Ведущим патогенетическим фактором развития клинической картины при эндогенном гиперкортицизме является гиперкортизолемиа, что доказывается развитием аналогичных симптомов при длительном лечении синтетическими глюко-кортикоидами (медикаментозный синдром Кушинга). В связи с этим клинические проявления при различных формах эндогенного гиперкортицизма (АКТГ-зависимые и АКТГ-независимые) однотипны и могут рассматриваться вместе [1-5].

Клиническая картина гиперкортицизма включает дис-пластическое ожирение, трофические изменения кожных покровов, артериальную гипертензию, системный остеопороз, миопатию, стероидный сахарный диабет, гипогонадизм, вторичный иммунодефицит, стероидную энцефалопатию и эмоционально-психические расстройства. Большинство исследователей отмечают относительную редкость присутствия всех симптомов как в развернутой стадии, так и при рецидиве заболевания [6-10].

Диспластическое ожирение является одним из наиболее ярких и часто встречающихся симптомов при эндогенном гиперкортицизме (наблюдается у 90% больных). Избыточное отложение жира отмечается в области туловища, живота, лица. На верхних и нижних конечностях, наоборот, отмечается уменьшение жировых отложений, конечности "тонкие" по сравнению с другими участками тела. У больных с тяжелым течением заболевания (обычно это лица молодого возраста) ожирение может отсутствовать, однако характерное перераспределение подкожного жирового слоя в той или иной степени наблюдается [11].

Таким образом, изменение внешнего вида больных при первичном обследовании (увеличение масса тела, перераспределение жировой клетчатки, кожные проявления) позволяют предположить наличие СК. В то же время динамика изменения внешнего вида больного на этапах лечения указывает на ремиссию или рецидив заболевания еще до более детального обследования [12].

Снижение массы тела и уменьшение пере-распределения жировой клетчатки является одним из основных показателей эффективности проводимого лечения. При достижении полной, стойкой ремиссии масса тела может снижаться до 40%. У 15-25% больных после двусторонней адреналэктомии, выполненной по поводу АКТГ-ЗСК, микроузловой дисплазии и макроузловой гиперплазии надпочечников, избыточная масса тела сохраняется. Это может быть связано с гипоталамическим генезом ожирения (при АКТГ-ЗСК), а также с использованием необоснованно высоких доз глюкокортикоидов при проведении заместительной терапии [12-15].

Практически у всех больных после удаления кортикостеромы (при отсутствии злокачественного роста и отдаленных метастазов) масса тела и распределение подкожной жировой клетчатки нормализуются в первые 6 месяцев [16-18].

Исходя из вышеизложенного, ранняя диагностика, изучение отдаленных результатов лечения и разработка оптимальных алгоритмов диагностики и лечения, мониторинг качества жизни является актуальным как в научном, так и в практическом плане [19-20].

Вышеизложенное определяет актуальность исследований, направленных на разработку комплексного подхода к лечению ожирения у женщин молодого возраста с СК с учетом особенностей метаболического и гормонального дисбаланса, пищевого поведения и репродуктивных нарушений, способного улучшить качество жизни больных и снизить риск сопутствующих ожирению заболеваний.

В литературе очень мало публикаций, посвященных оценке эффективности хирургического лечения СК с учетом исследования показателей антропометрии. Стимулирующим фактором для выполнения данной работы явилось также отсутствие достаточного количества информации о состоянии больных после хирургического лечения в плане динамики антропометрических показателей. Эти данные могут решить проблемы реабилитации больных и возвращение их к полноценному образу жизни.

Все это послужило причиной для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования.** изучить динамику антропометрических показателей у женщин фертильного возраста с СК до и через 6 мес после лечения.

**Материалы и методы исследования.** Была изучена динамика антропометрических показателей у 153 из 212 женщин с Синдромом Кушинга, обратившихся по поводу лишнего веса, отсутствия месячных и бесплодия в РСНПЦЭ МЗ РУз, начиная с 2000 г по настоящее время. Группа контроля состояла из 20-ти женщин с ожирением различной степени и без нарушений менструального цикла.

Согласно классификации Американской Ассоциации Эндокринологов от 2012г, все пациенты женского пола с СК находящиеся на учете с 2000 года (умершие не включены) были распределены по этиологии следующим образом: 1 гр. – пациенты с АКТГ-зависимым СК– 115 (75,2%), 2 гр. - с АКТГ-независимым СК – 35 (22,9%) и 3 группа – пациенты с АКТГ-эктопированным СК – 3 (1,9%). Средний возраст составил –  $27,58 \pm 3,4$  лет (от 17 до 49 лет). Длительность заболевания в среднем составила  $4,2 \pm 0,2$  года. Возраст пациенток в 1-й группе колебался от 20 до 39 лет и в среднем составил  $28,3 \pm 0,64$  года. Во 2-й группе 22–37 лет, в среднем  $30,4 \pm 0,51$  года и в 3 группе - среднем  $29,4 \pm 0,51$  года соответственно.

Всем больным выполнялся комплекс исследований, включавший общеклинические (общий анализ крови и мочи), биохимические (глюкоза крови, электролиты крови, мочевины, креатинин, липидный спектр), гормональные (АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактин, свободный тестостерон, кортизол крови, свободный тестостерон, эстрадиол, прогестерон, инсулин и др.), УЗИ внутренних и половых органов, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) турецкого седла и компьютерная томография (КТ) надпочечников, рентгенография органов грудной клетки, рентгенденситометрия позвоночника. Кроме того, у пациентов выполняли исследование ритма секреции суточного кортизола в крови, определение свободного кортизола в суточной моче, а также большую пробу с дексаметазоном. При необходимости выполняли глюкозо-толерантный тест.

Антропометрическое исследование - проводилось сразу при первичном осмотре, в динамике и включало определение роста, МТ, определение индекса массы тела (ИМТ) (индекса Кетле), рассчитываемого по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = (МТ, кг) / (рост, м)^2$ . В соответствии со значениями ИМТ, рекомендованными ВОЗ (1997), определялась степень ожирения. Определение характера распределения жировой ткани проводилось в соответствии с коэффициентом (отношением) длины окружности талии (ОТ) к длине окружности бедер (ОБ). Коэффициент ОТ/ОБ более 0,85 расценивали на основании рекомендаций ВОЗ (1997) как абдоминальное ожирение (АО), менее указанного значения – как глутео-фemorальное (ГФО).

При назначении схем терапии прежде всего мы опирались на различные международные руководства – Management of obesity 115, National Guideline (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Part of NHS Quality Scotland, 2010, 96 pages).; и др.

Методами лечения АКТГ-ЗСК явились хирургические (ТАГ и АЭ, оперативное лечение АКТГ-эктопированных очагов), лучевая терапия (ЛТ) и медикаментозная терапия (МТ), а также комбинированная терапия (КТе).

Все пациенты с СК получали лечение в отделении нейроэндокринологии и нейрохирургии РСНПЦЭ МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова. Трансназальная аденомэктомия гипофиза (ТАГ) была выполнена первично у 107 (50,5%) пациентов с АКТГ-ЗСК, из них вторично – у 10 (9,3%) (проф. Поуэлл М.П. (Великобритания, г. Лондон), д.м.н. Файзуллаевым Р.Б., д.м.н. Махкамовым К.И.). Адреналэктомия была выполнена всего у 43 (20,3%) пациентов, из них с АКТГ-ЗСК у 11 пациентов. У всех пациентов с хирургическим лечением развилась

компенсация состояния на фоне ЗГТ (им была назначена терапия преднизолоном в дозе от 5 до 15 мг).

Пациенткам была назначена немедикаментозная терапия и медикаментозная терапия. Немедикаментозная терапия включала общие рекомендации по измерению веса каждый день до и после ЛФК, подсчет суточных калорий, а также отказ от легкоусвояемых углеводов. Медикаментозная терапия включала следующие схемы:

1 группе была назначена комбинация сиофора 1000 мг в сутки + верошпирон 100 мг дважды в неделю + йодмарин 100 мг утром + левотироксин 50 мг утром + антидепрессанты курсами (амитриптиллин, фенибут, рексетин и др).

2 группе была назначена комбинация сиофора 1000 мг в сутки + верошпирон 100 мг дважды в неделю + йодмарин 100 мг утром + левотироксин 50 мг утром + редуксин 15 мг утром после еды+ антидепрессанты курсами (амитриптиллин, фенибут, рексетин и др)..

3 группе назначена комбинация йодмарин 100 мг утром + левотироксин 50 мг утром.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA\_6. Вычислялись средние значения (M), стандартные отклонения средних (m). Достоверность различий в уровне между группами оценивалась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Установлено, что у  $82,4 \pm 5,63\%$  больных женщин фертильного возраста была достигнута ремиссия, а у  $17,6 \pm 5,63\%$  больных в целом ремиссия не достигнута. В таблице 1 дана активность процесса гиперкортицизма при различных формах заболевания.

**Таблица 1: Характеристика состояния больных с СК по данным регистра (n=153)**

№	Состояние пациентов	АКТГ-ЗСК (%±m) n= 115	АКТГ-НСК (%±m) n= 35	АКТГ ЭСК (%±m) n= 3	Всего (%±m) n= 153
1	Ремиссия n=126	n=89 77,4±3,22	n=34 97,1±4,12***	n=3 100,0±2,83	n=126 82,4±5,63
2	Активные (НДР, Р) n= 27	n=26 22,6±2,63	n=1 2,9±1,83**	n=0	n=27 17,6±5,63

Примечание: - достоверность различий по сравнению к АКТГ зависимому СК, где \*\*\*  $p < 0,001$ . (НДР-пациенты у которых не достигнуто ремиссии, Р- пациенты у которых развился рецидив)

Как видно из таблицы 1, высокая частота ремиссии была обнаружена у больных с АКТГ-НСК, которая составила  $97,1 \pm 4,12\%$  случаев, и только лишь в 1 случае (2,9%) развился рецидив болезни из-за неблагоприятного исхода с развитием метастазов после операции по поводу адrenaльной карциномы.

Как свидетельствуют результаты исследований Наримовой Г.Д. , в 2018 г. у 71% больных с СК по РУз была достигнута ремиссия [7]. Причем, наименьшая ремиссия наблюдалась у больных с АКТГ-ЗСК и составила 65,3%, что созвучно с данными литературы.

В таблице 2 представлены данные антропометрии по группам до лечения. Как видно из таблицы 2, наиболее часто встречались пациенты с ИМТ 1 степени во всех группах.

Далее для выполнения исследования нами были вычислены другие антропометрические данные по группам до лечения. Как видно из таблицы 2, в нашем исследовании преобладали лица с ожирением 2 степени – 104 случаев из 153 (67,9 %). На втором месте по частоте наблюдалось ожирение 1 степени – 35 наблюдений (22,8%) и на третьем – ожирение 3 степени – 15 случаев (9,8%).

**Таблица 2. Средние показатели ИМТ по группам до лечения.**

№	ГРУППА	30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup>		35,0-39,9 кг/м <sup>2</sup>		≥40 кг/м <sup>2</sup>	
1	1 группа	n= 25	33, 5 ± 3,8	n= 91	37,8 ± 3,2	n= 4	41,2 ± 4,6
2	2 группа	n= 9	34, 3 ± 4,5	n= 12	37,6 ± 4,1	n= 9	42,3 ± 3,5
3	3 группа	n= 1	34, 6 ± 4,4	n= 1	38,5 ± 3,7	n= 1	42,9 ± 3,7
	Всего		35		104		15

В таблице 3 представлены данные ОТ, ОБ, ОТ/ОБ по группам до лечения. Как видно из таблицы 3, средние значения ОТ, ОБ, ОТ/ОБ соответствовали степени ИМТ по группам и возрастали при ее увеличении

**Таблица 3. Средние показатели ОТ, ОБ, ОТ/ОБ по группам до хирургического лечения**

ГРУППА	30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup>			35,0-39,9 кг/м <sup>2</sup>			≥40 кг/м <sup>2</sup>		
	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ
1 группа	85,1± 13,8	89, 9 ± 11,6	0,95± 0,03	87,4± 12,4	93, 7 ± 12,8	0,93± 0,05	105,6± 13,3	110, 4 ± 13,8	0,95± 0,07
2 группа	86,3± 11,5	88, 7 ± 10,9	0,97± 0,02	89,7± 14,7	94, 8 ± 12,8	0,94± 0,06	107,8± 12,4	111, 9 ± 12,8	0,98± 0,06
3 группа	87,2± 11,3	89, 2 ± 10,9	0,97± 0,03	88,7± 11,6	95, 7 ± 12,9	0,92± 0,02	103,1± 12,5	112, 9 ± 11,9	0,91± 0,07

В постоперационном периоде пациенткам были назначены немедикаментозная и медикаментозная терапия по вышеуказанным схемам в группах.

В таблице 4 представлены данные антропометрии по группам через 6 мес после лечения.

**Таблица 4. Средние показатели ИМТ по группам через 6 мес после лечения.**

№	ГРУППА	30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup>		35,0-39,9 кг/м <sup>2</sup>		≥40 кг/м <sup>2</sup>	
1	1 группа	n=106	26, 7 ± 3,5*	n= 14	34,2 ± 2,9*	n= 0	-
2	2 группа	n= 22	28, 1 ± 3,2*	n= 7	33,4 ± 3,2*	n= 1	37,5 ± 3,6
3	3 группа	n= 3	32, 8 ± 3,9	n= 0	0	n= 0	-
	Всего		131		21		1

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,5$  сравнительно с данными до лечения.

Как видно из таблицы 4, во всех группах пациенток отмечались достоверное снижение ИМТ 1 и 2 степени через 6 мес после хирургического и медикаментозного лечения. При этом, у пациенток 3 группы с ИМТ 3 степени через 6 мес была достигнута тенденция к снижению ИМТ.

Кроме того, восстановление фертильности и беременность была достигнута у пациенток 1 группы без стимуляционного лечения – в 23,0% случаев ( у 30 больных ).

В таблице 5 представлены данные ОТ, ОБ, ОТ/ОБ по группам через 6 мес после лечения.

Как видно из таблицы 5, в 1 и 2 группах пациенток отмечались достоверное улучшение показателей по сравнению со средними данными ОТ, ОБ, ОТ/ОБ до лечения, в то время как у

пациенток 3 группы достоверных изменений средних значений ОТ, ОБ, ОТ/ОБ через 6 мес лечения не установлено

**Таблица 5. Средние показатели ОТ, ОБ, ОТ/ОБ по группам через 6 мес после лечения.**

ГРУППА	30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup>			35,0-39,9 кг/м <sup>2</sup>			≥40 кг/м <sup>2</sup>			
	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ	
1	1 группа	80,1± 6,4 *	85,4 ± 7,8*	0,94± 0,04	82,1± 8,3 *	89,4 ±9,2 *	0,92± 0,05	100,4 ±8,9	107,8 ± 9,3	0,93± 0,06
2	2 группа	79,1± 4,3 *	86,5 ± 6,7 *	0,91± 0,03	83,2± 8,4*	89,3 ±8,4 *	0,93± 0,04	105,4 ± 8,9	109,4 ± 9,3	0,96± 0,05
3	3 группа	89,4±, 9,4	91,7 ± 9,7	0,97± 0,02	91,5± 12,3	97,8 ±11, 2	0,93± 0,03	106,7 ± 11,7	116,5 ± 12,7	0,91± 0,04

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,5$  сравнительно с данными до лечения

**Обсуждение полученных результатов.** Подобно многим патологическим состояниям, СК способствует развитию других осложнений, в том числе ожирению и нарушению репродуктивной функции [7]. Несмотря на это функциональное состояние половых желез при СК, вместе с тем до сих пор недостаточно изучены вопросы терапии избыточного веса при СК, комбинации медикаментозного и немедикаментозного лечения в постоперационном периоде. В литературе имеются лишь отдельные работы, посвященные этому вопросу в которых ограничиваются изучением уровня суммарных эстрогенов [15, 17, 18].

Manusharova R A, Veinberg M E еще в 1990 г описали основные параметры репродуктивной системы у 121 женщины с болезнью Иценко-Кушинга и у 87 с первичным ожирением до и после терапии. Болезнь Иценко-Кушинга лечили средствами, воздействующими на надпочечники (хлоридан, разрушение одного или обоих надпочечников, односторонняя или двусторонняя адреналэктомия) и на область гипоталамо-гипофизарной зоны (парлодел, перитол, наком, рентген-терапия). Комбинированная терапия первичного ожирения включала низкокалорийную диету (примерно 1200 ккал) с 1-2 голодными днями в неделю, комплекс лечебных упражнений, физио- и бальнеотерапию. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что патогенетическая терапия, приводящая к стабильной клинической и гормональной ремиссии болезни Иценко-Кушинга и снижению массы тела при первичном ожирении, как правило, приводит к восстановлению функционирования репродуктивной системы у таких пациентов [129].

По данным наших исследований, через 6 мес. после проведенного хирургического лечения и выполнения медикаментозного, а также немедикаментозного лечения в I и II группе появились значительные сдвиги от исходных данных, а именно наблюдалось достоверное снижение ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ. В то время как у пациенток 3 группы достоверных изменений ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ через 6 мес лечения не установлено. Кроме того, положительные сдвиги в весе сказались и на репродуктивной функции пациенток: наблюдалось спонтанное восстановление фертильности и беременность была достигнута у пациенток 1 группы – в 23,0% случаев ( у 30 больных ).

**Выводы:** 1) Таким образом, включение в традиционное лечение больных с СК различных групп в постоперационном периоде медикаментозного и немедикаментозного лечения способствует достоверному улучшению клинических показателей - снижению ИМТ, что

косвенно указывает на то, что в исследуемых группах женщин ожирение оказывается одним из маркеров нарушений репродуктивной функции

2.) Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста с СК основана на составлении индивидуальных программ, выбор которых определяется значениями антропометрических показателей, состоянием гормонального и метаболического статуса, особенностями пищевого поведения и личностно-эмоциональной сферы, состоянием менструальной и репродуктивной функции.

3). Проведение комплекса лечебных мероприятий, с учетом разработанного алгоритма индивидуального подбора терапии ожирения, позволяет эффективно снижать и удерживать достигнутую массу тела, способствует улучшению соматического и репродуктивного здоровья у женщин детородного возраста с СК.

### Библиография

- 1) Андреева, А.В. Современные подходы к терапии болезни Иценко Кушинга // Проблемы эндокринологии. - 2016. - № 4. - С. 50-55.
- 2) Ануфриенко, Е.В. Кортикостероидный профиль сыворотки крови женщин с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Бюл. СО РАМН. - 2010. - № 5. - С. 137141.
- 3) Белая, Ж.Е. Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с ожирением: причина или конкурирующее заболевание // Ожирение и метаболизм. - 2016. - № 1. - С. 57-61.
- 4) Бондаренко В. О., Ермолов А. С., Коваленко Т. И., Кондратьев А. В. Хирургия опухолей надпочечников // Хирургия. — 2004. №5. - С.61-64.
- 5) Майстренко Н.А., Довганюк В. С., Ромащенко П. Н. Трудности и ошибки диагностики и лечения новообразований надпочечников // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Рязань, 2005. - С.219-223
- 6) Наримова Г.Д., Халимова З.Ю. «Ранняя диагностика синдрома Кушинга: вопросы скрининга» // Методические рекомендации. – Ташкент, 2018. - 30 С.
- 7) Наримова Г.Д., Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Курбаниязова Г. «Оценка фертильной функции у пациенток с АКТГ-секретирующими опухолями гипофиза в РУЗ» // Журнал Клинической и Экспериментальной Онкологии, 2018 г, №1, стр 54-57
- 8) Практические Рекомендации Американского Общества Эндокринологов по СК., США, 2008г, 32 стр
- 9) Etxabe J, Vazquez JA: Morbidity and mortality in Cushing, s disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40:479-484.
- 10) Fallo F<sup>1</sup>, Famoso G, Capizzi D. et all/ Coronary microvascular function in patients with Cushing's syndrome. //Endocrine. 2013 Feb;43(1):206-13. doi: 10.1007/s12020-012-9764-2. Epub 2012 Aug 1.
- 11) Falhammar H<sup>1,2</sup>, Calissendorff J<sup>3,4</sup>, Höybye C<sup>3,5</sup>. Frequency of Cushing's syndrome due to ACTH-secreting adrenal medullary lesions: a retrospective study over 10 years from a single center.// Endocrine. 2017 Jan;55(1):296-302. doi: 10.1007/s12020-016-1127-y. Epub 2016 Oct 3.
- 12) Fang H<sup>1</sup>, Tian R, Wu H. et all.Cushing Disease After Treatment of Nonfunctional Pituitary Adenoma: A Case Report and Literature Review. //Medicine (Baltimore). 2015 Dec;94(51):e2134. doi: 10.1097/MD.0000000000002134.

- 13) Narimova G.D, Khalimova Z.Yu, Urmanova Y.M, The characteristic of the index of body weight in risk groups of a syndrome of Cushing in the Khorezm, Namangan and Kashkadarya regions of the Republic of Uzbekistan//20 th European Congress of Endocrinologists, ECE, Barselona, 19-22 May, 2018Abstract Book, EP 124
- 14) Goodman Neil F, Cobin Rhoda H, Futterweit Walter, Glueck Jennifer S. et all. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - PART 2// Endocr Pract, 21 (12), 1415-26; Dec 2015; PMID: 26642102; DOI: 10.4158/EP15748. DSCPT2
- 15) Kršek M, Cáp J, Hána V, Marek J, et all/ [Recommendation of the Czech Society of Endocrinology for the treatment of Cushing's syndrome in adults]. //Vnitr Lek. 2013 Sep;59(9):819-27.
- 16) Quiñónez Zarza C 1, R Ruiz Silva, Torre J M s [Obesity, Arterial Juárez Hypertension, Metabolic Disorders, and Polycystic Ovary Syndrome] //Ginecol Obstet Mex, 68, 317-22 Jul 2000 PMID: 11006648
- 17) Lau D., Rutledge C, Aghi MK/.Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies. // Neurosurg Focus. 2015 Feb;38(2):E11. doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14700.
- 18) Manusharova R A, Veinberg M E.[Effect of the Treatment of Cushing's Syndrome and Primary Obesity on the Female Reproductive System][Article in Russian] //Sov Med, (12), 20-3; 1990; PMID: 2097753
- 19) Schwartz1Amanda R , Gratian Lauren 2 and Price Thomas M.Diagnosis of Cushing syndrome during an infertility evaluation.//Annals of clinical case reports. 03 January, 2019, vol 4, article 1664, open access, pg 1-3
- 20) Szczepanek-Parulska Ewelina<sup>1</sup>, Cyranska-Chyrek Ewa<sup>1</sup>, Nowaczyk Marta<sup>1</sup>, Kamiński Grzegorz<sup>2</sup>, Diagnostic Difficulties In a Young Women With Symptoms of Cushing Syndrome Endocr Pract, 24 (8), 766 Aug 2018 PMID: 29498909 DOI: 10.4158/EP-2017-0257

## Библиография

1. Беляков Н.А., Мазуров В.И./ Ожирение //СПб. 2003. - С. 5 - 6, С. 198 — 218.
2. Вознесенская Т. Г. / Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении / Т. Г. Вознесенская, А. В. Вахмистров // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2001. — № 12. — С. 19–24.
3. Исмаилов С.И., Урманова Ю.М., Набиева И. Ф/ «Оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мужчин с метаболическим синдромом и андродефицитом в зависимости от возраста (обзор литературы)»// Украина, Международный Эндокринологический Журнал, №1, 2012 г
4. Крапивина Н.А. / Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста //автореферат дисс на соиск уч ст кмн, 2005, 14.00.05 — Внутренние болезни
5. Наримова Г.Д./Половые нарушения у женщин фертильного возраста, страдающих ожирением//. Дисс. на соискание уч. ст. к.м.н. по спец. Эндокринологии – 14.00.03, г. Ташкент, 2007г, 156 стр.

6. Светлаков А. В. / Особенности гормонального статуса у женщин с абдоминально-висцеральным ожирением // Проблемы репродукции. — 2001. — № 3. — С. 16–18.
7. Прилепская В. Н. / Ожирение у женщин в различные возрастные периоды // Гинекология : журнал для практических врачей. — Изд-во MediaMedica, 2002. — Т. 4, N 1.
8. Халимова З.Ю., Наримова Г.Ж., Абдурахманова А.М. Клинико-гормональная оценка больных с гипоталамическим ожирением //Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всерос. конгр. эндокринологов. СПб. - 2001. — С. 689.
9. Boney C.M., Verma A., Tucker R. et al. / Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, material obesity and gestational diabetes mellitus //Pediatrics. 2005. - Vol. 116(2). - P. 519.
10. Kiess W., Galler A., Reich A. et al. / Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence //Obes. Rev. 2001. - Vol. 2. - P. 29 - 36.
11. Kiessling S.G., McClanahan K.K., Omar H.A. / Obesity, hypertension and mental health evaluation in adolescents: a comprehensive approach //Int. J. Adolesc. Med. Health. 2008. - Vol. 20. - P. 5 - 15.
12. Hollmann M. / Effects of weight loss on the hormonal profile in obese infertile women // Human reproduction. — 1996. — Vol. 11, N 9. — P. 1884–1891.

