

УДК 616.453-008.61:618.17(575.1;575.172)

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208483

Халимова З.Ю. , Иргашева О.Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии  
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан имени акад. Ё.Х. Туракулова,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан

## Нарушения репродуктивной функции и гормонального профиля у пациенток с АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(4):310-315. doi: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208483

**Резюме. Актуальность.** Синдром Кушинга (СК) — тяжелая нейроэндокринная патология, которая уже многие годы находится под пристальным вниманием различных специалистов вследствие разноплановости ее осложнений. Гиперандрогения и нарушения менструального цикла, такие как аменорея и олигоменорея, дополняют клиническую картину СК. **Цель исследования:** оценить состояние фертильной функции и гормонального профиля у пациенток с синдромом Кушинга. **Материалы и методы.** Под наблюдением по поводу СК находились в период с 2000 по 2019 г. 163 пациентки фертильного возраста. Средний возраст обследуемых составил  $27,58 \pm 3,40$  года (от 17 до 49 лет), длительность заболевания —  $4,2 \pm 0,2$  года. 20 здоровых женщин соответствующего возраста составили группу контроля. **Результаты.** Пациентки с СК были распределены следующим образом: первая группа — с АКТГ-зависимым СК — 130 (79,7 %), вторая группа — с АКТГ-независимым СК — 30 (18,4 %) и третья группа — с АКТГ-эктопированным СК — 3 (1,8 %). Среди различных репродуктивных нарушений у пациенток с СК преобладали нарушения менструального цикла и вторичная аменорея. Для пациенток первой группы на 14-й день менструального цикла характерным было достоверное снижение базальных уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, снижение уровня овариальных гормонов (эстрадиол, прогестерон) на фоне гиперандрогенемии и достоверное повышение уровня кортизола крови при увеличении показателя АКТГ. Гиперплазия обоих надпочечников диагностирована у 110 (84,6 %) больных с АКТГ-зависимым СК, узелковая гиперплазия обоих надпочечников — у 13 (10 %), инциденталомы — у 3 (2,3 %), узелковая гиперплазия одного надпочечника — у 2 (1,5 %). **Выводы.** У пациенток с синдромом Кушинга наблюдались репродуктивные расстройства: нарушение менструального цикла — у 32,9 %, вторичная аменорея — у 20,4 %. Большая часть нарушений менструального цикла установлена в группе больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде олигоменореи (30 % случаев), аменореи (35 %), полименореи (7,5 %) и вариабельности цикла (7,5 %).

**Ключевые слова:** синдром Кушинга; женщины; диагностика; гормональный профиль; нарушения репродуктивной сферы

### Введение

Синдром Кушинга (СК) — тяжелая нейроэндокринная патология, которая уже многие годы находится под пристальным вниманием различных специалистов — эндокринологов, нейрохирургов, кардиологов, иммунологов, ревматологов, травматологов, психиатров, радиологов — вследствие разноплановости ее

осложнений [1–4]. Гиперандрогения и нарушения менструального цикла, такие как аменорея и олигоменорея, дополняют клиническую картину СК. На этом фоне относительно часто встречается бесплодие, учитывая сложные патогенетические механизмы, которые различаются в зависимости от причины гиперкортицизма [5].

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Халимова Замира Юсуфовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом нейроэндокринологии с хирургией гипофиза, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, ул. Мирзо Улугбека, 56, г. Ташкент, 100125, Республика Узбекистан; e-mail: zam\_nar777@mail.ru

For correspondence: Khalimova Zamira, MD, PhD, Head of the Department of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery, Republic Specialized Scientific and Practice Medical Center of Endocrinology, Mirzo Ulugbek st., 56, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan; e-mail: zam\_nar777@mail.ru

Full list of authors information is available at the end of the article.

Заболеваемость СК составляет в среднем один новый случай на 2–3 миллиона жителей ежегодно, из них с адrenaльной аденомой — один на 0,6 миллиона. Эта форма СК встречается редко, но является самой частой причиной СК [2, 4]. Избыточная продукция адренокортикотропного гормона (АКТГ) может наблюдаться и при его эктопической секреции.

Аменорея или олигоменорея встречается примерно у 75 % женщин в пременопаузе с СК в результате подавления секреции гонадотропина, главным образом из-за избытка глюкокортикоидов [6]. Поскольку у женщин с СК выявляют симптомы избытка андрогенов, им часто диагностируется синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

У женщин с СК наблюдаются нарушения менструального цикла (НМЦ) и симптомы/признаки гиперандрогении, фенотип, сходный с таковым при СПКЯ [7]. Нарушения цикла у таких женщин, вероятно, больше связаны со степенью избытка кортизола, чем с фактической концентрацией циркулирующих андрогенов [8]. Гиперкортизолемиа может привести к нарушениям менструального цикла, бесплодию, гирсутизму и появлению акне [9]. Ожирение и резистентность к инсулину, НМЦ, а также клинические и биохимические признаки гиперандрогении являются общими признаками у женщин с СПКЯ и СК [10].

Следует также учитывать СК, возникающий в результате макроаденомы гипофиза. Следовательно, тщательный анамнез, наблюдение, физикальное обследование и эндокринные исследования позволяют различать пациентов с СПКЯ и болезнью Кушинга [11].

У женщин с СК нарушается генеративная функция и менструальный цикл, вплоть до стойкой аменореи, первичного и вторичного бесплодия. Изменения яичников при СК характеризуются в большинстве наблюдений как инволютивно-атрофические. При АКТГ-зависимом СК в ряде наблюдений выявляется склерокистозная дегенерация яичников, что предполагает возможность сочетания АКТГ-зависимого СК с СПКЯ [12].

В период ремиссии СК наблюдается восстановление менструальной функции у женщин и потенции у мужчин уже в первые 3 месяца [13]. Повторное нарушение половой функции указывает на рецидив заболевания, а у женщин — и на возможную беременность. Резкое увеличение уровня пролактина в крови не служит прогностическим критерием развития рецидива АКТГ-зависимого СК, однако может указывать на беременность [14]. Следовательно, нормализация половой функции предполагает ремиссию заболевания, тогда как ее повторное нарушение указывает на очередной рецидив АКТГ-зависимого или АКТГ-независимого СК.

В настоящее время отсутствуют результаты многоцентровых рандомизированных исследований по данной проблеме, несмотря на ее высокую актуальность. Особенно это касается вопросов нарушений и восстановления фертильной функции у женщин с СК. Все вышеуказанное послужило причиной для проведения настоящего исследования.

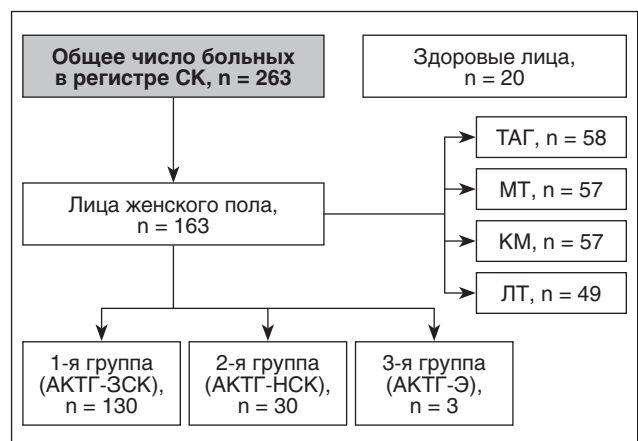
**Цель исследования:** оценить состояние фертильной функции и гормонального профиля у пациенток с синдромом Кушинга.

## Материалы и методы

Под наблюдением в отделе нейроэндокринологии и нейрохирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии находились по поводу СК в период с 2000 по 2019 г. 163 пациентки фертильного возраста. Средний возраст обследуемых составил  $27,58 \pm 3,4$  года (от 17 до 49 лет), длительность заболевания —  $4,2 \pm 0,2$  года. 20 здоровых женщин соответствующего возраста составили группу контроля. На рис. 1 представлен дизайн исследования.

Всем больным выполнялся комплекс исследований, включавший общеклинические, биохимические и гормональные (АКТГ, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, пролактин, свободный тестостерон, кортизол крови, эстрадиол, прогестерон, инсулин) анализы. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних и половых органов, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) турецкого седла и компьютерная томография (КТ) надпочечников, рентгенография органов грудной клетки, рентгеновская денситометрия позвоночника. Кроме того, у пациентов исследовали ритм секреции суточного кортизола в крови, уровень свободного кортизола в суточной моче, а также выполняли большую пробу с дексаметазоном.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии МЗ Республики Узбекистан (протокол заседания № 3 от 19 апреля 2019 г.). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал письменное информированное согласие на участие.



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

**Примечания:** АКТГ-ЗСК — АКТГ-зависимый синдром Кушинга; АКТГ-НСК — АКТГ-независимый синдром Кушинга; АКТГ-Э — АКТГ-эктопированный синдром Кушинга; ТАГ — хирургическое лечение; МТ — медикаментозная терапия; КМ — комбинированная терапия; ЛТ — лучевая терапия.

**Таблица 1. Распределение больных с синдромом Кушинга по возрасту**

Возраст, лет	Женский пол, абс. (%)
Раннее детство, 1–3 года	1 (0,61)
4–7 лет	2 (1,22)
8–12 лет	7 (4,3)
Подростковый период, 12–16 лет	14 (8,6)
Юношеский период, 17–21 год	26 (15,9)
22–29 лет	52 (31,9)
30–44 года	46 (28,3)
45–59 лет	14 (8,6)
60–74 года	–
75 лет и старше	–
Всего	163 (100)

**Статистическая обработка.** Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 6 (136–140). Достоверность различий количественных показателей ( $n > 12$ ) определялась с применением метода Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для определения достоверности малых выборок ( $n < 12$ ) использовался непараметрический критерий рандомизации — компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера — Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно классификации Американской ассоциации эндокринологов, все пациентки с СК были распределены следующим образом: первая группа — с АКТГ-зависимым СК — 130 (79,7 %), вторая группа — с АКТГ-независимым СК — 30 (18,4 %) и третья группа — с АКТГ-эктопированным СК — 3 (1,8 %).

Распределение обследуемых больных СК по возрасту приведено в табл. 1. Как видим, большинство пациенток — 124 (76 %) — находились в молодом, репродуктивном возрасте — от 20 до 44 лет.

В табл. 2 представлена частота жалоб и нейроэндокринных нарушений у больных СК.

Как видно из табл. 2, среди различных репродуктивных нарушений у пациенток с СК преобладали нарушения менструального цикла и вторичная аменорея. Все эти нарушения утяжеляли общее состояние больных.

В табл. 3 приведены показатели гормонального статуса у пациенток с СК до лечения.

Для пациенток первой группы характерным на 14-й день менструального цикла было достоверное снижение базальных уровней ЛГ и ФСГ, снижение уровня овариальных гормонов (эстрадиол, прогестерон) на фоне гиперандрогемии (свободный тестостерон, ДГЭА) и достоверное повышение уровня кортизола крови на фоне увеличения показателя АКТГ.

У пациенток второй группы наблюдалась тенденция к снижению базальных уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона на фоне достоверного повышения уровня кортизола крови при нормальном показателе АКТГ и гиперандрогемии. Аналогичные показатели установлены у больных третьей группы.

В табл. 4 представлены данные УЗИ половых органов у больных СК.

Наиболее выраженные отклонения наблюдались в первой и третьей группах больных: гипоплазия матки, низкая толщина эндометрия, а также некоторое увеличение объема яичников.

Согласно клиническим протоколам, следующим этапом диагностики СК была топическая и дифференциальная диагностика заболевания с помощью МРТ и КТ. Проведение визуализации турецкого седла позволило распределить больных следующим образом: микроаденомы (интраселлярные, диаметр  $< 10$  мм) — 102; макроаденомы с супраселлярным ростом в пределах 10 мм — 12; в пределах 20 мм — 16; до 30 мм — 8;  $> 30$  мм — 2 больных.

**Таблица 2. Частота жалоб и нейроэндокринных нарушений у больных СК, %  $\pm$  т**

Жалобы	АКТГ-ЗСК (n = 130)	АКТГ-НСК (n = 30)	АКТГ-Э (n = 3)	Всего (n = 163)
НМЦ	34,83 $\pm$ 3,18	31,61 $\pm$ 7,36	50,00 $\pm$ 28,87	32,95 $\pm$ 2,90
Первичное бесплодие	3,20 $\pm$ 1,16	1,20 $\pm$ 0,23	–	3,80 $\pm$ 1,09
Вторичное бесплодие	8,40 $\pm$ 0,58	3,30 $\pm$ 0,35*	1,60 $\pm$ 0,12	8,10 $\pm$ 0,56
Первичная аменорея	2,28 $\pm$ 1,01	2,44 $\pm$ 2,44	2,00 $\pm$ 0,55	2,27 $\pm$ 0,92
Вторичная аменорея	21,20 $\pm$ 2,76	17,07 $\pm$ 5,95	0,20 $\pm$ 0,16	20,45 $\pm$ 2,49
Дисменорея	1 (5,0 %)	1 (6,6 %)	–	2 (8,5 %)
Гиперменорея	2 (10,0 %)	–	–	2 (4,3 %)
Полименорея	2 (10,0 %)	–	–	2 (4,3 %)
Олигоменорея	–	3 (20,0 %)	–	3 (6,4 %)
Гипоменорея	2 (10,0 %)	2 (13,2 %)	–	4 (12,8 %)

**Примечания:** АКТГ-ЗСК — АКТГ-зависимый синдром Кушинга; АКТГ-НСК — АКТГ-независимый синдром Кушинга; АКТГ-Э — АКТГ-эктопированный синдром Кушинга; НМЦ — нарушения менструального цикла.

По данным КТ надпочечников диагностирована гиперплазия обоих надпочечников у 110 (84,6 %) больных с АКТГ-ЗСК, узелковая гиперплазия обоих надпочечников — у 13 (10 %), инциденталома — у 3 (2,3 %), узелковая гиперплазия одного надпочечника — у 2 (1,5 %). Не выявлено изменений у 2 (1,5 %) пациентов. Среди больных с АКТГ-НСК установлена кортикостерома у 27 (90 %), узелковая гиперплазия одного надпочечника — у 3 (10 %). У всех больных с АКТГ-Э наблюдалась выраженная гиперплазия надпочечников. 3 пациента с клинической картиной СК, нормальными характеристиками гипофиза на МРТ и двусторонней гиперплазией надпочечников были подвергнуты КТ брюшной и грудной полости. При этом обнаружены образования в легких, щитовидной железе, печени и средостении (по одному случаю), с которыми больные в последующем были направлены к онкологу для лечения.

## Обсуждение

В течение последних десятилетий наблюдаются определенные изменения в популяционном составе и соматическом состоянии рожавших женщин: увеличивается возрастной порог для родов и растет число беременных старших возрастных групп, увеличивается соматическая отягощенность, частота сопутствующего метаболического синдрома, частота развития гестационного диабета и другой патологии. Указанная

патология может сочетаться и даже быть следствием избыточной продукции кортизола. Под маской других заболеваний состояние гиперкортицизма может оставаться недиагностированным как до, так и во время беременности [15].

Полагают, что диагноз гиперкортицизма требует большого клинического внимания и особенно сложен при беременности в связи с изменениями в этот период гипоталамо-гипофизарно-адреналовой регуляции. Поскольку продукцию кортикостероидов в коре надпочечников обеспечивает гипофизарная секреция АКТГ, состояния гиперкортицизма разделяют на АКТГ-зависимые (связаны с его избыточной продукцией) и АКТГ-независимые. АКТГ-зависимые состояния развиваются при АКТГ-секретирующей аденоме гипофиза, реже — при эктопической продукции новообразований разной локализации [16].

Не исключено, что гендерные различия в частоте гиперкортицизма частично объясняются лучшим обследованием женщин, вынужденных раньше обращаться за помощью в связи с нарушением менструального цикла, проявлениями андрогенизации и бесплодием. Причины указанных симптомов — избыточная продукция кортизола, подавляющая функцию гонадотропного релизинг-гормона и тем самым снижающая биосинтез эстрогенов, и продукция андрогенов при микро- и макронодулярной гиперплазии коры надпочечников. По этим причинам нарушения

**Таблица 3. Гормональные показатели у больных с СК по группам до лечения (на 14-й день менструального цикла)**

Гормоны	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа	Референсные значения
ЛГ, МЕ/л	5,7 ± 0,6**	14,3 ± 2,5	16,7 ± 3,6	21,7 ± 2,1	20,0–42,0
ФСГ, МЕ/л	3,6 ± 0,3*	9,8 ± 2,3	11,5 ± 2,3	22,2 ± 2,3	20,0–28,0
АКТГ, пг/мл	82,4 ± 4,3*	31,8 ± 0,5	38,3 ± 2,9	21,4 ± 0,3	< 50
Кортизол, нмоль/л	934,4 ± 8,3*	846,5 ± 14,6*	898,9 ± 18,3*	564,1 ± 23,1	250–720
Пролактин, нг/мл	5,6 ± 0,3	5,3 ± 0,5	5,3 ± 0,5	5,3 ± 0,5	1,2–19,5
Свободный тестостерон, нг/мл	3,2 ± 0,1*	0,90 ± 0,03*	0,90 ± 0,02*	0,20 ± 0,01	< 1,0
Эстрадиол, нмоль/л	0,14 ± 0,02*	1,10 ± 0,03	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0,34–1,8
Прогестерон, нмоль/л	1,50 ± 0,03*	7,6 ± 0,3*	3,5 ± 0,8*	24,5 ± 3,2	11–80
ДГЭА, мкг/мл	6,7 ± 0,7*	2,6 ± 0,3	4,3 ± 0,6*	2,5 ± 0,5	0,29–7,81

**Примечания:** \*, \*\* — достоверность различий с группой контроля при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; АКТГ — адренокортикотропный гормон; ДГЭА — дегидроэпиандростерон.

**Таблица 4. Данные УЗИ половых органов на 14-й день менструального цикла у больных СК**

Группы больных	Размеры матки, см			Толщина эндометрия, мм	Яичники, см		Объем яичников, см <sup>3</sup>	
	Длина	Ширина	Передне-задний		Справа	Слева	Справа	Слева
Первая, n = 20	4,2 ± 0,3	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,5	4,8 ± 0,5	2,9 ± 0,6	2,9 ± 0,5	8,9 ± 0,4	9,1 ± 0,3
Вторая, n = 15	6,4 ± 0,6	4,7 ± 0,3	3,9 ± 0,8	8,6 ± 0,4	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,6	7,6 ± 0,3	8,6 ± 0,5
Третья, n = 12	4,5 ± 0,6	3,6 ± 0,2	3,4 ± 0,7	6,7 ± 0,3	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,4	7,9 ± 0,4	8,7 ± 0,3
Контрольная	7,9 ± 0,8	4,5 ± 0,6	3,7 ± 0,4	14,2 ± 0,5	2,7 ± 0,6	2,9 ± 0,5	8,8 ± 0,4	8,8 ± 0,4

менструального цикла встречаются у 75–80 % женщин с гиперкортизолиемией и проявляются преимущественно олигоменореей [17]. Нам представляется, что причина высокой частоты указанных нарушений у женщин может также заключаться в их репродуктивной функции: вынашивание беременностей, особенно повторных, сопровождается дополнительной стимуляцией коры надпочечников адренокортико-тропным гормоном из плацентарного, то есть эктопического, источника. Эта дополнительная периодическая стимуляция может стать еще одним индуктором развития аденом.

## Выводы

У пациенток с синдромом Кушинга наблюдались репродуктивные расстройства: нарушение менструального цикла — у 32,9 %, вторичная аменорея — у 20,4 %. Большая часть нарушений менструального цикла установлена в группе больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга.

Нарушения менструального цикла проявлялись в виде олигоменореи (30 % случаев), аменореи (35 %), полименореи (7,5 %) и вариабельности цикла (7,5 %).

У пациенток с синдромом Кушинга установлено достоверное снижение базальных уровней ЛГ и ФСГ, снижение овариальных гормонов (эстрадиол, прогестерон) на фоне гиперандрогемии (свободный тестостерон, ДГЭА) и достоверного повышения уровня кортизола крови на фоне увеличения показателя АКТГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

## References

1. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015;7:281-293. doi:10.2147/CLEP.S44336.
2. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(3):311-326. doi:10.1530/EJE-11-1095.
3. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):715-723. doi:10.1530/EJE-13-0569.
4. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:86-90. doi:10.1159/000314213.
5. Geer EB, Shen W, Strohmayer E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-

body MRI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1702-1711. doi:10.1210/jc.2011-3123.

6. Macut D, Milutinović DV, Rašić-Marković A, Nestorov J, Bjekić-Macut J, Stanojlović O. A decade in female reproduction: an endocrine view of the past and into the future. *Hormones (Athens).* 2018;17(4):497-505. doi:10.1007/s42000-018-0073-x.

7. Brue T, Amodru V, Castinetti F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):R259-R266. doi:10.1530/EJE-17-1058.

8. Cyranska-Chyrek E, Filipowicz D, Szczepanek-Parulska E, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) as an underlying cause of symptoms in a patient presenting with hirsutism and secondary amenorrhea: case report and literature review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(12):1022-1026. doi:10.1080/09513590.2018.1493101.

9. Liao CC, Lin SY, Lin HW, et al. Menstrual abnormalities in a woman with ACTH-dependent pituitary macroadenoma mimicking polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006;45(2):176-179. doi:10.1016/S1028-4559(09)60221-7.

10. Szczepanek-Parulska E, Cyranska-Chyrek E, Nowaczyk M, et al. Diagnostic Difficulties In a Young Women With Symptoms of Cushing Syndrome. *Endocr Pract.* 2018;24(8):766. doi:10.4158/EP-2017-0257.

11. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, et al. Ectopic cushing syndrome: a 10-year experience from a tertiary care center in southern india. *Endocr Pract.* 2017;23(8):907-914. doi:10.4158/EP161677.OR.

12. Ackerman KE, Misra M. Amenorrhoea in adolescent female athletes. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(9):677-688. doi:10.1016/S2352-4642(18)30145-7.

13. Holgado-Galicia MV, Magno JD, Acelajado-Valdenor C, Isip-Tan IT, Lim-Abraham MA. Cushing's syndrome in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0120113720. doi:10.1136/bcr.01.2011.3720.

14. Xu JJ, Wang YJ, Shan LZ, Gu W, Zeng WH. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(4):309-310. doi:10.3109/09513590.2012.743014.

15. Nassi R, Ladu C, Vezzosi C, Mannelli M. Cushing's syndrome in pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(2):102-104. doi:10.3109/09513590.2014.984680.

16. Tauchmanová L, Pivonello R, Di Somma C, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1779-1784. doi:10.1210/jc.2005-0582.

17. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3077-3083. doi:10.1210/jc.2004-2361.

Получено/Received 14.04.2020

Рецензировано/Revised 11.05.2020

Принято в печать/Accepted 08.06.2020 ■

## Information about authors

Khalimova Zamira, MD, PhD, Head of the Department of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery, Republic Specialized Scientific and Practice Medical Center of Endocrinology, Mirzo Ulugbek st., 56, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3041-0268>.

Irgasheva Oydin, MD, junior researcher of the Department of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery, Republic Specialized Scientific and Practice Medical Center of Endocrinology, Mirzo Ulugbek st., 56, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan

Халімова З.Ю., Іргашева О.Б.

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан імені акад. Я.Х. Туракулова, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

### Порушення репродуктивної функції та гормонального профілю у пацієнток з АКТГ-секретуючими аденомами гіпофіза

**Резюме. Актуальність.** Синдром Кушинга (СК) — тяжка нейроендокринна патологія, що вже багато років знаходиться під пильною увагою різних фахівців внаслідок різноманітності її ускладнень. Гіперандрогенія та порушення менструального циклу, зокрема аменорея й олігоменорея, доповнюють клінічну картину СК. **Мета дослідження:** оцінити стан фертильної функції та гормонального профілю у пацієнток з синдромом Кушинга. **Матеріали та методи.** Під спостереженням щодо СК перебували в період з 2000 по 2019 р. 163 пацієнтки фертильного віку. Середній вік обстежених становив  $27,58 \pm 3,4$  року (від 17 до 49 років), тривалість захворювання —  $4,2 \pm 0,2$  року. 20 здорових жінок відповідного віку становили групу контролю. **Результати.** Пацієнтки з СК були розподілені наступним чином: перша група — з АКТГ-залежним СК — 130 (79,7 %), друга група — з АКТГ-незалежним СК — 30 (18,4 %) і третя група — з АКТГ-ектопованим СК — 3 (1,8 %). Серед різних репродуктивних порушень у пацієнток з СК переважали порушення менструального циклу і вторинна аменорея. Для пацієнток першої

групи характерним на 14-й день менструального циклу було вірогідне зниження базальних рівнів лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів, зниження рівня оваріальних гормонів (естрадіол, прогестерон) на тлі гіперандрогенемії та вірогідного підвищення рівня кортизолу крові при збільшенні вмісту АКТГ. Гіперплазія обох надниркових залоз діагностована у 110 (84,6 %) хворих з АКТГ-залежним СК, вузликова гіперплазія обох надниркових залоз — у 13 (10 %), інциденталома — у 3 (2,3 %), вузликова гіперплазія однієї надниркової залози — у 2 (1,5 %). **Висновки.** У пацієнток з синдромом Кушинга спостерігалися репродуктивні розлади: порушення менструального циклу — у 32,9 %, вторинна аменорея — у 20,4 %. Більшу частку порушень менструального циклу встановлено у групі хворих з АКТГ-залежним синдромом Кушинга. Порушення менструального циклу проявлялися у вигляді олігоменореї (30 % випадків), аменореї (35 %), поліменореї (7,5 %) і варіабельності циклу (7,5 %).

**Ключові слова:** синдром Кушинга; жінки; діагностика; гормональний профіль; порушення репродуктивної сфери

Z.Yu. Halimova, O.B. Irgasheva

Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### Violations of the reproductive function and hormonal profile in patients with ACTH-secreting pituitary adenomas

**Abstract. Background.** Cushing's syndrome is a severe neuroendocrine pathology, which for many years has been under the scrutiny of many different specialists due to the diversity of its complications. Hyperandrogenism and menstrual irregularities, such as amenorrhea and oligomenorrhea, complement the clinical picture of Cushing's syndrome. The purpose of the study was to assess the state of fertile function and hormonal profile in female patients with Cushing's syndrome. **Materials and methods.** Under supervision, there were 163 patients of reproductive age with Cushing's syndrome during the period from 2000 to 2019. Their average age was  $27.58 \pm 3.40$  years (from 17 to 49 years), the duration of the disease was  $4.2 \pm 0.2$  years. Twenty healthy women of the corresponding age made up the control group. **Results.** Patients with Cushing's syndrome were distributed as follows: the first group with ACTH-dependent Cushing's syndrome — 130 (79.7 %), the second group with ACTH-independent Cushing's syndrome — 30 (18.4 %), and the third group with ACTH-ectopic Cushing's syndrome — 3 (1.8 %) people. Among various reproductive disorders in patients with Cushing's syndrome, menstrual disorders and

secondary amenorrhea dominated. A significant decrease in basal levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones, a reduction in ovarian hormones (estradiol, progesterone) against the background of hyperandrogenemia and a significant increase in blood cortisol levels, as well as increase in ACTH were characteristic of patients from the first group on the 14<sup>th</sup> day of the menstrual cycle. Hyperplasia of both adrenal glands was diagnosed in 110 (84.6 %) people with ACTH-dependent Cushing's syndrome, nodular hyperplasia of both adrenal glands — in 13 (10 %), incidentaloma — in 3 (2.3 %), and nodular hyperplasia of one adrenal gland — in 2 (1.5 %). **Conclusions.** Reproductive disorders were observed in patients with Cushing's syndrome: menstrual irregularities — in 32.9 %, secondary amenorrhea — in 20.4 % individuals. Most of the menstrual irregularities were found in the group of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. Menstrual irregularities manifested in the form of oligomenorrhea (30 % of cases), amenorrhea (35 %), polymenorrhea (7.5 %) and cycle variability (7.5 %).

**Keywords:** Cushing's syndrome; women; diagnosis; hormonal profile; reproductive disorders