

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

**Д-р Здравка Петрова Тодорова**

**КЛИНИЧНА И ХОРМОНАЛНА ДИАГНОЗА  
ПРИ МОМЧЕТА И ЮНОШИ С ГИНЕКОМАСТИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**на дисертационен труд**  
**за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“**

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“

Шифър 7.1.

Професионално направление: „Медицина“

Научна специалност: „Педиатрия“, шифър 03.01.50

Научен ръководител:

Доц. Елисавета Стефанова, дм

София, 2021 г.

Дисертационният труд е написан на 178 стандарни машинописни страници и е онагледен с 42 таблици и 18 графики. Библиографската справка съдържа 250 литературни източника, от които 1 на кирилица, 249 на латиница, 3 от български автори.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедра по педиатрия, Медицински университет – София, проведен на 30.09.2021 година.

Публичната защита ще се състои на **13.01.2022** година от 14:00 часа в Аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД гр. София, бул. „Акад. И. Гешов“ 11, пред научно жури в състав:

**Председател:**

Доц. Д-р Полина Иванова Митева-Шумналиева, дм –  
*вътрешен член за МУ – София*

**Членове:**

Проф. Д-р Иван Олегович Литвиненко, дм –  
*вътрешен член за МУ – София*

Доц. Д-р Нарцис Нисим Калева-Ходжева, дм –  
*външен член за МУ – София*

Доц. Д-р Чайка Кирилова Петрова, дм –  
*външен член за МУ – София*

Проф. Д-р Тоньо Илиев Шмилев, дм –  
*външен член за МУ – София*

**Резервни членове:**

Доц. Д-р Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла, дм –  
*вътрешен член за МУ – София*

Доц. Д-р Йорданка Георгиева Узунова, дм –  
*външен член за МУ – София*

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицински факултет към Медицински университет – София, както и на интернет страницата на Медицински университет – София.

*Забележка: Номерата на таблиците и графиките в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.*

# СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	4
<b>I. Въведение.....</b>	<b>5</b>
<b>II. Цел и задачи.....</b>	<b>6</b>
1. Цел 6.....	
2. Задачи.....	6
<b>III. Материал и методи.....</b>	<b>8</b>
1. Материал.....	8
2. Методи.....	8
2.1. Анамнестични данни.....	8
2.2. Физикален преглед и антропометрични показатели.....	8
2.3. Лабораторни методи.....	9
2.4. Статистически методи.....	11
<b>IV. Резултати.....</b>	<b>13</b>
1. Задача 1.....	13
2. Задача 2.....	13
3. Задача 3.....	16
4. Задача 4.....	22
5. Задача 5.....	27
6. Задача 6.....	37
7. Задача 7.....	38
8. Задача 8.....	45
9. Задача 9.....	49
<b>V. Обсъждане.....</b>	<b>50</b>
<b>VI. Изводи.....</b>	<b>65</b>
<b>VII. Заключение.....</b>	<b>66</b>
<b>VIII. Приноси.....</b>	<b>67</b>
<b>IX. Публикации и участия в научни форуми.....</b>	<b>68</b>
<b>X. Думи на благодарност.....</b>	<b>69</b>

## СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

Г	гинекомастия
Л	лептин
Е	естрогени
Е2	Естрадиол
МС	метаболитен синдром
ПГ	пуберетна гинекомастия
Т	Тестостерон
BMI	Body Mass Index (индекс на телесната маса)
FAI	Индекс на свободен андроген (free androgen index)
FSH	Фоликулостимулиращ хормон (Follicle stimulating hormone)
LH	Лутеинизиращ хормон (Luteinizing hormone)
Prl	Пролактин (Prolactin)
SHBG	Секс хормон свързващ глобулин (Sex hormone binding globulin)

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Гинекомастията сама по себе си не е заболяване, а е по скоро състояние или симптом, който може да бъде сигнал за подлежащо нарушение на баланса на хормоналната физиология, при което се наблюдава повишение на действието на естрогените отнесено към активността на андрогените на ниво паренхим на гърдите. През индивидуалното развитие на момчетата, юношите и мъжете са налице периоди, през които явлението се счита за физиологично. Съществуват обаче и голям брой заболявания включително и злокачествени, при които гинекомастията може да бъде ранен, понякога единствен симптом.

Въпреки множеството изследвания и наблюдения на пациенти с гинекомастия, все още липсват точни данни или са налице много големи различия и противоречия за честотата на физиологичната пубертетна гинекомастия и патологичната гинекомастия в детската и юношеската възраст. Също така съществуват редица въпроси относно причините за развитието ѝ през пубертета само при някои юноши, защо остава като персистираща пубертетна и след завършването му само при някои възрастни мъже, а при други претърпява обратно развитие. Във връзка със значително увеличената честота на затлъстяването възниква въпроса и за неговото влияние върху развитието на ПГ и персистирането ѝ. Наличието на тези неизяснени въпроси налагат провеждане на проучвания с оглед по доброто разбиране на зависимостите и същността на проблема.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

### 1. Цел

Цел на настоящия дисертационен труд е да се уточни честотата и етиологията на Г сред хоспитализирани в клиника по ендокринология момчета и юноши и да се извършат наблюдение, хормонални изследвания и изследване на лептин при пациенти с пубертетна гинекомастия.

### 2. Задачи

1. Да се анализират хоспитализираните в Клиника по ендокринология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД момчета за 10-годишен период (2009–2018) и да се определи честота на гинекомастия сред тях и в какъв процент от случаите е асоциирана със затлъстяване.
2. Да се определи етиологията на Г при момчета и юноши в изследваната група.
3. Да се изследват и анализират момчета и юноши с гинекомастия (хоспитализирани в периода 2009–2018) година по следните параметри:
  - 3.1. едно-/двустранност на гърдите
  - 3.2. възраст на поява на Г
  - 3.3. давност на наличието ѝ и след каква продължителност на симптомите се търси лекарска помощ
  - 3.4. наличие на симптоматична Г – болка/дискомфорт, промяна в надлежаша кожа, наличие на секреция
  - 3.5. анамнеза за наследственост
  - 3.6. наличие на емоционален дискомфорт и довела ли е Г до промяна в навици на спорт и начин на обличане, и да се сравнят с известни литературни данни.

4. Да се изследват и анализират момчета и юноши с ПГ по следните клинични параметри:

4.1. антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI и да се сравнят с контролна група момчета и юноши без Г на същата възраст и степен на пубертетно развитие

4.2. степен на пубертетно развитие по Танер

4.3. степен на Г

5. Да се изследват и сравнят с контролна група хормонални нива при момчета с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие (хоспитализирани за периода 2014–2018 година):

5.1. Т, E2, отношението E2/T, нивото на SHBG, да се изчисли нивото на свободен Т, бионаличен Т (bioavailable Т), индекса на свободен андроген (Free Androgen Index, FAI) и отношението freeT/E2

5.2. гонадотропни хормони FSH и LH, и Prl

5.3. Да се оцени въглехидратна обмяна – нивото на кръвна глюкоза, базален и стимулиран при ОГТТ инсулин, индекса на инсулинова резистентност (Homeostasis model for assessment of Insulin resistance – HOMA-IR) и да се потърси значението им за развитие на ПГ

5.4. Да се изследва нивото на серумен лептин при пациенти с ПГ в различна степен на пубертетно развитие с нормална степен на охраненост и с наднормено тегло и затлъстяване, да се анализира и сравни с нивото му при контролна група.

6. Да се потърси наличието на корелация между:

6.1. Степента на охраненост при момчетата с ПГ и половите (Т, E2, отношението Т/E2, нивото на SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, отношението freeT/E2) и гонадотропните хормони (LH, FSH) през различните етапи на пубертетно развитие.

**6.2.** Нивото на лептин при момчетата с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие и половите хормони (Т, Е2, отношението Т/Е2, нивото на SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, отношението freeТ/Е2).

**7.** Да се проследи динамиката на промяна на серумното ниво на Т, Е2, Т/Е, SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI и freeТ/Е2 при момчетата с ПГ в различните стадии на пубертетно развитие, да се сравни с промените в контролните групи и да се потърси връзка с развитието и персистирането на ПГ.

**8.** Да се определят пациентите със скоро появила се ПГ (с давност до 6 месеца) и тези с персистираща ПГ (с давност повече от 12 месеца). Да се сравнят двете групи по следните показатели:

**8.1.** възраст, възраст на развитие на ПГ и давност

**8.2.** антропометрични показатели – ръст, тегло, BMI, SDS<sub>h</sub>, Т/Р, SDSBMI

**8.3.** хормонални показатели: Т, Е2, Т/Е2, SHBG, free Т, bioavailable Т, FAI, freeТ/Е2, LH, FSH, Prolactin, Leptin, Insulin на гладно и 120 минути след ОГТТ.

**9.** Да се потърсят рисковите фактори за развитие и за персистиране на ПГ.

### III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

#### 1. Материал

В настоящия дисертационен труд са обхванати преминалите през Клиника по ендокринология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ пациенти за десетгодишен период от 2009 до 2018 година включително. За този период са хоспитализирани общо 2326 момчета и юноши. При 180 случая хоспитализацията е по повод развитие на Г. Някои от пациентите са хоспитализирани двукратно, а в отделни случаи е **налицеи** трикратна хоспитализация. Ето защо реалният брой пациенти с гинекомастия е 157. Анализът по отношение на етиологията, възрастта на появата ѝ, давността на симптомите преди преглед и консултация, наличието на симптоми и влиянието ѝ по отношение на начин на обличане и спорт е направен върху 157 пациенти. В групата с физиологична пубертетна гинекомастия отделни момчета са хоспитализирани в различни стадии на пубертетно развитие, които се характеризират с различни хормонални нива, а при някои от пациентите е регистрирана и промяна в степента на охраненост. Тъй като част от задачите в този труд са посветени на влиянието на наднормено представената подкожна мастна тъкан и образуването в нея адипокин – лептин върху развитието на жлезиста пролиферация на гърдите, а други задачи са фокусирани върху промените, които настъпват в хормоналните нива през различни стадии на пубертета някои пациенти са разгледани като отделни случаи в различните си етапи от растеж и пубертетно развитие и при различни антропометрични показатели.

Групата с ПГ включва 110 момчета хоспитализирани в споменатия 10-годишен период. В този период в СБАЛДБ през 2014 година настъпи промяна в методът на анализ на серумните хормонални маркери от мето-

дът ELISA се премина на хемилуминисцентен метод Immulite 2000 Siemens Diagnostics. Ето защо анализът на хормоналните нива и търсените зависимости е направен на по-малка група от момчета с ПГ – 95 момчета, хоспитализирани в периода (м. юни 2014 година – м. декември 2018 година). При част от пациентите, тези от последните две години от периода (2017–2018 година) е проведено изследване и на нивото на серумен лептин – 50 момчета с ПГ. Антропометрични показатели, хормоналните нива, показателите на въглехидратната обмяна и серумното ниво на лептин са сравнени с контролна група от 64 момчета.

## **2. Методи**

### **2.1. Анамнестични данни**

Пациентите са анализирани по следните анамнестични данни– възраст на поява на Г, давност на наличието ѝ преди да се потърси консултация и преглед от лекар, наличие на фамилна обремененост, наличие на симптоми – болка, чувствителност или дискомфорт, промяна в надлежащата кожа или секречия и дали развитието на Г е довело да промяна в начина на обличане, отказ от спорт или емоционален дискомфорт изразен в чувство на срам и неудобство.

### **2.2. Физикален преглед и антропометрични показатели**

Анализ на пациентите и контролната група бе направен по антропометрични показатели – ръст, тегло, обиколка на талия (измерени с едни и същи калибрирани уреди – фиксиран на стената ръстометър, болнична везна и сантиметър) и изчислените индекси на стандартно отклонение за ръст (SDSh) тегло (SDSw), отношението талия/ръст (T/P), като маркер за абдоминално затлъстяване, индексът на телесна маса (Body mass index, BMI) по формула – тегло, кг/ръст, м<sup>2</sup> и индексът на стандартно отклонение за ин-

дексът на телесна маса (SDSBMI). За референтни стойности са използвани данните за българската популация: „Физическо и пубертетно развитие на български деца от 0 до 18-годишна възраст“, Надежда Станимирова, Лилия Пенева, Ценка Балтова, София 2007. Пациентите бяха оценени и по други показатели от физикалният преглед – едностранност или двустранност на развитието на Г, степен на Г от T1 до T4, според критериите на Cordova и Moschella, степен на пубертетно развитие по Танер. Тестикуларният обем бе измерен с орхидометър на Прадер. Определено е наличието на Г, чрез метода на палпация. Пациента е легнал по гръб с ръце над главата или зад тила. Изследващият поставя пръстите си –палец и показалец от двете страни на гърдата, така че мамилата да бъде точно по средата под тях и бавно започва да ги приближава един към друг. При истинската Г се усеща ивица от плътна и плъто-еластична жлезиста тъкан, която е симетрична на зърното и ареолата. При псевдогинекомастията пръстите се срещат при зърното. При няколко момчета, поради наличие на съмнение относно наличие на жлезист паренхим е използван и ехографски метод за потвърждение или отхвърляне на наличието на Г. За наличие на Г бе възприето размер над 2 см в диаметър.

Степента на развитие на Г бе определена спрямо критериите на Cordova:

**1-ва степен** – Увеличен диаметър и протрузия ограничена до ареоларния диаметър

**2-ра степен** – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е над инфрамамарната гънка

**3-та степен** – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е на същата височина или на не повече от 1 см под инфрамамарната гънка; Може да се вкл. Г с туберозна форма

**4-та степен** – Хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата. Комплексът мамила-ареола е повече от 1 см под инфрамамарната гънка

С оглед определяне на охранеността на момчетата и разпределянето им в групи с нормална степен на охраненост, наднормено тегло и затлъстяване бе използван показателят обиколка на талията. Като критерий за затлъстяване бяха взети обиколка на талията над 90-ти перцентил или повече от 94 см (критерият за възрастни според IDF). При липса на този показател сред данните като критерий бе взет  $SDSBMI >2$  (или повече от 95 перцентил) или повече от  $30 \text{ kg/m}^2$ .

### **2.3. Лабораторни методи**

С оглед целта и задачите на дисертационния труд са изследвани следните серумни хормонални нива: Testosterone (T), Estradiol (E2), Sex hormone binding globulin(SHBG), Lutheïnising hormone (LH), Folicule strimulating hormone (FSH), Prolactin(Prl). Изследванията са извършени в Клинична лаборатория на СБАЛДБ “Проф. Иван Митев“ ЕАД посредством апарат Simens Immulite 2000. Използван е хемилуминисцентен метод за детекция. Апаратът използва специфично за всяко изследване антитяло или покрити с антиген полистиренови зърна като твърда фаза. Тези зърна се разпределят в специално проектирана епруветка за протичане на реакция, която служи като съд за процесите на развитие на инкубацията, измиването и процеса на развитие на сигнала. След като пробата се инкубира с белязан с алкална фосфатаза реагент, реакционната смес се отделя от зърното чрез завъртане на реакционната епруветка с висока скорост по вертикалната ѝ ос. Течността се прехвърля в коаксиална камера за изсмукване, която е неразделна част от станцията за измиване състояща се от зърна и тръби. Посредство четири дискретни измивания в рамките на секунди се постига последователно обработването на реакционните тръби с фиксирана продължител-

ност. Мънистата остават в епруветката за реакция без остатъчен несвързан субстрат на изследване. Следващ етап е количественото определяне на свързания субстрат с помощта на диоксетанов субстрат за производство на светлина. Тази светлина се излъчва, когато хемилуминесцентният субстрат реагира с алкалната фосфатаза, свързана със зърната. Количеството излъчвана светлина е пропорционално на количеството анализиран субстрат, който първоначално присъства в пробата. Тази светлинна емисия се регистрира от тръбата на фотоумножителя и резултатите се изчисляват за всяка проба.

Въз основа на получените стойности на Т и SHBG бе изчислен посредством формула свободния андрогенен индекс (Free Androgen Index, FAI). При индивидите от мъжки и женски пол повече от 50% от общият циркулиращ Т е свързана със SHBG, а по-голяма част от останалия е свързана с молекулата на албумина.

Свързаният със SHBG тестостерон не е наличен за непосредствено взаимодействие с интрацелуларно разположените рецептори за стероидни хормони и образуване на комплекси поради изключително високия афинитет на SHBG за свързване с Т. По този начин SHBG свързания Т реално се приема за биологично неактивна фракция. Албуминът има много по-малък афинитет за свързване с молекулата на Т, но поради високата си плазмена концентрация на практика свързва много голяма част от останалия Т. Бързата дисоциация на слабо свързания Т от молекулата на албумина, в комбинация с релативно дългото транзитно време на преминаващият през капилярната мрежа на таргетните тъкани албумин води до наличност на практика на всичкият албумин свързан Т за взаимодействие със стероидните рецептори. Сумарното количество на свободния и свързания с албумин Т се обозначава като бионаличен Т.

Концентрацията на Т в различните му свободни и свързани форми в основата си е функция от концентрацията на общия Т и от релативните концентрации на SHBG и албумина. Съответно на това може да бъде предвидено, че релативно покачване на нивото на SHBG ще доведе до намаление както на свободния така и на бионаличния Т за дадена концентрация на общия Т. Свободният андрогенен индекс може да бъде използван за преценка на количеството физиологичен биоактивен Т. Този индекс се изчислява като отношение на общия Т разделен на SHBG (и двата показателя са представени в едни и същи единици) и умножен по 100, за да даде цифрен израз сравним в нивото на серумната концентрация на свободен Т.

При част от пациентите (50 момчета с пубертетно развитие) и при контролната група бе изследвано и серумното ниво на лептин. На всички пациенти бе взета 2 ml проба от венозна кръв сутринта в часови интервал от 7.30 до 08.30 ч. и бе отделен серум. Серумите бяха замразени веднага след отделянето им на (-20°C) до анализа на нивото на лептин. Серумното ниво на лептин бе изследвано съгласно спецификациите на производителя на ELISA Human Leptin Serum, DiaSour, Белгия. Взетия биологичен материал (кръв) от пациенти и контролна група се изследва по метод ELISA. ELISA предствлява имунохимично определяне на сандвичев принцип – с двойка поликлонални антители срещу човешки лептин – едното антитяло е свързано към солидната фаза, а другото е натоварено с ензим-пероксидаза. Използваният субстрат е тетраметил бензидин (ТМВ) и водороден прекис. Тетраметилбензидина играе роля на донатор на водородни йони – под действието на пероксидазата водородният прекис с отдадените водородни йони се трансформира във вода като тетраметилбензидина преминава от редуцирана в окислена форма, която е цветно сединение – получава се продукт с интензивно жълта оцветка, правопрпорционална на количеството

лептин в пробата. Отчитането на абсорбцията е бихроматично – на 450 и 630 нм. Определянето на концентрацията на лептин се извършва с помощта на построена с 6 стандарта калибрационна крива, която е проверена с контролни материали в две нива. Възможната за детекция най-малка концентрация на серумен лептин е 0,04 ng/ml. Интра- и интертестовият коефициент на вариабилност е съответно 3,5% и 10,2%. Всички проби бяха тествани двукратно.

Изследването на серумното ниво на лептин при пациентите и контролната група е финансирано по проект с входящ № 8426/08.12.2016 г. от конкурса „ГРАНТ – 2017“.

При пациентите и контролите с наднормено представена подкожна мастна тъкан и затлъстяване и при някои от пациентите и контролите с нормална степен на охраненоост е изследвана кръвна глюкоза и инсулин (от венозна кръв) на гладно и на 120 мин от стандартизиран орален глюкозо-толерантен тест проведен със 1,75 г глюкозен монохидрат/кг т.м. (до максимално количество 75 г) разтворен в 200 мл вода. Серумното ниво на кръвна глюкоза и инсулин е определено в Клинична лаборатория на СБАЛДБ „Проф. И. Митев“ ЕАД посредством биохимичен анализатор и хемилуминисцентен метод на апарат Simens Immulite.

При 5-ма пациенти бе проведено и цитогенетично изследване за определяне на кариотип с оглед уточняване на Диагноза Синдром на Klinefelter (46, XXУ) в Лаборатория по цитогенетика към СБАЛДБ „Проф. И. Митев“.

#### **2.4. Статистически методи**

За обработка на данните от дисертационния труд е използван специализиран статистически пакет SPSS (Statiscal Package for Social Sciences) версия 13.0. Използваното критично ниво на значимост на резултатите е  $\alpha=0.05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато емпиричната

стойност на нивото на значимост ( $p$ ) е по-малка от  $\alpha$ . Използваните статистически методи и анализи включват:

- **Дескриптивна статистика**
  - средна аритметична, медиана (Mean, Median) – мерки за оценка на централната тенденция;
  - стандартно отклонение (SD) – мярка за оценка на разсейването;
  - честотни таблици – абсолютни честоти ( $n$ ) – броят на единиците в отделно взета група; относителни честоти (%) – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността.
- **Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test)** – използва се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.
- **T-тест при една извадка (One-Sample t-test)** – при сравняване на средната на една извадка с константа (очаквана популационна средна), когато сравняваната променлива е с нормално разпределение.
- **T-тест при две независими групи (Independent-Samples t-test)** – при сравняване на две независими групи, когато сравняваната променлива е с нормално разпределение.
- **Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test)** при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
- **Корелационен анализ** – за оценка на връзката между две количествени променливи. Непараметричен корелационен коефициент на Спирмън (Spearman Correlation)

- Бинарна логистична регресия

Статистическият анализ е изготвен с помощта на доц. Тодор Кундуржиев, д.м. – преподавател в катедра „Трудова медицина“ на Факултет по общественото здраве при Медицински университет – София

## IV. РЕЗУЛТАТИ

### Задача 1

В настоящия дисертационен труд е обхванат период от 10 години (от 2009 до 2018 година включително) и преминалите през Клиника по ендокринология хоспитализирани пациенти. За този период в клиниката са извършени хоспитализации на 2326 момчета, от тях – 180 хоспитализации на момчета с Г (7,7%) и 801 (34,45%) по повод на затлъстяване. Трябва да се отбележи, че както в общата група така и в групата с Г има повторни хоспитализации. От момчетата с Г – 138 (76,67%) са диагностицирани и със затлъстяване и 6 (3,33%) момчета са били с наднормено тегло, т.е. 4/5 от момчетата с гинекомастия са били с наднормено тегло или затлъстяване и едва 36 момчета с Г са били с талия под 90 р (респективно <94 см) или SDSBMI<2(<95 р), което е 20%.

### Задача 2.

За споменатият 10-годишен период преминалите болни с Г са 180, но някои от пациентите са хоспитализирани повторно, поради което реално преминалите момчета и юноши са по-малко (157 пациента). Анализът на данните по отношение на етиологията на Г е направен върху реален брой пациенти. От изследваните и наблюдавани в клиниката момчета с Г при 12 (7,64%) момчета гинекомастията се бе развила преди 9-годишна възраст без други белези на пубертетно развитие. Средна възраст на появата на гърди е 7,53 години (от 0,67 до 9 г.в.). В тази група при 10 от момчетата бе установено затлъстяване, а 2 са били с нормално тегло. При 9 момчета гинекомастията бе двустранна, а при 3 едностранна. От направените изследвания като най-честа причина бе установен повишеният E2 (при 6-ма пациенти, 50.0%), като 5 от тях са били и със затлъстяване. От групата с повишен E2

има едно момче и с повишен пролактин, при прием на Рисперидон и Натриев валпроат и при един от пациентите се регистрира и изпреварващо костно съзряване (с 2,5 г.). При още 3 момчета, с Г и затлъстяване, но без да е измерен повишен E2 бе регистрирана изпреварваща костна възраст, съответно с 2–2,5 г., 2,5–3 г., и 2,5 г. и следователно костно съзряване съответно на нормално начало на пубертета при момчета (12–13 години) и възрастта, в която честотата на Г е най-голяма по литературни данни. При едно момче с нормално тегло и висок E2 се подозира повишена ароматазна активност при нормално количество на ензима, но не сме имали възможност да я докажем до момента. При 2 момчета въпреки проведените изследвания не бе установена причина за развитието на Г.

При останалите 145 момчета Г се е развила след 9-годишна възраст тоест възрастта, в която обичайно се наблюдава развитие на пубертетни белези и при наличие на някой/някои белези на пубертетно развитие. При 8 от момчетата от направените изследвания е регистрирана първична или вторична тестикуларна увреда и съответно развитие на хипергонадотропен хипогонадизъм (5,09%). Тази група включва 4 момчета със Синдром на Klinefelter (с класически кариотип 46, XXУ). При един пациент бе установено нарушение в половата диференциация с едностранен крипторхизъм, хиполастичен скротум и хипоспадия и с кариотип с две линии 46, XX(25)/47, XXУ(5), при което от образна диагностика са регистрирани гонади с характеристика на тестикуларна тъкан, а от стимуляционен тест с  $\beta$ -HCG е отчетено повишение на серумното ниво на Т и въпреки наличието на повишен E2 липса на покачване след стимулация. Едно момче от групата е с вроден двустранен крипторхизъм, при нормално оформени мъжки гениталии и липса на тестикуларна тъкан от образни изследвания, както и липсващ отговор от стимулация с  $\beta$ -HCG и преценен като Vanishing

testis syndrome (Синдром на изчезващия тестис) или Testicular regression syndrome, едно момче е с придобита увреда на тестисите в следствие ALL-B cell, с тестикуларен рецидив и проведено лъчелечение на тестиси и един пациент е с вроден едностранен крипторхизъм и оперативно отстранен на 4-годишна възраст единствен тестис в следствие торзио и некроза.

Трета група пациенти са тези с Хипогонадотропен хипогонадизъм – общо 9 момчета (5,73%). В тази група пациенти при двама (1,27%) се установи и хипоосмия от централен тип, тоест се уточни Синдром на Калман, а едно момче е с хипогонадотропен хипогонадизъм и нормално обоняние. При този пациент и при едно от момчетата с Kallman syndrome, освен това е налице и 3 с повишено ниво на E<sub>2</sub>, което в съчетание с ниското предпубертетно ниво на T е довело до развитие на Г. Още 5 момчета (3,18%) са диагностицирани с конституционално изоставане в растежа и пубертетното развитие (КИРПР), изоставащо костно съзряване и съответно ниско за календарната възраст ниво на T, но добър отговор от стимулация с β-НСГ, като при 4 от тях е регистрирано и 3 и повишено ниво на E<sub>2</sub>. При едно момче бе регистрирано изоставане в растежа, костното съзряване и пубертетното развитие, както и хипофизна жлеза с намалени размери от образна диагностика и уточнена диагноза Хипопитуитаризъм.

Повишената секреция на Prl участва в патогенезата на развитието на Г по два механизма. Високите нива на Prl подтискат секрецията на гонадотропни хормони и водят до хипогонадизъм, а същевременно коекспресираните рецептори за Prl заедно с PR в жлезният паренхим, намаляват броя на T рецептори на ниво паренхим на гърдите и потенцират пролиферацията му, особено ако е налице и повишено ниво на E<sub>2</sub>. Ето защо бе изследвано нивото на пролактин при момчетата и юношите с Г. Повишено ниво на пролактин бе намерено при 19 момчета (1 момче от групата с пред-

пубертетна Г), а останалите с различна степен на пубертетно развитие. Г при момчето в предпубертетна възраст вероятно е резултат от действието на няколко фактора и той е описан в предходната група – предпубертетно развитие, (съответно на това ниско Т ниво, затлъстяване, повишен Е2 и употреба на медикаменти, които повишават секрецията на Prl). От тази група при още две момчета (1,27%) има анамнестични данни за употреба на медикаменти, които могат да доведат до развитие на хиперпролактинемия (Конвулекс, Рисперидон, Палиперидон, Кветиапин и Халоперидол). При едно от тях са налице данни от образна диагностика за микроаденом на хипофизната жлеза. При едно момче повишеното ниво на пролактин бе установено заедно с повишен TSH в следствие на недиагностициран АТ на Хашимото. При 3 момчета (1,91%) хиперпролактинемията бе значителна и бе довела до понижени нива на гонадотропните хормони. При 2 от тях повишеният Prl бе довел и до закъснение в пубертетното развитие. При едно от тези момчета бе доказана чрез МРТ хиперплазия на аденохипофизата. При останалите 13 момчета, бе установен повишен в различна степен Prl. При 6 от тях хиперпролактинемията бе в съчетание с повишен Е2, но без отклонения в гонадотропните хормони. При нито едно от тези 13 момчета не бе установена хиперплазия на аденохипофизата.

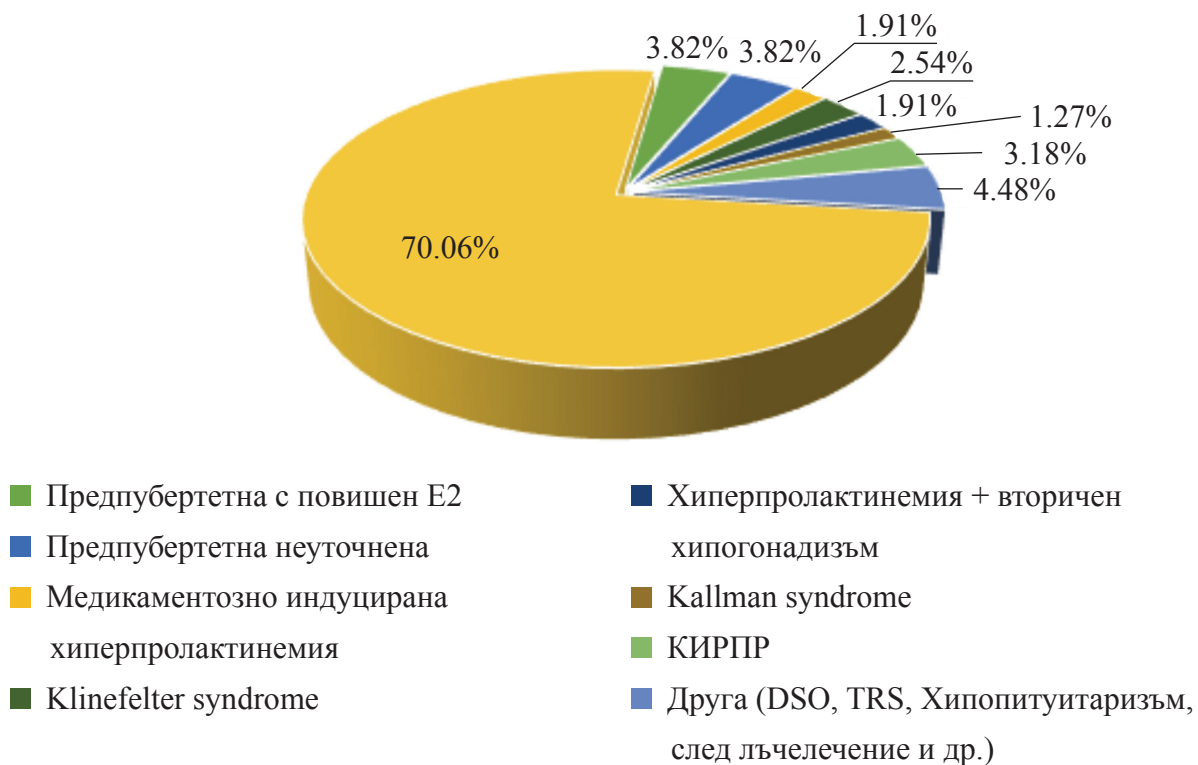
При 110 момчета (70,06%), не бе установена друга причина за развитието на Г, поради което тя бе приета за физиологична пубертетна.

Уместно е да се отбележи, че от всички 145 момчета с развитие на гинекомастия в пубертетна възраст при 24,13% (n=35) е диагностицирана причина различна от пубертета за развитието на Г.

Не бяха установени момчета с гинекомастия в следствие тумори, хипертиреоидизъм, хронична чернодробна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване.



*Графика 1* Разпределение по групи причини за развитие на гинекомастия



*Графика 2* Детайлно разпределение по причини за развитие на Г

### Задача 3

При повечето момчетата нарастването на жлезист паренхим на гърдите е двустранен процес, но при около 1/5 до 1/4 от случаите според литературните данни се развива едностранно, без да има обяснение за това

явление. Изследваната група момчета и юноши бе анализирана по този показател. От цялата група 143 момчета (91,08%) бяха с двустранност на процеса, при 12 (7,64%) Г бе едностранна и при две момчета не бе описано. Разпределена по групи спрямо етиологията: при предпубертетните момчета при 9 Г бе двустранна, а при 3 едностранна, при всички 8 юноши с хипергонадотропен хипогонадизъм и 9-мата с хипогонадотропен хипогонадизъм се намери двустранна Г. От 19-те момчета с повишен пролактин едно е включено в предходна групи, тъй като са налице 2 фактора за развитието на Г, при останалите 18 само едно е с едностранна, а при 17 е описано двустранно развитие на паренхим на гърдите. Разпределението при момчетата с ПГ е следното – 8 (5,1%) са с едностранна Г и останалите 102 (94,9%) процесът е двустранен.



**Графика 3** Разпределение по едно- или двустранност на гинекомастията

В изследваната група момчета и юноши с Г при 7,64% (n=12) тя бе настъпила на възраст преди 9 години тоест е предпубертетна със средна възраст 7,53 години (0,67–9 години), при останалите 92,36% (n=145) момчета развитието на гърди е във възраст характерна за пубертетно развитие. Средната възраст на поява на Г по време на пубертета е 12,04 години (от 9,33 до 16,92 години). Разпределена по групи спрямо етиологията на пролиферацията на паренхима на гърдите е както следва: при момчетата с хипергонадотропен хипогонадизъм – средно 13,57 години (10–16,25), с хи-

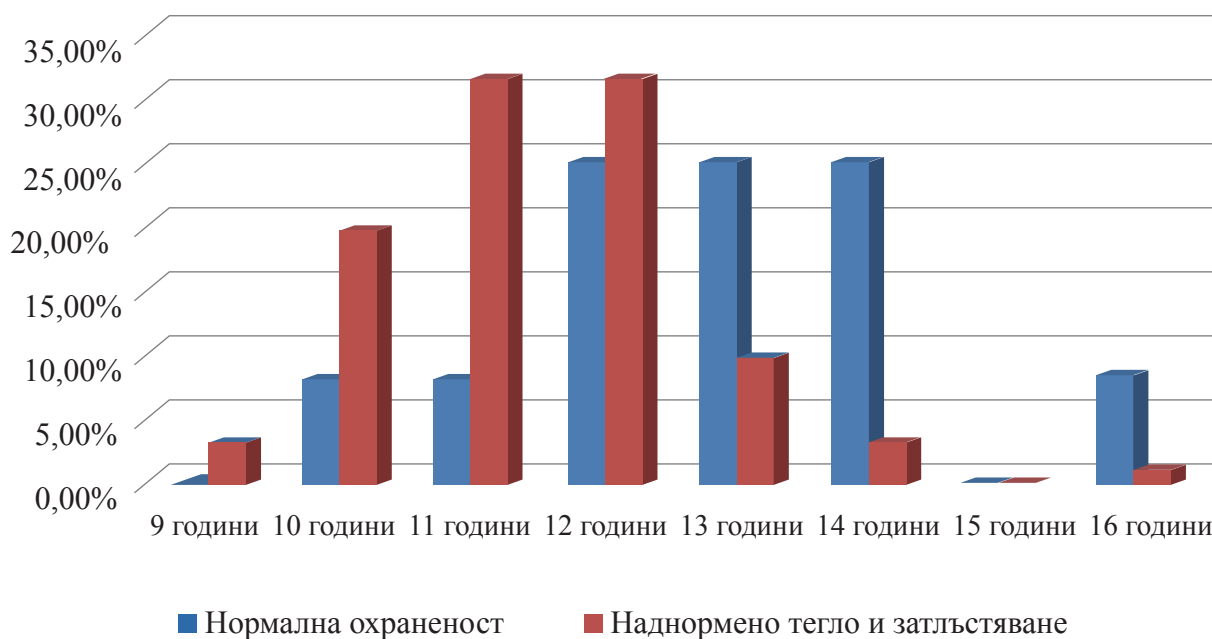
погонадотропен хипогонадизъм 12,77 години (10,5–14 години), при момчетата с хиперпролактинемия – 12,06 години (9,33–15,25) и при момчетата с ПГ – 11,85 години (9,33–16,92 г).

*Табл. 1 Възраст на възникване на Г при момчета в пубертетна възраст*

Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Възраст на възникване на ПГ	104	11,85	11,94	1,30	9,33	16,92
Възникване ХиперГ ХипоГ	8	13,57	13,29	1,97	10,00	16,25
Възникване ХипоГ ХипоГ	10	12,77	13,25	1,23	10,50	14,00
Хиперпролактинемия	18	12,06	12,00	1,65	9,33	15,25
Общо	140	12,04	12,00	1,44	9,33	16,92

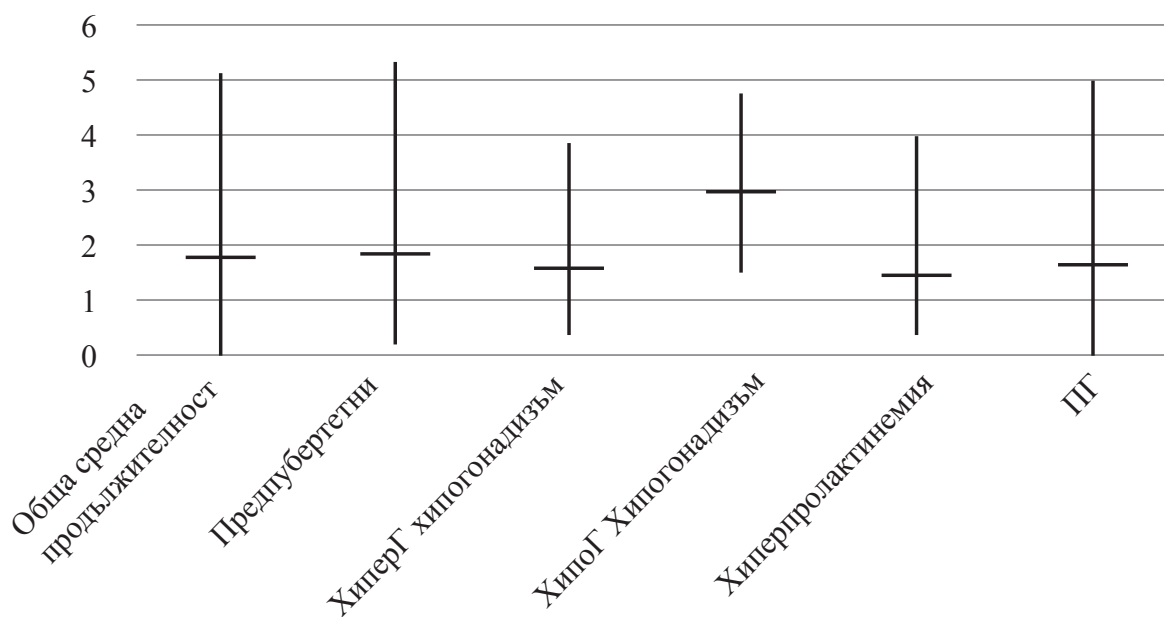
С оглед на факта, че Г с различна етиология от физиологичната пубертетна също възниква в пубертетна възраст бе потърсено наличие на статистически значима разлика между средната възраст за ПГ и всяка една от групите по отделно. Сигнификантна разлика във възрастта на поява на Г бе намерена между ПГ и ХиперГ Хипогонадизъм ( $p=0,006$ ) и ПГ и ХипоГ Хипогонадизъм ( $p=0,028$ ), както и между ХиперГ хипогонадизъм и групата с Хиперпролактинемия ( $p=0,034$ ).

Отделен анализ бе извършен по отношение на групата с ПГ. С оглед влиянието на наднормено представената мастна тъкан върху костното съзряване и началото на пубертета групата с ПГ бе разделена на две – момчета с нормална степен на охраненост ( $n=12$ ) и такива с наднормено тегло и затлъстяване ( $n=93$ ). Началото на ПГ при момчетата с нормалната степен на охраненост е 13,13 г., а при момчетата **снаднормено** тегло и затлъстяване е 11,69 години. ( $p<0,001$ ). Двете групи момчета с ПГ бяха анализирани и по възрастово разпределение.



**Графика 4** Разпределени по възраст на развитие на групата с пубертетна гинекомастия

Развитието на гърди преди появата на други пубертетни белези винаги е патологична проява. Както бе описано по-горе понякога Г, която възниква в пубертетна възраст е физиологично явление, но в други случаи е симптом на подлежащо заболяване. Ето защо е важно, когато възникне такова състояние момчето или юношата да бъде прегледан и консултиран със специалист възможно най-скоро. С оглед на това потърсихме информация относно продължителността на Г преди да се потърси лекарска помощ. Общо за всички момчета и юноши с Г средна продължителност на симптомите преди да се потърси лекарска помощ по този повод е 1,74 години. Разпределена по групи – момчетата с Хипергонадотропен хипогонадизъм са потърсили консултация по този повод след 1,65 г. (0,25–3,83), значително по-късно след 2,94 години тези с хипогонадотропен хипогонадизъм (1,42–4,83 г.), с по-кратка давност са били симптомите при групата с хиперпролактинемия – 1,46 (0,25–3,92 г.), а средно за истинската ПГ е 1,66 години (0,04–5 г.)



*Графика 5 Средна давност на Г преди лекарска консултация*

Потърсено бе наличие на статистически значима разлика между давността на симптомите между отделните групи, както и на всяка една от групите спрямо средната обща продължителност на симптомите. Статистически значима разлика бе намерена между групата с Хипогонадотропен хипогонадизъм (2,94 г.) и групата с Хиперпролактинемия (1,46 г.) ( $p=0,005$ ) и между групите с Хипогонадотропен хипогонадизъм и с ПГ ( $p=0,004$ ) и не бе открита значима разлика между средната за цялата група давност на симптомите (1,74 г.) и всички останали подгрупите, с изключение на групата с Хипогонадотропен хипогонадизъм ( $p=0,006$ ), при която средната продължителност е значимо по-голяма.

Анализ бе направен и спрямо фазата на развитие на жлезният паренхим на гърдите – ранна пролиферативна (до 6-тия месец), преходна (6–12 месец) и фиброзна (след 12-ти месец) с оглед възможността да се анализира причината довела до консултация със специалист, както и наличието на възможност за терапевтично повлияване. Момчетата и юношите бяха разделени по групи спрямо причината за развитие на гърди и давността (табл. 2).

*Табл. 2* Разпределение спрямо фазата на развитие на гинекомастия по групи в зависимост от етиологията

Група/Давност на Г	<6 месеца	6–12 месеца	>12 месеца
Предпубертетни	3 (25%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)
ХиперГ Хипогонадизъм	3 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (50%)
ХипоГ Хипогонадизъм	-	-	10 (100%)
Хиперпролактинемия	5 (29,4%)	3 (17,6%)	9 (52,9%)
Пубертетна Г	25 (24%)	25 (24%)	54 (52%)
<b>Общо</b>	<b>36 (23,89%)</b>	<b>31 (20,51%)</b>	<b>84 (55,6%)</b>

Известно е, че ПГ претърпява обратно развитие в рамките на период от 12 до 36 месеца след появата ѝ и, че вероятността за обратно развитие след 3-та година е минимална и е толкова по-малка, колкото по-високостепенна е ПГ (250). Ето защо от групата с ПГ с давност над 12 месеца (54 момчета), бе намерен броят на тези с давност на симптомите над 3 години – 26-ма пациенти тоест около 25% от всички момчета с ПГ има голяма вероятност да останат с персистираща пубертетна гинекомастия. От тях след 36 или повече месеци 1-ва степен имат 2 момчета (7,69%), 2-ра степен – 4-ма (15,38%), 3-та степен – 5-ма (19,23%) и при 14 момчета (53,85%) Г е високостепенна отговаряща на 4-та степен. При едно момче не е била определена степента на развитие на гърдите. Едно от момчетата с 1-ва степен е претърпяло обратно развитие от 3-та и едно е с регрес от 4-та до 2-ра степен.

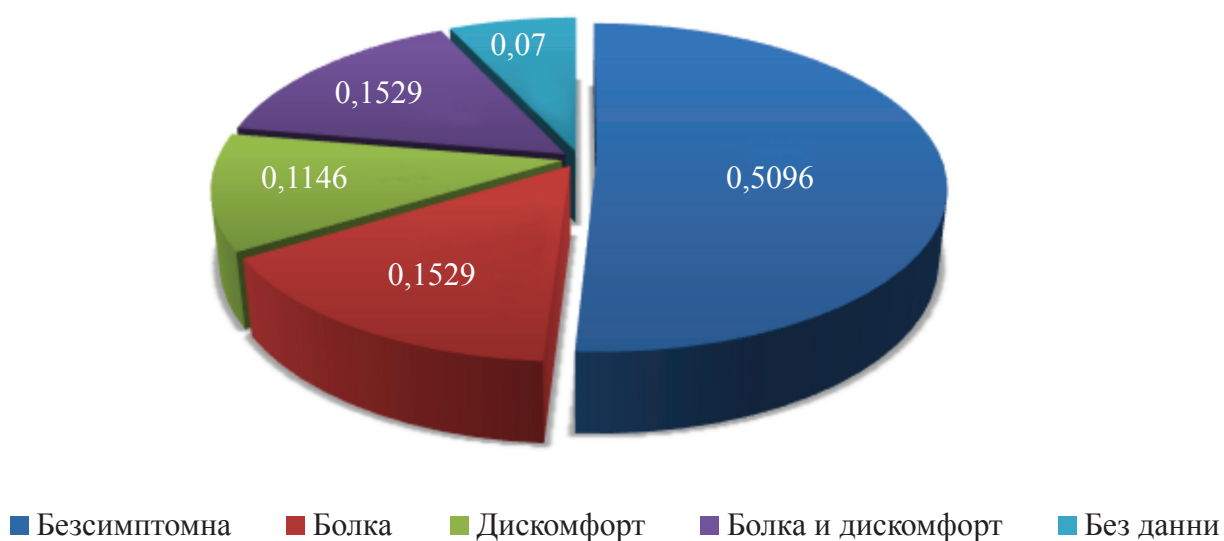
Изследваните момчета и юноши бяха разпитани за наличие на симптоми към момента на хоспитализация или в предходен период.

При нито един пациент не бе установена промяна в надлежщата кожа и само при едно момче имаше анамнестични, но не и клинични данни към момента на преглед за изтичане на секрет при натиск върху мамилата. От проведените изследвания не бе доказана хиперпролактинемия и наличие

на аденом на хипофизната жлеза. От друга страна нито едно от момчетата с повишен Prl не е имало данни за наличие на секрет от мамилата.

По отношение на данните за болка и дискомфорт 80 (50,96%) от момчетата не съобщаваха за наличие на такива симптоми, 24 (15,29%) по скоро определяха усещане за болка, 18 (11,46%) момчета определяха усещането като дискомфорт и 24 (15,29%) като смесено усещане за на дискомфорт и определни моменти болка. При 11 (7,0%) момчета липсват анамнестични данни за тези симптоми.

Симптомите като болка и дискомфорт не зависят от етиологията на Г и са типични за ранната пролиферативна фаза. Очаква се да преминат през късната фиброзна фаза. Затова бе потърсена връзка между наличието на симптоматична Г и давността на развитието ѝ. При 66 от 157 пациенти бе съобщена болка, дискомфорт или и двете. Средната продължителност на наличието на Г при тези пациенти преди консултация е 0,88 г (~10,5 месеца). При групата без симптоми средната продължителност на наличието на Г е 2,38 години, тоест както се очаква значително по-дълго, като при сравнение между двете групи е налице статистическа значимост ( $p < 0,001$ ).



*Графика 6* Наличие на симптоми и разпределение

Семействата на пациентите бяха разпитани за наличие на гинекомастия при родственици от мъжки пол- баща, дядо, чичо, брат, братовчед. При 40 от пациентите такава информация липсва. При 27 от момчетата е наличие анамнеза за поне един родственик с Г, а при останалите 88 пациента родителите са отrekli наличие на наследственост. Разпределен по групи показателят наследственост има следната характеристика:

*Табл. 3 Разпределение по данни за наследственост*

	Пред-пубертетна Г	ХиперГ Хипог	ХипоГ Хипог	Хипер-пролактинемия	ПГ	Общо
Не	7 (77,78%)	8 (100%)	9 (100%)	11 (84,62%)	54 (70,13%)	89 (76,72%)
Да	2 (22,22%)	-	-	2 (15,38%)	23 (29,87%)	27 (23,28%)

Гинекомастията се изразява в поява на полов белег типичен за противоположния пол и най-често възниква във възраст, която е свързана с развитието на идентичност и себеутвърждаване. Появата на такъв белег би могла да разтревожи момчетата и юношите по няколко причини и да доведе до притеснение и страх свързани с развитието на гърдите в следствие на потенциално сериозните заболявания или да създадат емоционален дискомфорт и чувство на различност от връстниците, както и до ограничаване на социалните контакти и участието в спортни занимания, особено групови спортове. Ето защо на пациентите или техните родители бяха зададени въпроси относно наличието на емоционален дискомфорт и дали нарастването на гърдите е довело до промяна в навици на спорт и начин на обличане. Имайки предвид, че голяма част от момчетата с ПГ страдат и от затлъстяване, в случаите, в които Г е довела до отказ от спортуване, това има негативен ефект върху редуцията на тегло и подобрене на метаболитните нарушения. При някои от момчетата и юношите развитието на гърди е довело до комплексни промени и са давали повече от един отговор,

ето защо сумарно отговорите са повече от броя момчета. Разделихме пациентите на две основни групи – спрямо степента на охраненост: със затлъстяване или наднормено тегло (132-ма пациенти) и слаби (25-ма). Въпроси бяха зададени относно: **1.** чувство на срам, смущение от външния вид и намалено самочувствие, притеснение или тревожност; **2.** дали развитието на Г е повод за преглед и постъпване в клиниката за изследвания; **3.** дали е станала причина да спре да спортува; **4.** причина ли Г да промени дрехите, които носи; съответно има момчета и юноши, които са дали негативен отговор на тези въпроси, както и малка група, които са отказали да отговарят на въпроси относно емоционалното състояние и навиците си.

*Табл. 4 Разпределение според наличие на ефект на Г върху емоционалното състояние и навиците*

	Надномено тегло/ затлъстяване (n=132)	Нормално тегло (n=25)
<b>1. срам, смущение/намалено самочувствие, притеснение/тревожност</b>	67	17
<b>2. повод за преглед и изследвания</b>	14	5
<b>3. спрял е да спортува</b>	12	1
<b>4. променил е дрехите</b>	4	0
<b>5. не отдават значение</b>	52	7
<b>6. без отговор</b>	8	1

Общо са получени 84 отговора (53,5%), с потвърждение на чувството на неудобство, чувство на срам, намалено самочувствие и тревожност относно развитие на гърди, 12,1% от отговорите потвърждават, че това е причината за търсене на консултация и преглед от специалист, 8,2% са спрели да спортуват заради Г, 2,5% са променили начина си на обличане, а 37,56% не отдават особено значение на развитието на Г. От момчетата и юношите с Г 5,7% не се пожелали да отговорят на въпросите.

## Задача 4

С оглед на факта, че физиологичната Г е пубертетно явление, а пубертета е процес, характеризиращ се с появата и развитието на половите белези и тези последователни промени са следствие на промени, които настъпват в хормоналните нива, изследваната група юноши с ПГ бе разделени на групи по степен на пубертетно развитие:

**група 1** – с пубертетно развитие 2-ра степен по Танер

**група 2** – с пубертетно развитие -3-4 степен по Танер и

**група 3** – със завършено пубертетно развитие (5-та степен по Танер).

На същите три подгрупи бе разделена и контролната група от юноши без Г.

Известно е, че степента на охраненост, чрез подкожната мастна тъкан оказва влияние върху нивото на половите хормони и особено на нивото на лептин, поради което така разпределените по степен на пубертетно развитие групи с и без ПГ бяха анализирани по антропометрични показатели (ръст, тегло, талия, талия/ръст, индекс на телесна маса) техните стандартни отклонения (SDSh, SDSw, SDS BMI) и тези показатели бяха сравнени с показателите на момчетата от контролната група.

*Табл. 5 Сравнение на антропометрични показатели група 1 – Момчета с ПГ и контроли – 2-ра степен на пубертетно развитие*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Ръст, см	ПГ	31	156,52	157,00	6,27	143,50	168,00	1,91	50	0,062
	К	21	152,78	153,80	7,80	132,60	166,90			
SDSh	ПГ	31	1,05	1,14	0,98	-0,94	3,24	1,11	50	0,273
	К	21	0,68	0,70	1,44	-2,33	4,33			
Т, kg	ПГ	31	72,00	72,80	10,12	54,50	101,00	1,78	50	0,081
	К	21	65,20	67,60	17,39	33,00	100,20			
SDSw	ПГ	31	3,55	3,18	1,40	0,90	6,40	1,86	50	0,069
	К	21	2,66	2,45	2,06	-1,10	6,27			

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
<b>T, cm</b>	ПГ	30	95,90	94,50	9,67	75,00	117,00	1,94	50	0,061
	К	21	88,86	92,00	14,52	60,00	122,00			
<b>T/P</b>	ПГ	30	0,61	0,60	0,06	0,50	0,79	1,43	49	0,158
	К	21	0,58	0,60	0,08	0,42	0,78			
<b>BMI</b>	ПГ	31	29,27	28,90	3,79	22,70	39,95	1,19	50	0,242
	К	21	27,72	28,10	5,68	18,76	40,90			
<b>SDS BMI</b>	ПГ	31	3,78	3,38	1,47	1,76	7,35	1,48	50	0,145
	К	21	3,08	3,47	1,94	-0,21	7,00			

*Табл. 6 Сравнение на антропометрични показатели – група 2 – момчета с ПГ и контроли – 3–4 степен на пубертетно развитие*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
<b>Ръст, cm</b>	ПГ	43	171,37	171,00	7,00	157,7	189,0	1,220	62	0,227
	К	21	168,65	172,00	10,66	144,0	185,9			
<b>SDSh</b>	ПГ	43	1,25	1,34	1,11	-1,27	3,92	1,645	62	0,105
	К	21	0,74	0,83	1,24	-1,86	3,32			
<b>T, kg</b>	ПГ	43	92,98	88,50	22,18	46,50	139,00	1,357	62	0,180
	К	21	84,59	92,00	25,30	32,00	125,80			
<b>SDSw</b>	ПГ	43	4,07	3,90	2,37	-1,34	8,68	1,527	62	0,132
	К	21	3,09	3,52	2,46	-2,08	6,86			
<b>T</b>	ПГ	43	103,88	103,00	14,82	67,00	136,00	1,885	62	0,064
	К	21	95,90	103,00	17,96	60,00	124,00			
<b>T/P</b>	ПГ	43	0,60	0,61	0,08	0,40	0,82	1,661	62	0,102
	К	21	0,57	0,60	0,10	0,41	0,81			
<b>BMI</b>	ПГ	43	31,45	31,16	6,58	17,28	48,55	1,165	62	0,249
	К	21	29,33	30,62	7,36	15,43	41,26			
<b>SDS BMI</b>	ПГ	43	3,93	4,17	2,35	-1,42	9,68	0,926	62	0,358
	К	21	3,32	3,93	2,71	-1,60	8,04			

В тази група бяха включени достатъчно голям брой момчета – съответно 43 с ПГ и 21 контроли, което позволи да бъде разделена на 2 отделни подгрупи – юноши със затлъстяване и с нормално тегло. Тези две групи също бяха сравнени по антропометрични показатели.

*Табл. 7 Сравнение на антропометрични показатели при група 2А – момчета с ПГ и контроли – 3–4 степен на пубертетно развитие със затлъстяване*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Ръст, см	ПГ	35	171,47	171,00	7,36	157,70	189,00	0,733
	К	12	172,24	174,25	8,54	153,50	185,90	
SDSh	ПГ	35	1,29	1,36	1,06	-1,27	3,40	0,205
	К	12	0,97	1,03	1,04	-0,61	3,32	
Т, kg	ПГ	35	98,99	96,00	19,55	58,80	139,00	0,305
	К	12	102,55	100,00	11,40	88,00	125,80	
SDSw	ПГ	35	4,72	4,53	2,01	-0,06	8,68	0,714
	К	12	4,78	4,59	1,14	3,45	6,86	
Т	ПГ	35	108,14	106,00	12,08	88,00	136,00	0,542
	К	12	109,08	106,50	6,23	102,00	124,00	
Т/Р	ПГ	35	0,63	0,62	0,06	0,53	0,82	0,864
	К	12	0,64	0,62	0,06	0,60	0,81	
BMI	ПГ	35	33,42	33,53	5,42	20,98	48,55	0,354
	К	12	34,64	33,65	3,68	30,40	41,26	
SDS BMI	ПГ	35	4,66	4,61	1,87	0,11	9,68	0,294
	К	12	5,28	4,66	1,44	3,77	8,04	

*Табл. 8 Сравнение на антропометрични показатели при група 2Б – Момчета с ПГ и контроли – 3–4 степен на пубертетно развитие с нормална степен на охраненост*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Ръст, см	ПГ	8	170,94	171,00	5,54	164,00	180,00	0,289
	К	9	163,87	168,00	11,78	144,00	180,00	
SDSh	ПГ	8	1,07	0,65	1,37	-0,61	3,92	0,441
	К	9	0,44	0,34	1,47	-1,86	2,59	
Т, kg	ПГ	8	66,66	66,15	11,09	46,50	79,50	0,336
	К	9	60,63	64,00	17,07	32,00	84,50	
SDSw	ПГ	8	1,19	1,41	1,58	-1,34	3,47	0,630
	К	9	0,84	1,05	1,82	-2,08	3,04	
Т	ПГ	8	85,25	83,50	11,03	67,00	98,00	0,311
	К	9	78,33	80,00	12,06	60,00	100,00	
Т/Р	ПГ	8	0,50	0,50	0,06	0,40	0,58	0,440
	К	9	0,47	0,47	0,05	0,41	0,55	
BMI	ПГ	8	22,82	23,53	3,52	17,28	27,50	1,000
	К	9	22,25	23,72	4,25	15,43	26,06	
SDS BMI	ПГ	8	0,74	1,14	1,39	-1,42	2,37	0,923
	К	9	0,71	0,79	1,46	-1,60	2,16	

Третата група включва пациенти с ПГ и контроли със завършено пубертетно развитие – тоест 5-та степен по Танер.

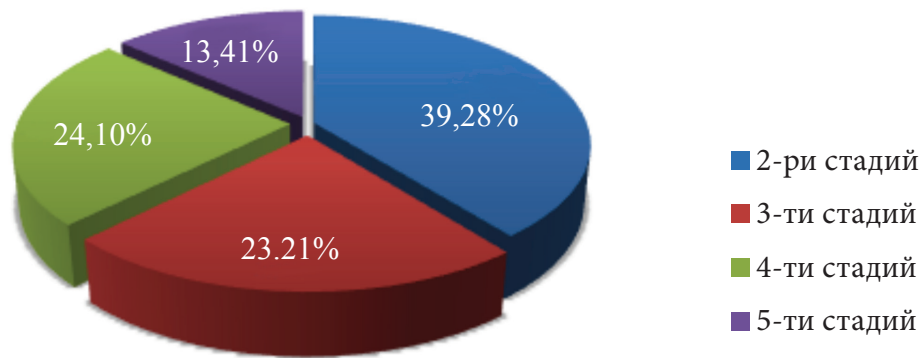
**Табл. 9** Сравнение на антропометрични показатели при група 3 – Момчета с ПГ и контроли – 5 ст. на пубертетно развитие.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Ръст, см	1	13	181,27	183,50	9,34	160,00	194,00	0,046
	2	22	177,34	177,00	6,65	164,70	189,00	
SDSh	1	13	1,65	1,81	1,28	-1,13	3,54	0,120
	2	22	1,27	1,04	1,06	-0,52	3,82	
T, kg	1	13	104,99	101,50	23,03	75,50	152,90	0,091
	2	22	91,47	91,00	21,69	46,60	138,70	
SDSw	1	13	4,86	4,45	2,73	1,30	11,13	0,082
	2	22	3,39	3,40	2,45	-1,33	9,33	
T	1	13	108,85	110,00	18,55	80,00	140,00	0,060
	2	22	97,59	97,50	13,95	70,00	122,00	
T/P	1	13	0,60	0,60	0,11	0,41	0,77	0,146
	2	22	0,55	0,56	0,07	0,42	0,67	
BMI	1	13	32,03	30,81	6,94	20,70	46,67	0,200
	2	22	29,08	29,21	6,19	17,20	41,87	
SDS BMI	1	13	4,51	4,21	3,01	-0,52	10,77	0,142
	2	22	3,12	3,30	2,50	-1,45	8,68	

За посочения период от 2009–2018 година разпределението на момчетата постъпили в клиниката по ендокринология на СБАЛДБ с уточнена Пубертетна гинекомастия е както следва:

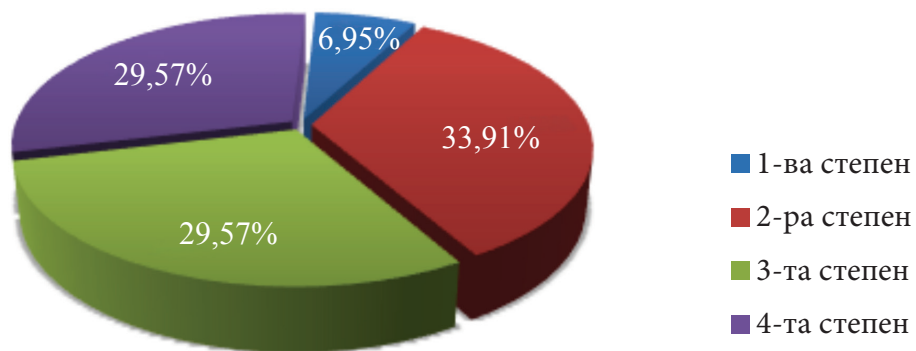
**Табл. 10** Разпределение по пубертетен стадий

Стадий на пубертетно развитие по Танер	Брой, част от
2-ри стадий	44 (39,28%)
3-ти стадий	26 (23,21%)
4-ти стадий	27 (24,1%)
5-ти стадий	15 (13,41%)



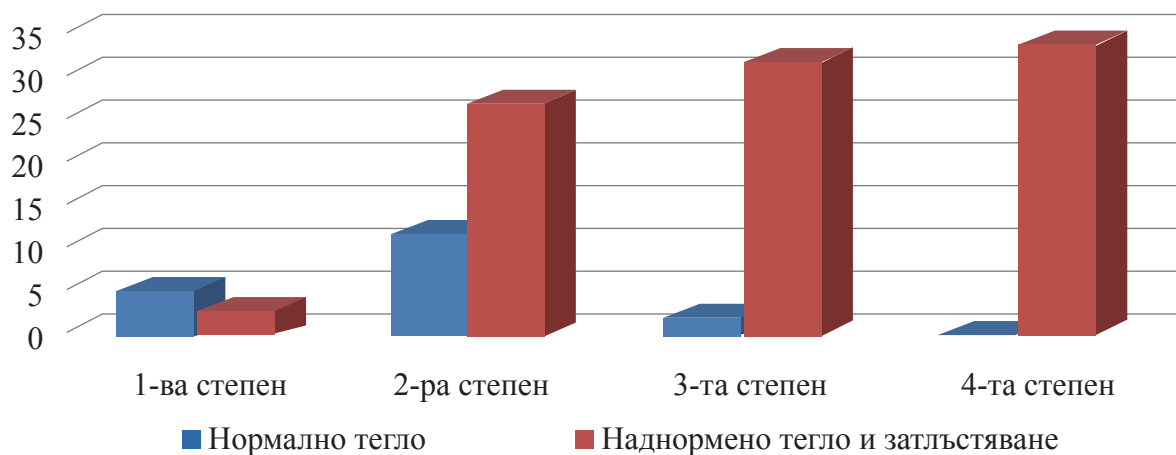
**Графика 7** Разпределение на момчетата с ПГ по стадий на пубертетно развитие по Танер

Степента на развитие на Г бе определена спрямо критериите на Cordova (виж Методи).



**Графика 8** Разпределение на групата с ПГ според степента на Г

Допълнително изследваната група момчета с Г бе разпределена и спрямо степента на охраненост.



**Графика 9** Разпределение на юношите с ПГ по степен на Г и по охраненост

## Задача 5

Сравнение на нивата на половите хормони Т, Е2, отношението Е2/Т, нивото на SHBG, свободен Т, бионаличен Т (bioavailable Т), индекса на свободен андроген (Free Androgen Index, FAI) и отношението free Т/Е2 при момчета с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие със съответните показатели при контролни групи със същата степен на пубертетно развитие и антропометрични показатели.

*Табл. 11 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли – 2-ра степен на пубертетно развитие*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Т, nmol/l	ПГ	30	1,11	0,69	1,05	0,69	5,86	0,085
	К	7	2,29	2,13	1,98	0,69	6,21	
Е2, pmol/l	ПГ	30	125,34	120,00	45,35	73,40	240,00	0,023
	К	6	79,53	77,80	33,29	23,20	120,00	
Т/Е2	ПГ	30	9,52	7,69	8,19	3,12	37,80	0,016
	К	6	40,24	38,15	32,33	5,78	91,81	
SHBG	ПГ	28	23,02	22,60	11,56	7,39	69,40	0,028
	К	6	30,00	27,00	6,06	25,40	40,70	
FreeТ, pmol/l	ПГ	28	25,48	15,45	25,87	11,20	142,00	0,182
	К	6	50,38	43,00	43,83	12,10	132,00	
bioavailable Т, nmol/l	ПГ	28	0,60	0,39	0,60	0,26	3,30	0,190
	К	6	1,20	1,06	1,03	0,28	3,10	
FAI	ПГ	28	5,98	3,40	6,16	1,80	28,60	0,354
	К	6	8,91	7,50	7,74	2,04	23,30	
freeТ/Е2	ПГ	28	0,21	0,15	0,18	0,07	0,91	0,028
	К	6	0,79	0,70	0,66	0,12	1,81	

*Табл. 12 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли – 3–4-та степен на пубертетно развитие*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Т, nmol/l	ПГ	42	8,15	6,89	4,97	1,74	22,30	0,214
	К	15	9,30	8,81	4,51	0,69	20,80	
Е2, pmol/l	ПГ	42	128,29	119,50	44,20	73,40	247,00	0,324
	К	14	123,33	109,00	60,26	73,40	269,00	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
T/E2	ПГ	42	859,42	64,25	5097,44	15,96	33106,00	0,233
	К	14	92,12	84,51	69,11	6,13	283,38	
SHBG	ПГ	39	20,82	18,90	8,18	9,19	47,40	0,039
	К	15	20,12	14,40	17,84	7,27	76,40	
FreeT, pmol/l	ПГ	39	202,00	175,00	146,98	36,00	680,00	0,062
	К	15	260,28	252,00	142,63	11,20	640,00	
bioavailable T, nmol/l	ПГ	39	4,76	4,10	3,45	0,85	15,90	0,064
	К	15	6,12	5,90	3,35	0,26	15,00	
FAI	ПГ	39	44,73	36,00	38,38	6,80	197,00	0,017
	К	15	67,23	64,00	36,95	1,79	140,00	
freeT/E2	1	39	1,88	1,29	1,73	0,33	8,47	0,102
	2	14	2,63	2,17	2,22	0,10	8,72	

В двете групи на момчета с ПГ и без в средните степени на пубертетно развитие не бе установена статистически значима разлика в нивото на T, E2, T/E2, freeT, bioavailable T и freeT/E2. В тази група обаче също бе намерена значимост на разликата в SHBG между двете групи, като тук за разлика от предходната група бе намерен по-висок SHBG при пациентите в сравнение с контролите. В тази група комбинацията от по-нисък общ T (макар и несигнификантно) със сигнификантно по-висок SHBG е довела до значима статистическа разлика в нивото на FAI.

Тази група пациенти и контроли бе разделена на две подгрупи – такива със затлъстяване и с нормална степен на охраненост, за да се определи по-възможност ролята на наднормено представената подкожна мастна тъкан върху нивата на хормоните и развитието на ПГ.

*Табл. 13 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли със затлъстяване – 3–4-та степен на пубертетно развитие група 2А*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
T, nmol/l	ПГ	34	7,97	6,89	4,57	1,95	21,30	0,436
	К	7	8,07	7,35	1,68	5,93	10,60	
E2, pmol/l	ПГ	34	132,93	123,00	45,97	73,40	247,00	0,677
	К	7	134,90	110,00	67,51	73,40	269,00	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
T/E2	ПГ	34	69,84	52,59	59,89	18,05	290,19	0,268
	К	7	69,78	79,11	27,02	32,75	94,64	
SHBG	ПГ	31	19,86	18,20	6,93	9,19	34,80	0,044
	К	7	21,14	14,40	24,57	7,27	76,40	
FreeT, pmol/l	ПГ	31	193,90	175,00	127,29	57,00	622,00	0,194
	К	7	223,00	233,00	79,62	78,00	333,00	
bioavailable T, nmol/l	ПГ	31	4,56	4,10	2,98	1,34	14,60	0,194
	К	7	5,23	5,50	1,89	1,73	7,80	
FAI	ПГ	31	43,63	36,00	36,50	9,40	197,00	0,048
	К	7	63,23	64,00	29,12	9,60	95,00	
freeT/E2	ПГ	31	1,83	1,15	1,78	0,43	8,47	0,300
	К	7	1,90	1,80	0,99	0,84	3,17	

В тази група както и при общата статистически значима разлика се наблюдава само при два показателя – SHBG и FAI. За разлика от общата група, където има момчета с наднормено и нормално представена подкожна мастна тъкан, в група 2А при 3–4 степен на пубертетно развитие и затлъстяване е налице статистически значим по-висок SHBG и по-нисък FAI при групата с ПГ в сравнение с контролите. В тази група макар и без статистическа значимост е налице и по-нисък общ Т, bioavailable и free Т при момчетата с ПГ в сравнение с контролите.

От тази пубертетна група бе отделена и подгрупа 2Б с нормална степен на охраненост и гореспоменатите хормонални параметри бяха сравнени и при тези момчета. Не бе намерена статистически значима разлика при нито един от тях:

*Табл. 14 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли – 3–4-та степен на пубертетно развитие с нормално тегло група 2Б.*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
T, nmol/l	ПГ	8	8,92	8,13	6,71	1,74	22,30	0,674
	К	8	10,38	9,78	5,95	0,69	20,80	
E2, pmol/l	ПГ	8	108,55	111,00	30,54	73,40	163,00	0,680
	К	7	111,76	99,10	54,75	73,40	227,00	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
T/E2	ПГ	8	81,01	84,89	49,22	15,96	152,59	0,563
	К	7	114,45	112,94	91,96	6,13	283,38	
SHBG	ПГ	8	24,55	21,55	11,72	12,90	47,40	0,172
	К	8	19,23	14,50	10,82	8,90	38,60	
FreeT, pmol/l	ПГ	8	233,38	194,50	215,43	36,00	680,00	0,495
	К	8	292,90	291,50	180,69	11,20	640,00	
bioavailable T, nmol/l	ПГ	8	5,53	4,57	5,06	0,85	15,90	0,599
	К	8	6,90	6,85	4,23	0,26	15,00	
FAI	ПГ	8	48,99	36,05	47,54	6,80	142,00	0,401
	К	8	70,72	68,00	44,43	1,79	140,00	
freeT/E2	ПГ	8	2,07	1,92	1,61	0,33	4,62	0,418
	К	7	3,36	2,55	2,90	0,10	8,72	

Изследваха се и се сравниха с контролна група нивата на половите хормони Т и Е2, отношението Е2/Т, нивото на SHBG, изчисли се нивото на свободен Т, бионаличен Т и индекса на свободен андроген (Free Androgen Index, FAI) и при юноши със завършено пубертетно развитие и персистираща ПГ. По нито един от изследваните показатели не бе открита статистически значима разлика.

*Табл. 15 Сравнение на полови хормони при пациенти с ПГ и контроли 5-та степен на пубертетно развитие*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
T, nmol/l	ПГ	13	12,24	11,20	6,62	4,96	28,90	1,000
	К	17	11,80	11,20	4,89	5,96	22,70	
E2, pmol/l	ПГ	13	170,31	165,00	70,16	80,00	359,00	0,442
	К	16	148,29	153,50	61,21	73,40	245,00	
T/E2	ПГ	13	76,89	64,00	45,14	34,81	206,42	0,130
	К	16	92,41	79,11	50,56	29,65	243,87	
SHBG	ПГ	12	18,16	17,20	6,09	8,83	30,00	0,086
	К	16	14,08	14,60	4,93	6,10	23,50	
FreeT, pmol/l	ПГ	12	334,17	289,00	179,97	122,00	704,00	0,593
	К	16	362,38	305,00	164,28	172,00	731,00	
bioavailable T, nmol/l	ПГ	12	7,91	6,80	4,37	2,86	16,50	0,676
	К	16	8,51	7,15	3,87	4,00	17,20	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
FAI	ПГ	12	71,01	68,50	33,59	21,10	140,00	0,218
	К	16	96,00	76,50	55,82	36,00	267,00	
freeT/E2	ПГ	12	2,11	1,78	1,15	1,08	5,03	0,185
	К	16	2,82	2,27	1,85	1,03	8,87	

При сравнение на серумните нива на гонадотропните хормони LH, FSH и нивото на Prl при нито една от групите според степента на пубертетно развитие не бе намерена статистически достоверна разлика между пациенти и контроли.

*Табл. 16 Сравнение на ниво на LH, FSH, Prl при пациенти с ПГ и контроли във 2-ри пубертетен стадий*

Показател	Група	N	Mean	Mediana	SD	Min	Max	p
FSH	ПГ	38	2,41	1,96	1,93	0,12	9,24	>0,05
	К	7	1,77	1,28	1,44	0,83	5,00	
LH	ПГ	38	1,73	1,20	1,82	0,10	7,65	>0,05
	К	7	1,49	1,45	1,39	0,13	3,93	
Prl	ПГ	38	179,49	170,50	91,07	49,00	466,00	>0,05
	К	7	180,04	124,00	89,57	90,30	293,00	

*Табл. 17 Сравнение на ниво на LH, FSH, Prl при пациенти с ПГ и контроли във 3–4-ти пубертетен стадий*

Показател	Група	N	Mean	Mediana	SD	Min	Max	p
FSH	ПГ	42	3,80	3,59	1,76	1,37	9,79	>0,05
	К	15	4,30	3,26	2,58	0,65	9,23	
LH	ПГ	42	3,62	3,68	1,63	0,88	7,60	>0,05
	К	15	4,11	3,58	1,97	2,40	9,30	
Prl	ПГ	41	205,27	214,00	81,69	68,30	409,00	>0,05
	К	12	203,48	192,50	86,77	80,10	335,00	

*Табл. 18 Сравнение на ниво на LH, FSH, Prl при пациенти с ПГ и контроли във 5-ти пубертетен стадий*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
FSH	ПГ	13	5,47	4,80	4,00	2,02	15,70	>0,05
	К	17	3,46	3,20	1,80	0,98	7,58	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
LH	ПГ	13	5,14	4,67	3,45	1,63	13,40	>0,05
	К	17	4,18	3,80	1,81	2,15	8,05	
Prl	ПГ	13	254,62	259,00	76,36	157,00	399,00	>0.05
	К	16	317,56	246,00	190,10	68,90	661,00	

Пубертетната гинекомастия се асоциира в много изследвания с наднормено представената подкожна мастна тъкан и със затлъстяването. Затлъстяването може да окаже ефект не само чрез влиянието си върху нивата на половите хормони, посредством активността на ароматазата и лептиновата секреция, а и чрез последствията си върху базалната и стимулирана инсулинова секреция и развитието на инсулинова резистентност. При изследването на тези показатели също запазахме разделението на групите по степен на пубертетно развитие, но също така се постарахме да разделим както пациентите така и контролите и по охраненост.

Параметрите, които бяха възприети като нормални са както следва: по отношение на показателят кр. глюкоза на гладно за горна граница на нормата бе възприета стойността 5,7 mmol/l (според ISPAD 2018), а стойности над 5,8 mmol/l бяха сметени за повишена кр. глюкоза на гладно. При пациентите и контролите бе проведен стандартизиран ОГТТ и бе анализирана стойността на кръвната глюкоза на 120 минута от теста. Съгласно възприетите от ISPAD указания стойности от и повече от 7,8 mmol/l, бяха възприети за Нарушен глюкозен толеранс (НГТ). В рамките на ОГТТ бе анализирана и инсулиновата секреция. За норма на базалната инсулинова секреция бе възприета горната граница посочена в нормите на използвания апарат Simens Immulite, а именно 27 IU/l.

**Табл. 19** Оценка на въглехидратната обмяна при пациенти с ПГ и контроли – 2-ра степен на пубертетно развитие по Танер.

	Кр. захар на гладно >5,7 mmol/l	НГТ	Повишен базален инсулин	Стимулирана хиперинсулинемия	НОМА-IR >2,5
<b>Затлъстяване + ПГ</b>	1 (33) – 3%	4 (33) – 12,12%	8 (33) – 24,24%	26 (33) – 78,79%	24 (33) – 72,73%
<b>Контроли – затлъстяване</b>	1 (13) – 7,69 %	2 (13) – 15,38%	5 (13) – 38,46%	9 (13) – 69,23%	12 (13) – 92,3%
<b>Нормално тегло + ПГ</b>	-	-	1 (6) – 16,67 %	6 (6) – 100%	3 (6) – 50 %
<b>Контроли нормално тегло</b>	-	-	-	4 (4) – 100%	2 (4) – 50 %

**Табл. 20** Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и контролна група във 2-ра степен на пубертетно развитие

Показател	Група	n	Mean	Median	SD	Min	Max	p
<b>кр. захар 0'</b>	ПГ	30	4,26	4,25	0,67	3,10	6,30	>0,05
	К	19	4,24	4,20	0,67	3,30	5,90	
<b>кр. захар 120'</b>	ПГ	30	6,10	5,85	1,42	3,60	9,50	>0,05
	К	18	6,14	5,70	1,56	4,70	11,30	
<b>Insulin 0'</b>	ПГ	30	19,98	21,40	7,99	3,30	33,20	>0,05
	К	17	21,78	20,50	10,13	8,88	41,70	
<b>Insulin 120'</b>	ПГ	30	118,58	89,90	77,08	30,70	300,00	>0,05
	К	17	134,61	112,00	74,62	34,90	300,00	
<b>НОМА-IR</b>	ПГ	30	3,81	4,20	1,63	0,59	6,34	>0,05
	К	17	4,11	3,46	2,14	1,58	8,90	

**Табл. 21** Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с наднормено тегло или затлъстяване и ПГ и контролна група без ПГ във 2-ри пубертетен стадий.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
<b>кр. захар 0'</b>	ПГ	32	4,34	4,40	0,63	3,20	6,30	>0,05
	К	13	4,25	4,20	0,76	3,30	5,90	
<b>кр. захар 120'</b>	ПГ	32	6,11	5,85	1,48	3,90	9,50	>0,05
	К	13	6,34	5,70	1,77	4,80	11,30	

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Insulin 0'	ПГ	32	21,03	21,80	9,25	3,30	43,80	>0,05
	К	13	24,58	23,20	9,72	9,98	41,70	
Insulin 120'	ПГ	32	114,99	97,30	72,11	30,70	300,00	>0,05
	К	13	140,03	135,00	74,88	34,90	300,00	
НОМА-IR	ПГ	32	4,09	4,37	1,83	0,56	7,92	>0,05
	К	13	4,68	3,97	2,11	1,68	8,90	

Табл. 22 Оценка на въглехидратната обмяна при пациенти с ПГ и контроли – 3–4-та степен на пубертетно развитие по Танер

	Кр. захар на гладно >5,7 mmol/l	НГТ	Повишен базален инсулин	Стимулирана хиперинсулинемия	НОМА-IR >2,5
Затлъстяване + ПГ	3 (34) – 8,82%	3 (34) – 8,82%	12(34) – 35,29%	23 (34)– 67,67%	29 (34) – 85,29%
Контроли – затлъстяване	8 (12) – 66,67%	2 (12) – 16,67%	7 (12) – 58,33%	8 (12) – 66,67%	12 (12) – 100%
Нормално тегло + ПГ	-	1 (5) – 20%	2 (5) – 40%	3 (5) – 60%	3(5) – 60%
Контроли нормално тегло	1 (7) – 14,28%	-	-	4 (6) – 66,67%	4(6) – 66,67%

Табл. 23 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и контролна група във 3–4-та степен на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
кр. захар 0'	ПГ	39	4,21	4,00	0,95	3,00	7,70	0,009
	К	19	4,73	4,60	0,83	2,80	6,70	
кр. захр 120'	ПГ	39	6,32	6,20	1,80	4,00	13,00	>0,05
	К	18	6,04	5,75	1,31	3,80	9,10	
Insulin 0'	ПГ	39	24,11	25,50	10,12	5,60	62,00	>0,05
	К	17	27,28	23,90	15,54	12,00	67,10	
Insulin 120'	ПГ	39	100,68	88,40	52,96	15,80	264,00	>0,05
	К	17	118,49	99,40	67,45	23,00	300,00	
НОМА-IR	ПГ	39	4,63	4,03	2,31	1,71	12,68	>0,05
	К	17	5,72	4,70	3,62	2,54	14,37	

Както бе описано по-горе, тази група бе разделена според степента на охраненост на две подгрупи – с наднормено тегло/затлъстяване и ПГ и контроли, и с нормално тегло и ПГ и контролна група. При нито една от двете подгрупи не бе намерена статистически значима разлика в някой от показателите.

*Табл. 24 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и наднормено тегло или затлъстяване и контролна група във 3–4-та степен на пубертетно развитие*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
кр. захар 0‘	ПГ	34	4,19	3,95	0,99	3,00	7,70	>0,05
	К	12	4,60	4,65	0,84	2,80	6,00	
кр. захар 120‘	ПГ	34	6,37	6,20	1,83	4,00	13,00	>0,05
	К	12	6,26	6,20	1,54	3,80	9,10	
Insulin 0‘	ПГ	34	24,85	25,50	10,15	5,60	62,00	>0,05
	К	12	32,78	31,35	15,42	15,20	67,10	
Insulin 120‘	ПГ	34	100,74	86,95	52,64	38,10	264,00	>0,05
	К	12	138,98	115,00	67,52	70,80	300,00	
НОМА-IR	ПГ	34	4,78	4,35	2,37	1,86	12,68	>0,05
	К	12	6,79	6,02	3,81	2,97	14,37	

*Табл. 25 Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и нормално тегло и контролна група във 3–4-та степен на пубертетно развитие*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
кр. захар 0‘	ПГ	5	4,38	4,10	0,73	3,50	5,40	>0,05
	К	7	4,96	4,50	0,83	4,40	6,70	
кр. захар 120‘	ПГ	5	5,96	6,70	1,70	4,00	8,00	>0,05
	К	6	5,62	5,55	0,54	5,10	6,50	
Insulin 0‘	ПГ	5	19,02	13,90	9,34	9,41	30,40	>0,05
	К	5	14,06	13,60	1,73	12,00	15,90	
Insulin 120‘	ПГ	5	100,28	126,00	61,49	15,80	167,00	>0,05
	К	5	69,32	65,20	37,15	23,00	113,00	
НОМА-IR	ПГ	5	3,63	3,31	1,68	1,71	5,88	>0,05
	К	5	3,16	2,72	0,89	2,54	4,70	

**Табл. 26** Оценка на въглехидратната обмяна при пациенти с ПГ и контроли с 5-та степен на пубертетно развитие по Танер

	Кр. захар на гладно >5,7 mmol/l	НГТ	Повишен базален инсулин	Стимулирана хиперинсулинемия	НОМА-IR>2,5
Затлъстяване + ПГ	-	-	2 (10) – 20%	7 (10) – 70%	8 (10) - 80%
Контроли – затлъстяване	-	1 (14) – 7,14%	5 (14) – 35,7%	8 (14) – 57,14%	13 (14) – 92,86 %
Нормално тегло + ПГ	-	-		2 (2) – 100%	1 (2) – 50 %
Контроли нормално тегло	-	-	-	2 (4) – 50%	1 (4) – 25 %

**Табл. 27** Показатели на въглехидратната обмяна при момчета с ПГ и контролна група с 5-ти стадий на пубертетно развитие

Показател	Група	N	Median	Mean	SD	Min	Max	p
кр. захар 0'	ПГ	12	3,99	4,00	0,75	3,00	5,40	0,036
	К	19	4,53	4,60	0,60	3,30	5,60	
кр. захр 120'	ПГ	12	5,82	5,75	0,97	4,60	7,70	>0.05
	К	18	5,89	5,90	1,49	3,20	8,50	
Insulin 0'	ПГ	13	21,63	17,70	16,95	4,84	69,20	>0.05
	К	18	23,05	21,50	11,68	6,69	46,40	
Insulin 120'	ПГ	12	88,20	91,55	29,16	37,30	151,00	>0.05
	К	18	109,62	78,55	90,30	22,20	300,00	
НОМА-IR	ПГ	12	4,34	3,41	4,18	0,79	16,61	>0.05
	К	18	4,61	4,22	2,32	1,34	9,20	

От получените резултати можем да обобщим, че при проведените изследвания в групите за оценка на въглехидратния метаболизъм не бе намерена по-висока честота на повишената кръвна глюкоза на гладно, НГТ, базална и стимулирана хиперинсулинемия и инсулинова резистентност сред юношите с ПГ в сравнение с контролната група. Също така не бе открита и статистически значима разлика в стойностите на гореизброените показатели между пациенти и контроли, независимо от степента на пубертетно развитие и охраненост.

Ролята на молекулата на лептина по отношение на половото развитие е сложна и двупосочна. Днес е известно, че е налице значително изразена разлика в нивата на лептин при половото зрелите индивиди. Лептиновите нива са значително по-високи при женския пол при еднаква степен на охраненост или при направена корекция по отношение на мастната тъкан. Известни са и данните, че лептинът индуцира активността на СYP 19 ароматазата и по този механизъм повишава естрогеновите нива. Ясна и добре изучена и е отрицателната му роля при индивиди със затлъстяване и високи лептинови нива по отношение на тестостероновата секреция. Подозират се и директни ефекти по отношение на пролиферацията на жлезистите нормални и малигнени клетки на млечната жлеза. Ето защо в настоящия дисертационен труд потърсихме връзка между нивото на лептин през различните етапи от пубертетното развитие и развитието на ПГ, като сравнихме нивата му при пациенти и контролна група. Както бе описано пациентите и контролите бяха разделени по степен на пубертетно развитие на три групи. Всяка от трите групи включва юноши с нормално тегло и ВМІ, както и такива със затлъстяване. Там където е възможно (налице са достатъчен брой пациенти) бе направен анализ и на отделните подгрупи спрямо степента на охраненост.

**Табл. 28** Ниво на лептин при юноши с ПГ (група 1А) и контролна група 2-ра степен на пубертетно развитие

	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
<b>Leptin</b>	ПГ	18	23,08	22,58	9,09	9,31	35,65	>0,05
	К	21	18,93	20,21	10,46	2,04	35,69	

**Табл. 29** Ниво на лептин при юноши с ПГ и контролна група 2-ра степен на пубертетно развитие и затлъстяване

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
<b>Leptin</b>	ПГ+3	20	26,37	29,20	9,96	9,31	43,00	>0,05
	К+3	13	25,01	25,06	6,10	15,37	35,69	

Сравнения на стойностите на серумния лептин бяха направени съответно и за момчетата с ПГ и контролните групи и в следващите степени на пубертетно развитие.

**Табл. 30** Ниво на лептин при юноши с ПГ и контролна група 3-4 та степен на пубертетно развитие

	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
<b>Leptin</b>	ПГ	18	17,47	14,61	12,19	4,34	43,00	>0,05
	К	21	14,37	14,73	10,02	0,77	41,54	
	ПГ + затл.	13	21,74	22,17	11,68	5,33	43,00	>0,05
	К + затл.	12	21,04	19,64	7,57	11,73	41,54	
	ПГ + нормално тегло	5	6,34	5,08	2,77	4,34	11,02	>0,05
	К	9	5,48	4,17	4,07	0,77	12,18	

**Табл. 31** Ниво на лептин при юноши с ПГ и контролна група – 5-та степен на пубертетно развитие

	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
<b>Leptin</b>	ПГ	9	14,07	17,22	9,30	0,06	28,51	>0,05
	К	21	10,82	10,23	6,95	1,36	24,82	

## Задача 6

Потърсена бе корелация между нивата на половите и гонадотропоните хормони и степента на охраненост (изразена чрез BMI,  $SDS_{BMI}$  и T/P) във всяка група от момчета с ПГ.

При момчетата с 2-ра степен на пубертетно развитие положителна корелация бе намерена по отношение на нивото на T, свободен и бионаличен T, FAI и T/E<sub>2</sub>, както в общата група, така и в групата с наднормено тегло и затлъстяване. Такава не бе открита при E<sub>2</sub> и SHBG, както и спрямо LH и FSH.

**Табл. 32** Зависимост между степента на охраненост и половите хормони при пациенти с ПГ във втора степен на пубертетно развитие.

Група		T, nmol/l	E2, pmol/l	SHBG	FreeT, pmol/l	bio- available T, nmol/l	FAI	freeT/ E2
ПГ	SDSw	0,338*	0,216	-0,090	0,346*	0,343*	0,349*	0,319
	T/P	0,479**	0,077	-0,021	0,463**	0,461**	0,427*	0,455**
	SDS BMI	0,537**	0,161	-0,050	0,534**	0,533**	0,507**	0,478**
ПГ+З	SDSw	0,222	0,127	-0,047	0,430*	0,427*	0,441*	0,403*
	T/P	0,391*	0,005	0,030	0,498**	0,496**	0,458*	0,484**
	SDS BMI	0,413*	0,081	-0,002	0,606**	0,605**	0,586**	0,551**

\*\*Корелацията е сигнификантна при ниво 0.01 (2-tailed).

\*Корелацията е сигнификантна при ниво 0.05 (2-tailed).

С напредване на пубертетното развитие при пациентите с 3-та и 4-та степен по Танер и ПГ положителната връзка между степента на охраненост и нивото на андрогените изчезва и се замества от отрицателна корелация. Такава корелация бе намерена между SDSw и T ( $r=-0,314$ ,  $p<0,05$ ) и T/E<sub>2</sub> ( $r=-0,351$ ,  $p<0,05$ ), както и спрямо отношението T/P (като маркер за абдоминално затлъстяване) и free T ( $r=-0,333$ ,  $p<0,05$ ) и bioavailable T ( $r=-0,337$ ,  $p<0,05$ ) в общата група на пациенти. Също така и при пациенти с ПГ и затлъстяване бе намерена умерена негативна зависимост между SDSw и free T/E<sub>2</sub> ( $r=-0,377$ ,  $p<0,05$ ).

При момчетата с ПГ и завършено пубертетно развитие (5-та степен), силна отрицателна зависимост беше намерена между SDSw и свободните фракции на T, а именно free T ( $r=-0,592$ ,  $p<0,05$ ) и bioavailable T ( $r=-0,593$ ,  $p<0,05$ ).

Както при момчетата с 3-та и 4-та степен на пубертетно развитие, така и при тези с 5-та степен не бе намерена зависимост между степента на охраненост изразена чрез вече описаните показатели и нивото на E<sub>2</sub> и SHBG, както и на гонадотропните хормони.

Потърсена бе корелация между нивото на лептин и половите хормони, свободните и биологично активни фракции на Т, както и отношението на Т и Е<sub>2</sub> с оглед описаната вече роля на молекулата на лептина за половото съзряване и сложната ѝ, многопластова и разнопосочна роля по отношение на нивата на половите хормони.

Зависимости не бяха открити и в трите групи пациенти с ПГ – тези с начално пуберетно развитие, тези в разгара на половото съзряване (3-та и 4-та ст. по Танер) и при полово зрелите юноши (5-та степен).

При групата с 3-та и 4-та степен на пуберетно развитие, обаче направи впечатление следната зависимост. При контролната група от момчета без ПГ с нормална степен на охраненост, тоест здрави индивиди бе намерена силна положителна зависимост между нивото на лептин и SHBG ( $r=0,915$ ,  $p<0,01$ ) и съответно съответно силна отрицателна зависимост между лептиновото ниво и free T ( $r=-0,730$ ,  $p<0,05$ ), bioavailable T ( $r=-0,734$ ,  $p<0,05$ ) и FAI ( $r=-0,914$ ,  $p<0,01$ ). Зависимост също така бе намерена и в общата контролна група (тоест група която включва момчета с различна степен на охраненост) между нивото на лептин и free T ( $r=-0,535$ ,  $p<0,05$ ), bioavailable T ( $r=-0,540$ ,  $p<0,05$ ) и free T /E<sub>2</sub> ( $r=-0,576$ ,  $p<0,05$ ). Корелация бе намерена и при момчетата от общата контролна група и от частта ѝ със наднормено тегло и затъстяване, между серумното ниво на лептин и отношението Т/Е<sub>2</sub> съответно ( $r=-0,714$ ,  $p<0,01$ ) и ( $r=-0,746$ ,  $p<0,01$ ) и free T/E<sub>2</sub>, както следва ( $r=-0,659$ ,  $p<0,01$ ) и ( $r=-0,624$ ,  $p<0,05$ ).

## **Задача 7**

Както е известно възникналата през пуберетата Г се очаква да претърпи спонтанно обратно развитие в рамките на 6-12 месеца след появата си, но може да персистира до 1–2 години. При някои мъже Г възниква през

пубертета и не претърпява обратно развитие и остава като персистираща такава. Според различни автори честотата на персистиращата ПГ сред мъжете с Г варира от 2,8 до 10 % , а в проучване сред българското население проведено през 2019 година дори до 16,4 % . Ето защо една от задачите, които си поставихме бе да проследим промените в стойностите на хормоналните показатели при момчетата и юношите с ПГ и съответните контролни групи през различните етапи на пубертета и да ги сравним с цел, ако е възможно да намерим фактор(и), които могат да повлияят и да обяснят евентуалното персистиране на ПГ.

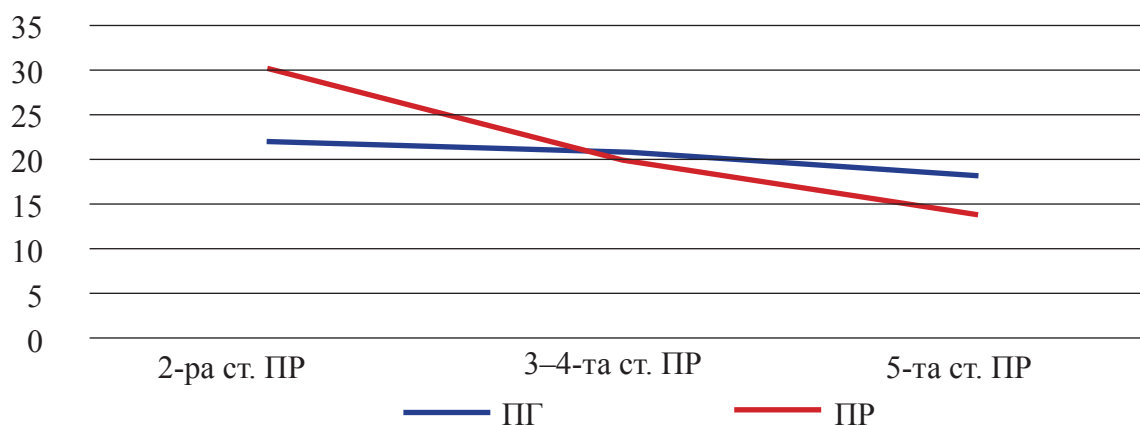
**Табл. 33** Стойности на хормоналните показатели при момчетата и юноши с ПГ и контролна група – представени чрез средна аритметична стойност, (медиана), [минимална и максимална стойност], n-брой пациенти или контроли, p1 – ниво на статистическа значимост между група с 2-ра ст. на пубертетно развитие и група 3–4-та степен, p2 ниво на статистическа значимост между група с 3–4-та ст. на пубертетно развитие и група 5-та степен, p3 – ниво на статистическа значимост между група с 2-ра ст. на пубертетно развитие и група 5-та степен

Показател	ПГ	К
<b>Т, nmol/l</b>		
2-ра ст.	<b>1,21</b> (0,69) [0,69-5,86], n=38, p <sub>1</sub> <0,001	<b>2,29</b> (2,13) [0,69-6,21], n=7 p <sub>1</sub> =0,001
3–4-та ст.	<b>8,15</b> (6,89) [1,74-22,30], n=42 p <sub>2</sub> =0,014	<b>9,3</b> (8,81) [0,69-20,80], n=15 p <sub>2</sub> =0,174
5-та ст.	<b>12,24</b> (11,2) [4,96-28,9], n=13 p <sub>3</sub> <0,001	<b>11,80</b> (11,20) [5,96-22,70], n=17 p <sub>3</sub> <0,001
<b>Е<sub>2</sub>, pmol/l</b>		
2-ра ст.	<b>136,23</b> (122,0) [73,4-470], n=38 p <sub>1</sub> =0,965	<b>79,53</b> (77,80) [23,2-120], n=6 p <sub>1</sub> =0,132
3–4-та ст.	<b>128,29</b> (119,50) [73,4-247], n=42 p <sub>2</sub> =0,021	<b>123,33</b> (109,0) [73,4-269,0], n=14 p <sub>2</sub> =0,275
5-та ст.	<b>170,31</b> (165,0) [80,0-359,0], n=13 p <sub>3</sub> =0,047	<b>148,29</b> (153,50) [73,4-245], n=16 p <sub>3</sub> = 0.037

Показател	ПГ	К
<b>T/E<sub>2</sub></b>		
2-ра ст.	<b>9,89</b> (8,07) [1,47-37,8], n=38 <i>p<sub>1</sub>&lt;0,001</i>	<b>40,24</b> (38,15) [5,78-91,81], n=6 <i>p<sub>1</sub>=0,058</i>
3–4-та ст.	<b>71,97</b> (61,03)[ 15,96-290,19], n=42 <i>p<sub>2</sub>=0,373</i>	<b>92,10</b> (84,51) [6,13-283,30], n=14 <i>p<sub>2</sub>=0,967</i>
5-та ст.	<b>76,89</b> (64,0) [34,81-206,42], n=13 <i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>	<b>92,40</b> (79,11) [29,65-243,80], n=16 <i>p<sub>3</sub>=0,012</i>
<b>SHBG</b>		
2-ра ст.	<b>22,25</b> (21,75)[7,12-69,4], n=36 <i>p<sub>1</sub>=0,433</i>	<b>30,0</b> (27,0) [25,4-40,7], n=6, <i>p<sub>1</sub>=0,020</i>
3-4-та ст.	<b>20,82</b> (18,9)[9,19-47,4], n=39 <i>p<sub>2</sub>=0,186</i>	<b>21,12</b> (14,4) [7,27-76,4], n=15 <i>p<sub>2</sub>=0,859</i>
5та ст.	<b>18,16</b> (17,20) [8,83-30,0], n=12 <i>p<sub>3</sub>=0,340</i>	<b>14,08</b> (14,6) [6,10-23,50], n=16 <i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>
<b>Free T, pmol/l</b>		
2-ра ст.	<b>31,31</b> (17,10) [11,2-142,0], n=36 <i>p<sub>1</sub>&lt;0,001</i>	<b>50,38</b> (43,0) [12,1-132,0], n=6 <i>p<sub>1</sub>=0,003</i>
3–4- та ст.	<b>202</b> (175,0) [36,0-680,0], n=39 <i>p<sub>2</sub>=0,006</i>	<b>260,28</b> (252,0), [11,2-640], n=15 <i>p<sub>2</sub>=0,105</i>
5-та ст.	<b>334,17</b> (289,0) [122,0-704, 0], n=12 <i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>	<b>362,38</b> (305,0) [172,0-731, 0], n=16 <i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>
<b>BioavailableT, nmol/l</b>		
2-ра ст.	<b>0,74</b> (0,40) [0,26-3,30], n=36 <i>p<sub>1</sub>&lt;0,001</i>	<b>1,2</b> (1,06) [0,28-3,10], n=6 <i>p<sub>1</sub>=0,003</i>
3–4-та ст.	<b>4,76</b> (4,10) [0,85-15,9], n=39 <i>p<sub>2</sub>=0,006</i>	<b>6,12</b> (5,90), [0,26-15,0], n=15 <i>p<sub>2</sub>=0,105</i>
5-та ст.	<b>7,91</b> (6,8) [2,86-16,5], n=12 <i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>	<b>8,51</b> (7,15)[4,0-17,2], n=16 <i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>
<b>FAI</b>		
2-ра ст.	<b>7,66</b> (3,85) [1,8-36], n=36 <i>p<sub>1</sub>&lt;0,001</i>	<b>8,91</b> (7,50) [2,04-23,3], n=6 <i>p<sub>1</sub>=0,004</i>
3–4-та ст.	<b>44,73</b> (36,0) [6,80-197,0], n=39 <i>p<sub>2</sub>=0,007</i>	<b>67,23</b> (64,0) [1,79-140], n=15 <i>p<sub>2</sub>=0,114</i>
5-та ст.	<b>71,01</b> (68,5) [21,1-140], n=12 <i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>	<b>96,0</b> (76,5) [36,0-267,0], n=16 <i>p<sub>3</sub>&lt;0,001</i>

Показател	ПГ	К
<b>freeT/E2</b> 2-ра ст.	<b>0,24</b> (0,19) [0,04-0,95], n=36 $p_1 < 0,001$	<b>0,79</b> (0,70) [0,12-1,81], n=6 $p_1 = 0,026$
3–4-та ст.	<b>1,88</b> (1,29) [0,33-8,47], n=39 $p_2 = 0,125$	<b>2,63</b> (2,17) [0,10-8,72], n=14 $p_2 = 0,533$
5-та ст.	<b>2,11</b> (1,78) [1,08-5,03], n=12 $p_3 < 0,001$	<b>2,82</b> (2,27) [1,03-8,87], n=16 $p_3 = 0,002$

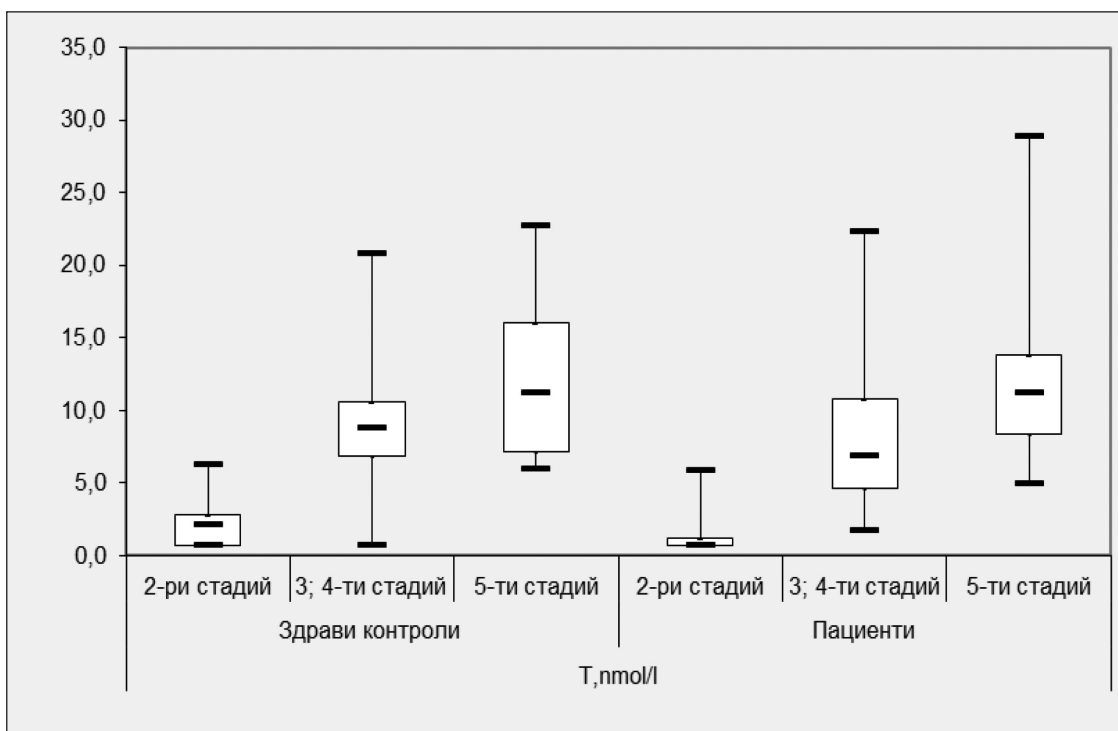
При проведените изследвания направи впечатление, че при контролната група бе налице статистически значима разлика в показателя SHBG между 2-ра и 3–4-та степен на пубертетно развитие както и между стойностите в началото на пубертетното развитие и в края му. За разлика от контролната група такава разлика не бе намерена нито между отделните стадии на пубертетно развитие нито между началото и края му при момчетата, които развиват ПГ.



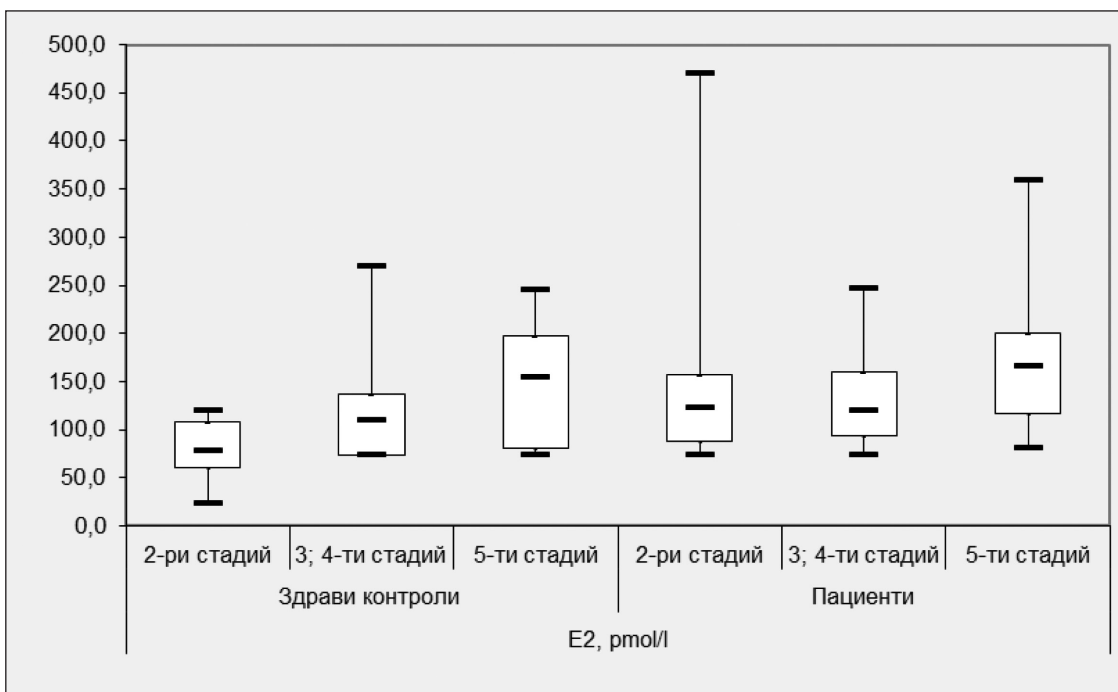
**Графика 10** Зависимост между нивото на SHBG и напредване на пубертетното развитие според стadiите по Танер при момчета с ПГ и контроли

От тази графика се вижда много добре, че в началото на пуберета при момчетата във 2-ра степен, когато тестостероновото ниво е много ниско и не определя развитието на Г, серумното ниво на SHBG е по-високо в групата без Г, след което то значително спада с около (1/3) през 3–4-ти стадий и намалява на половина при завършено пубертетно развитие, докато при момчетата с ПГ разликата в нивото на SHBG между началото на пубертетното развитие и 5-та степен е едва с 16,4 %.

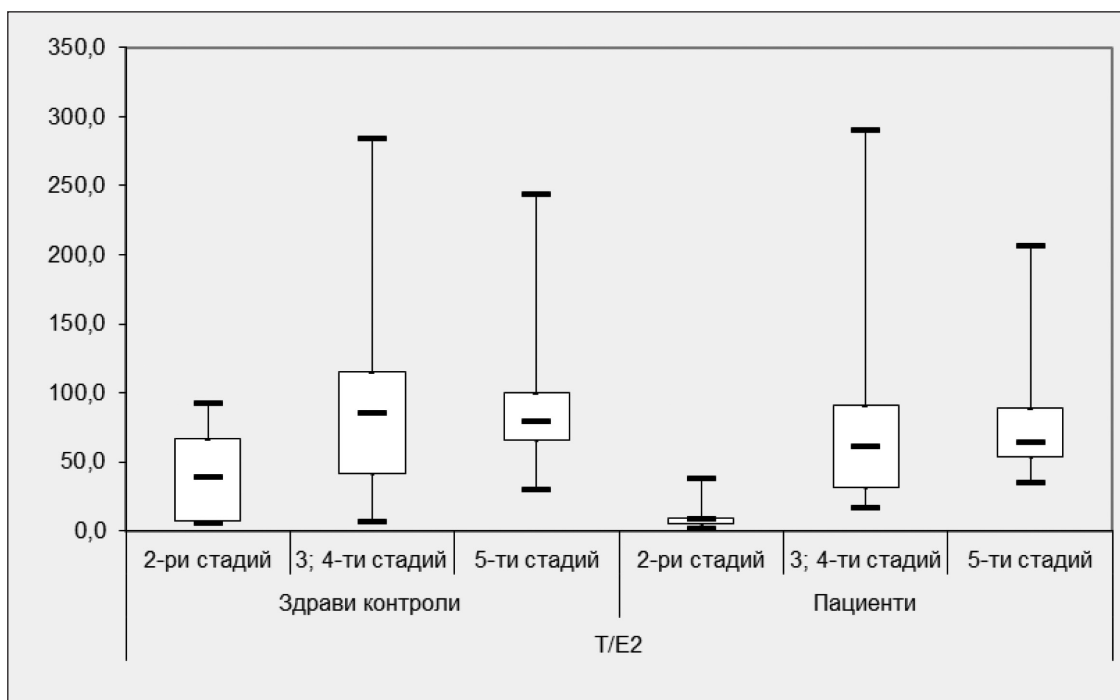
**Графика 11** Серумно ниво на Т при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие.



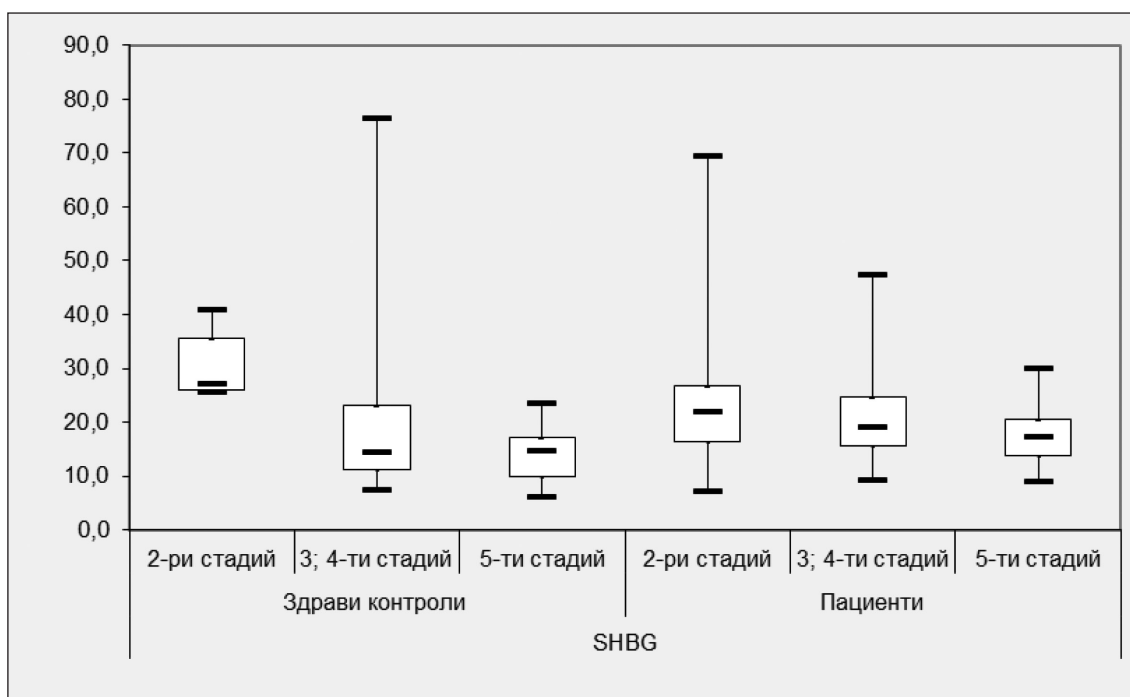
**Графика 12** Серумно ниво на E<sub>2</sub> при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



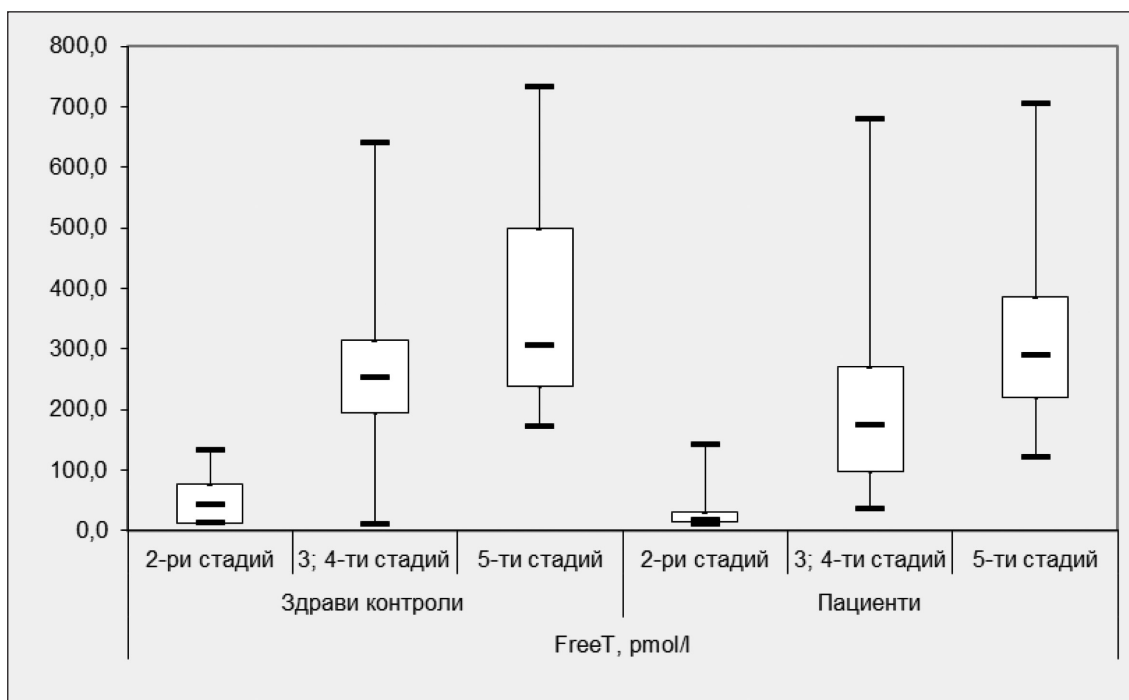
**Графика 13** Отношение на  $T/E_2$  при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



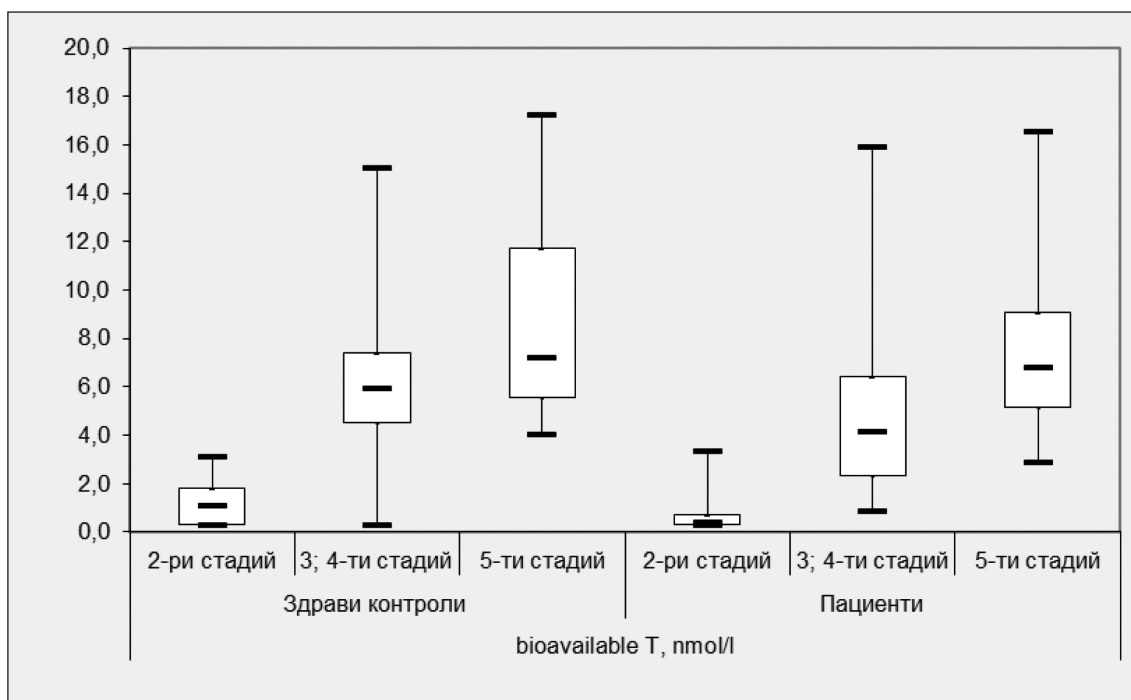
**Графика 14** Серумно ниво на SHBG при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



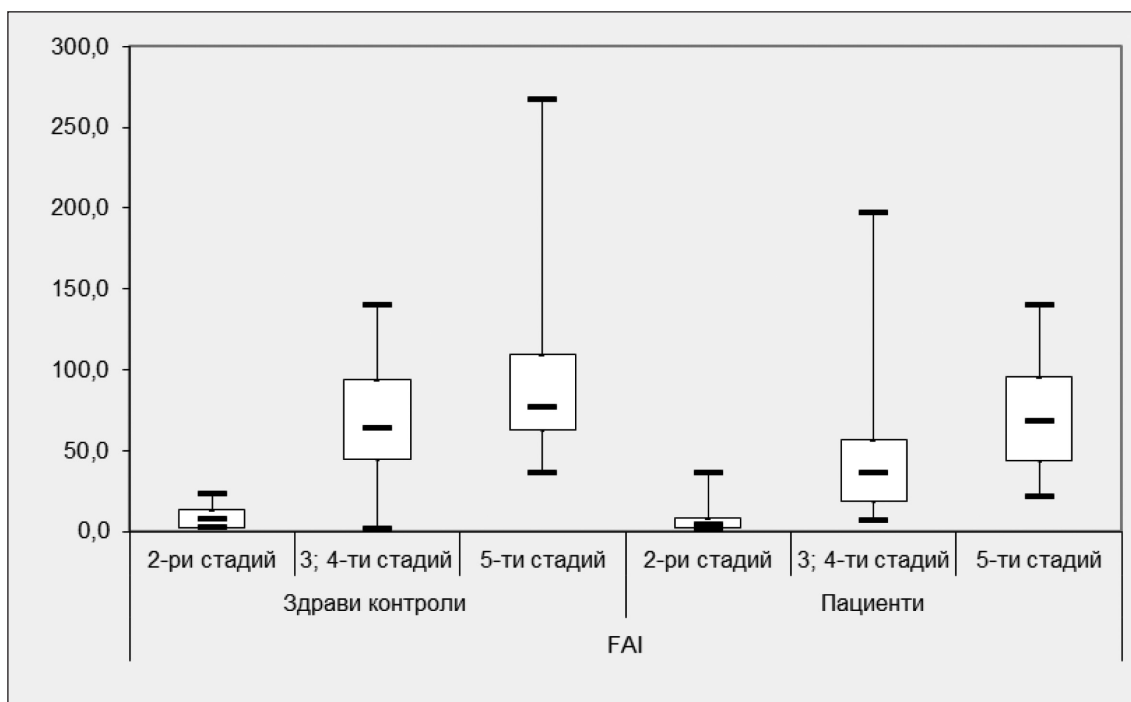
**Графика 15** Серумно ниво на Free T при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



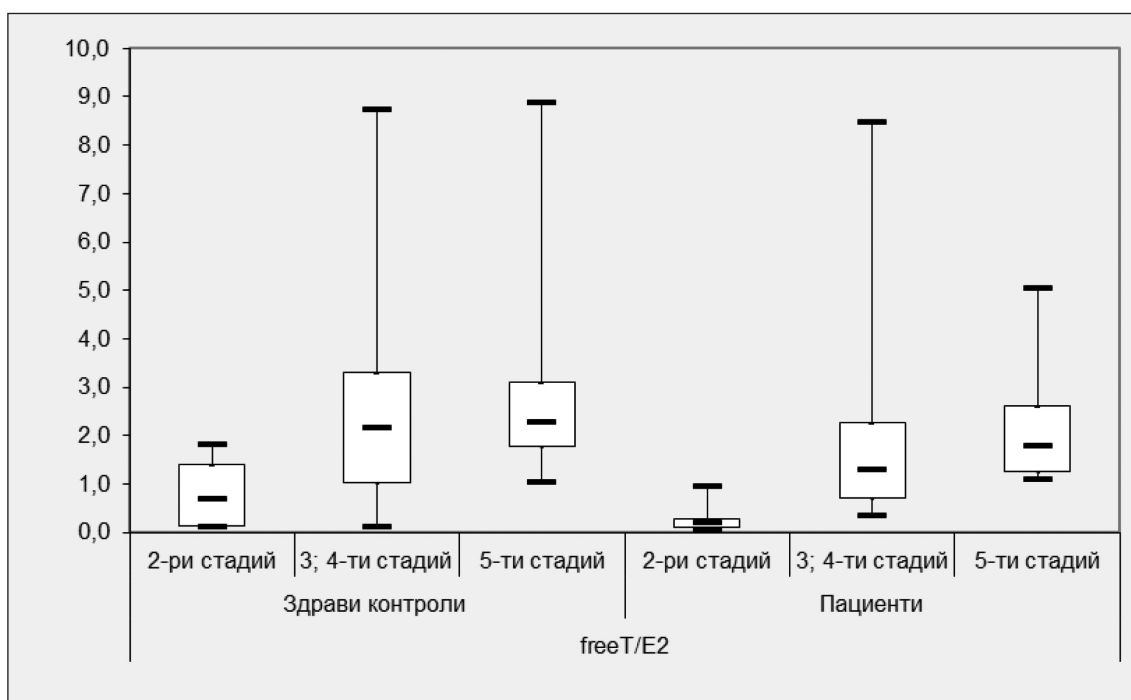
**Графика 16** Серумно ниво на bioavailable T при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



**Графика 17** Серумно ниво на FAI при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



**Графика 18** Серумно ниво на free T/E<sub>2</sub> при контролна група без ПГ и момчета и юноши с ПГ в различни стадии на пубертетно развитие



## Задача 8

В до тук разглежданите показатели разпределението на пациентите и контролните групи бе направено по степен на пубертетно развитие, и където е възможно на допълнителни групи според степента на охраненост. При това разпределение е възможно в отделните групи, най-вече в групата с 3–4-та степен пубертет да са включени както пациенти със скоро появила се ПГ, така и юноши, при които ПГ е с давност повече от 12 месеца.

Известен е факта, че е възможно хормоналните промени, които водят до поява на ПГ да се наблюдават само в най-ранните етапи от нейното развитие, а именно във флоридната фаза и с преминаването ѝ през преходната фаза в етапа на фиброзната (след приблизително 12 месеца) тези хормонални промени да не могат да бъдат регистрирани. С цел да се опитаме да потърсим хормоналните промени, които могат да доведат до поява на ПГ, пациентите бяха разделени на две нови групи, а именно – момчета с ПГ развила се в рамките на предходните 6 месеца преди направата на изследванията (n=21) и такива с давност на състоянието повече от 12 месеца (n=57). Двете групи бяха сравнени по следните показатели

*Табл. 34 Сравнение на момчета с давност на развитието на ПГ до 6 месеца и с персистиране повече от 12 месеца*

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
<b>Възраст</b>	ПГ <6 мес.	21	12,13	11,83	1,34	9,92	15,25	-6,66	76	<0,001
	ПГ >12 мес.	57	14,67	14,75	1,54	11,83	17,92			
<b>Възраст на възникване на Г</b>	ПГ <6 мес.	21	11,81	11,42	1,30	9,75	14,75	-0,82	76	0,417
	ПГ >12 мес.	57	12,04	12,00	0,97	10,00	14,25			
<b>Давност преди хоспитализацията</b>	ПГ <6 мес.	21	0,31	0,30	0,15	0,04	0,58	-9,98	76	<0,001
	ПГ >12 мес.	57	2,66	2,67	1,07	1,08	4,92			

Групите определени според давността на развитие на ПГ бяха анализирани по антропометрични показатели и по ниво на половите, гонадотропните хормони, пролактиновото ниво и инсулиновата секреция с цел да се опита да намерим причините от една страна за развитие на ПГ, а от друга за персистирането ѝ само при някои индивиди.

**Табл. 35** Сравнение на антропометрични показатели при момчета с ПГ с давност до 6 месеца и момчета с ПГ персистираща повече от 12 месеца.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Ръст, см	ПГ <6 мес.	21	157,97	156,50	8,60	146,90	176,60	-5,96	76	<0,001
	ПГ >12 мес.	57	172,29	172,00	9,67	154,90	194,00			
SDSh	ПГ <6 мес.	21	1,33	1,14	1,06	-0,10	3,40	0,28	76	0,783
	ПГ >12 мес.	57	1,24	1,37	1,18	-1,53	3,84			
Т	ПГ <6 мес.	21	100,90	101,00	12,56	78,00	127,00	-1,63	76	0,108
	ПГ >12 мес.	57	106,81	104,00	14,75	79,00	140,00			
Т/Р	ПГ <6 мес.	21	0,64	0,64	0,08	0,46	0,80	0,98	76	0,332
	ПГ >12 мес.	57	0,62	0,61	0,08	0,41	0,82			
BMI	ПГ <6 мес.	21	31,30	30,45	5,46	19,32	43,00	-0,84	76	0,406
	ПГ >12 мес.	57	32,68	32,09	6,76	20,50	53,14			
SDS BMI	ПГ <6 мес.	21	4,69	4,63	2,35	-0,58	9,00	0,26	76	0,796
	ПГ >12 мес.	57	4,53	4,32	2,57	-0,52	11,65			

**Табл. 36** Сравнение на хормонални показатели, инсулинова секреция и серумно ниво на лептин при юноши с ПГ във флоридна фаза (давност до 6 месеца) и фиброзна фаза (давност >12 месеца)

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
Т, nmol/l	ПГ <6 мес.	21	1,82	0,69	2,80	0,69	11,20	-4,45	75	<0,001
	ПГ >12 мес.	56	8,05	6,75	6,16	0,69	28,90			

Показатель	Группа	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
<b>E2, pmol/l</b>	ПГ <6 мес.	21	140,70	120,00	88,72	73,40	470,00	0,01	75	0,993
	ПГ >12 мес.	56	140,57	132,00	53,69	73,40	359,00			
<b>T/E2</b>	ПГ <6 мес.	21	17,19	7,29	32,84	1,47	152,59	-3,45	75	<b>0,001</b>
	ПГ >12 мес.	56	62,58	51,87	56,60	3,77	290,19			
<b>SHBG</b>	ПГ <6 мес.	20	23,34	22,60	12,72	7,12	69,40	1,40	70	0,165
	ПГ >12 мес.	52	19,79	17,55	8,16	7,39	47,40			
<b>FreeT, pmol/l</b>	ПГ <6 мес.	20	44,44	17,10	79,29	13,10	339,00	-3,93	70	<b>&lt;0,001</b>
	ПГ >12 мес.	52	205,13	155,50	175,64	11,20	704,00			
<b>bio-available T, nmol/l</b>	ПГ <6 мес.	20	1,04	0,40	1,85	0,31	7,90	-3,92	70	<b>&lt;0,001</b>
	ПГ >12 мес.	52	4,84	3,65	4,16	0,26	16,50			
<b>FAI</b>	ПГ <6 мес.	20	10,08	3,85	19,27	2,32	87,00	-3,74	70	<b>&lt;0,001</b>
	ПГ >12 мес.	52	45,55	37,00	40,53	1,80	197,00			
<b>freeT/E2</b>	ПГ <6 мес.	20	0,44	0,18	1,01	0,04	4,62	-3,08	70	<b>0,003</b>
	ПГ >12 мес.	52	1,65	1,15	1,64	0,09	8,47			
<b>FSH</b>	ПГ <6 мес.	21	2,09	1,92	1,41	0,30	5,71	-3,49	75	<b>0,001</b>
	ПГ >12 мес.	56	4,23	3,59	2,66	1,15	15,70			
<b>LH</b>	ПГ <6 мес.	21	1,70	1,22	1,75	0,10	6,42	-3,55	75	<b>0,001</b>
	ПГ >12 мес.	56	3,73	3,28	2,40	0,21	13,40			
<b>Prl</b>	ПГ <6 мес.	21	195,57	171,00	96,03	80,30	409,00	-0,54	74	0,590
	ПГ >12 мес.	55	207,66	195,00	83,64	68,30	466,00			
<b>Insulin 0'</b>	ПГ <6 мес.	19	21,15	21,90	9,03	3,30	39,60	-0,74	73	0,459
	ПГ >12 мес.	56	23,43	24,15	12,26	4,84	69,20			

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	t	df	p
<b>Insulin 120'</b>	ПГ <6 мес.	19	113,34	95,20	64,82	30,70	271,00	0,72	72	0,472
	ПГ >12 мес.	55	101,73	86,90	58,84	15,80	300,00			
<b>HOMA-IR</b>	ПГ <6 мес.	19	4,19	4,50	1,88	0,59	7,92	-0,53	72	0,596
	ПГ >12 мес.	55	4,56	3,95	2,79	0,79	16,61			
<b>Leptin</b>	ПГ <6 мес.	14	25,65	26,87	11,47	4,34	43,00	1,73	42	0,092
	ПГ >12 мес.	30	19,22	17,79	11,53	0,06	43,00			

Както може да се види от таблица 36 показателите, по които е налице значима разлика са следните – серумно Т ниво, free Т, bioavailable Т, FAI, Т/Е<sub>2</sub> freeТ/Е<sub>2</sub>, както и гонадотропните хормони LH и FSH. От друга страна липсва сигнификантна промяна в стойностите на Е<sub>2</sub> и SHBG. Както бе установено при сравнението на възрастта на пациентите в двете групи е налице сигнификантна разлика от повече от 2 години (табл. 34). Тъй като това е възрастта на пубертетното развитие и съответно групата с по-големи момчета очаквано е с по-напреднал пубертет. Съответно на това е и достоверно по-високо тестостероново ниво, ниво на свободните фракции и FAI. От друга страна, обаче при така разпределените в групи момчета не се регистрира очакваното спадане на серумното ниво на SHBG. Полученият резултат за липса на статистическа значима разлика в стойностите на SHBG при 12 и 14 годишните момчета, съответно с флоридна и фиброзна фаза на ПГ потвърждава и получените в задача 7 резултати. А именно при момчета с ПГ с напредване на пубертетното развитие не се регистрира очакваната редукция на нивото на основният протеин, който свързва Т и определя биологично активната фракция. Следователно, въпреки че намираме достоверна разлика в нивата на free Т, bioavailable Т и FAI между двете групи, вероятно при момчетата с ПГ нивата на свободните андрогени на тъканно

ниво не са достатъчно високи, за да антогонизират ефекта на естрогените върху паренхима на гърдите и да обусловят обратното развитие.

По отношение на серумното ниво на  $E_2$  от получените резултати се вижда, че стойностите му при по-малките момчета с флоридна Г са еднакви с получените при по-големите момчетата с фиброзна Г. Както е известно естрогените в мъжкия организъм се образуват в следствие на процеса ароматизация от андрогени. В началните етапи на пубертетно развитие, когато, както намираме, нивата на основният андроген са по-ниски, за да имаме еднакви нива на  $E_2$  с тези на по-големите момчета с очаквано повече субстрат за ароматизация би следвало да се дължат на по-високата активност на ароматазата. Както може да се види от таблица 3б при сравнение на антропометричните показатели макар и по-ниски момчетата с флоридна ПГ са със сходно тегло като на по-големите момчета. Ето защо може да предположим, че наднорено представената подкожна мастна тъкан и експресираната в повишено количество ароматаза водят до високи естрадиолови нива, които при индивидите в по-ранен етап на пубертетно развитие, съответно с по-ниски андрогени, обуславят развитието на ПГ. С напредване на пубертета не се регистрира промяна в естрадиловата стойност, която остава стационарна.

Както и при предходното разпределение на момчетата с ПГ по степен на пубертетно развитие, така и при разпределението според давността на жлезистата пролиферация не намерихме статистически значима разлика в стойностите на лептина в двете групи.

Според нашите резултати не успяхме да докажем роля на молекулата на лептина нито по отношение на появата на ПГ, нито връзка с персистирането ѝ.

При няколко лонгитудинални проучвания е наблюдавано покачване на серумното ниво на пролактин непосредствено преди развитието на ПГ и последващото му спадане. Забавяне в намалението на серумното му ниво също е било обвързано с персистиране на пубертетната Г. С оглед на тези данни изследвахме и нивото на Prl при двете групи пациенти. От проведените изследвания не бе установена статистически значима разлика в нивото му при момчетата със скорошна ПГ и тези с дълготрайна ПГ. Тъй като в нашето изследване са включени пациенти с вече развила се ПГ е възможно описаното покачване непосредствено преди развитието ѝ да не е било регистрирано.

### **Задача 9**

С цел да се опитаме да намерим кои са рисковите фактори за пролиферация на паренхима на гърдите при момчета и юноши в пубертетна възраст и за липсата на обратно развитие при някои момчета сравнихме описаните по-горе показатели за възраст, антропометричните измервания и хормони с контролни групи, съответни по възраст и степен на пубертетно развитие.

От проверените показатели не бе намерена статистически значима разлика между пациентската и контролната група при никой от показателите и съответно не успяхме да определим рискови фактори за развитие и персистиране на ПГ.

## V. ОБСЪЖДАНЕ

### Задача 1

Според нашите резултати, които не са основани на епидемиологично проучване, а са базирани на извадка от единствен център честотата на Г сред хоспитализираните момчета и юноши е 7,7%. Тази стойност е близка до установената от проф. Куманов и сътрудниците му при тяхно проучване от 2009 година – около 4% сред 10–19 годишната възрастова група и много различна и близо 3 пъти по-ниска от честотата от 23%, която група от учени намират в Дания, както и от честотата, която Braunstein дава като максимална – до 69%. Трябва да се има предвид наличието на интермитентна Г. Поради преходния ѝ характер тези пациенти обичайно не достигат до консултация от детски ендокринолог и хоспитализация. По-големият процент на пациенти с гинекомастия сред хоспитализираните в Клиника по ендокринология на СБАЛДБ в сравнение с амбулаторно прегледаните момчета от колектива на проф. Куманов е възможно да се дължи на включването в тази група и на предпубертетните момчета и тези с патологична Г.

В направената извадка за 10 годишен период прави впечатление, че в 1/3 от хоспитализираните пациенти от мъжки пол причината е затлъстяване. В групата с Г асоциацията на Г и затлъстяване е високостепенна – 80% от момчетата и юношите с Г са със затлъстяване или наднормено представена подкожна мастна тъкан. Подобно наблюдение има и при редица други проучвания, които намират повишена честота на Г при индивиди със затлъстяване.

### Задача 2

В прегледаната литература не бяха намерени конкретни данни относно честотата на патологичната гинекомастия и съответно на отделните

прични в детската и юношеската възраст. Ето защо една от задачите на настоящия дисертационен труд бе, доколкото е възможно, да се определи етиологията на Г, в каква част от случаите е патологично явление и какви са подлежащите причини за развитието ѝ.

В литературата има много оскъдни данни относно честотата на предпубертетната Г, както и относно причините за развитието ѝ. В две проучвания е намерена честота съответно 5% и 5,4%, като само във второто при 2/29 момчета е установен ароматазен излишък, а при другите 27 момчета не е установена причина. Тоест намерената при нашите пациенти честота е близка до тази съобщена от други автори.

В нашата група прави впечатление високата честота на затлъстяване (10/12). При половината от тях са с регистрирани повишени нива на Е<sub>2</sub>, които биха могли да се обяснят с повишеното количество на ензима ароматаза в наднормено представената мастна тъкан, а при още три момчета е намерена изпреварваща костна възраст, съответна на пубертетна, която би могла да се обясни с по-високото тегло на децата свързано със затлъстяването.

В тази група е налице и един пациент, при който се установи комбинация от няколко фактора, които могат да доведат до развитие на Г – прием на медикаменти, затлъстяване с наднормен Е<sub>2</sub> и предпубертетно серумно Т ниво. Възможно е, въпреки че липсват публикации в тази насока, при някои индивиди за развитието на патологична или ПГ да допринесе и комбинация от няколко фактора.

Според нашите данни при 8/157 пациента (5,09%) се диагностицира първична тестикуларна увреда в следствие на вродени или придобити заболявания, съответно развитие на Хипергонадотропен хипогонадизъм и при 10 (6,37%) данни за Хипогонадотропен хипогонадизъм. Подобно клинично и хормонално проуване има и група от автори, които изследват 94

момчета на възраст от 10 до 20 години с Г. Получените от този колектив данни за етиологията на Г при момчета в пубертетна възраст са близки до нашите. При 4 (4,25%) от тях те установяват хипогонадотропен хипогонадизъм, при 4-ма хипергонадотропен хипогонадизъм и при останалите 90,4% не установяват причина за развитието на Г и приемат, че са касае за пубертетна такава.

В изследваните юноши с Г се открие и група с повишено ниво на пролактин – общо 19. Тази група е изключително хетерогенна, но за целта на този труд би могла да бъде условно разделена на две подгрупи- с доказана причина за повишените нива на Prl и такава с неясна причина за повишението му. При част от **пациентите хиперпролактинемията** е вторично явление. Тя се дължи на употреба на медикаменти при 3 момчета. Едното от тях е и със затлъстяване и високи естрадиолови нива в предпубертетна възраст (тоест с мултифакторна етиология на развитието на Г), а другото – с аденом. При три момчета (1,92%) високите нива на Prl са довели до развитие на хипогонадотропен хипогонадизъм, съответно при 2 – с късен пубертет, а при едно от тази група се доказва и хиперплазия на аденохипофизата от образна диагностика на ЦНС. При едно момче повишеното ниво на пролактин бе установено заедно с повишен TSH в следствие на недиагностициран АТ на Хашимото. Тоест в едва около 1/3 от случаите е налице категорична причина за развитието на хиперпролактинемия. В литературата липсват данни относно честотата на случите с повишена по една или друга причина пролактинова секреция при деца и юноши с Г.

При останалите 13 момчета (около 66% от случаите с повишен Prl) не бе установена причина за развитието на хиперпролактинемия и тя може да бъде счестена за първично явление, при което по-краткотрайно или дълготрайно покачване на пролактиновите нива в различна степен допринася

по известните ни патогенетични механизми за развитието на Г. В литературата липсват конкретни данни за честотата на момчетата с повишен пролактин и Г, както и липсва консенсус относно въпроса дали това е патологично покачване на пролактина, което има своята роля за развитието на ПГ или физиологично явление в началото на пубертета. Допълнителни затруднения произхождат от трудната интерпретация на резултатите от серумните нива на пролактин поради специфика на преданалитичната фаза. Може би е разумно да имаме в предвид, че при някои момчета, при които имаме анамнестични данни за прием на медикаменти или е доказана чрез образна диагностика хиперплазия на аденохипофизата или аденом може да бъдем категорични, че се касае за патология. При останалите, според нашето изследване около 2/3 пациенти, може повишението на Prl да се разглежда като особеност на физиологията, довела до развитие на Г. Би било добре тези момчета да се проследят във времето за естествената еволюция на тяхната Г и дали ще претърпи спонтанен регрес или ще остане като персистираща. Също така като бъдеща задача би могло да се проследи динамиката на пролактиновата секреция като се изследва периодично и се определи дали това повишение ще се запази, ще спадне до физиологични нива спонтанно с напредване на пубертета или ще се увеличи още повече.

От така **на правеният** анализ на етиологията на Г се вижда, че от всички 145 момчета с развитие на гинекомастия в пубертетна възраст при 24,21% е диагностицирана патологична причина за развитието на Г.

### **Задача 3**

Според нашите данни честотата на едностранност на процеса на жлезиста пролиферация на паренхима на гърдите при момчета е по-ниска в сравнение с литературните данни като едва 7,64% са с едностранна в срав-

нение с 23–25% според литературата. Този показател е сходен във всички изследвани групи и на практика изцяло е двустранна при групите с патологична Г.

Получените средни за цялата група резултати (12,04 г.) за възрастта на развитие на Г при момчета от нашето изследване съвпада с данните от литературата, които посочват възрастта от 12–13 години за обичайна за развитието на ПГ. В същия възрастов диапазон попадат и случаите на патологична Г – приблизително 12,77 г за момчетата с Хипогонадотропен хипогонадизъм и с още около половин година по-късно за тези с Хипергонадотропен хипогонадизъм. Ето защо, когато оценяваме момче с Г, развила се във възрастта 12–13 години не би трябвало с лекота да приемаме, че се касае за ПГ и гинекомастия с различна етиология също се развива в пубертетния период. Трябва обаче да отбележим, както е видно от таблица 1, че между средната възраст на развитие на ПГ (11, 85 г) и възрастта на поява на патологичната Г при хипер- и хипогонадотропен хипогонадизъм (съответно 13,57 г и 12,77 г) е налице сигнификантна разлика от почти 2 и почти 1 години. От друга страна в изследваната от нас група с ПГ преобладават пациенти със затлъстяване, което може да бъде свързано с по-ранно развитие на ПГ (11,69 г.) в сравнение с 13,13 години при нормално охранените момчета с физиологична ПГ. Ето защо вероятно възрастта на развитие на гинекомастия не би могла да бъде детерминираща за различаването на патологична от физиологична, но би могла да бъде от помощ и да подсказе необходимостта от по детайлно търсене на патология.

Както се вижда от направения анализ наднормено представената подкожна мастна тъкан, оказва влияние върху възрастта на възникване на ПГ. Вероятно статистически значимото по-ранно възникване на ПГ при момчетата с наднормена мастна тъкан и затлъстяване (1,44 г.) е свързано с по-го-

лямата активност на наднормено представеният ензим ароматаза, съответно по-високите нива на естрогени, които оказват ефект върху костното съзряване и началото на пубертетното развитие и съответно феномени на пубертета като ПГ.

От получените резултати се вижда, че като цяло продължителността на наличие на Г, за всички групи независимо на каква възраст се е развила, преди да се потърси лекарска помощ е дълъг – 1,74 години (графика 5). Особено внимание трябва да се обърне на факта, че при предпубертетната Г, която винаги се приема за патологична, средната продължителност е почти две години. Още по дълъг (почти 3 години) е периодът на персистиране на Г при момчета с Хипогонадотропен хипогонадизъм. Ако приемем, че наличието на гърди е било причина тези пациенти да се консултират със специалист, то може да видим, че това се е случило дълъг период след появата им и съответно е отложило във времето диагностицирането им. Независимо дали се касае за предпубертетна Г, физиологична ПГ, или патологична, дължаща се на хипергонадотропен хипогонадизъм или на хиперпролактинемия, които също възникват през пубертета давността на наличие на гърди при момчетата и юношите не би могъл да бъде критерий за диференциране на физиология и патология и само групата с хипогонадотропен хипогонадизъм има статистически значимо по-дълга давност на симптомите. Това съответно е придружено със значително закъснение на пубертетното развитие преди да се уточни етиологично.

Най-голям брой момчета и юноши от всички групи без изключение (над половината средно, а при тези с Хипогонадотропен хипогонадизъм – всички) са потърси лекарска консултация едва при дълготрайност на състоянието над 12 месеца (табл. 2), което показва, че не толкова появата на гърди, колкото персистирането на проблема и липсата на обратно развитие притеснява пациентите.

Резултатите от анамнестичните данни относно наличие на болка/ дискомфорт, секреция или промяна в кожата показват, че по-голяма част от пациентите нямат оплаквания при развитието на гърди, а алармиращи симптоми като изтичане на секрет или промяна в надлежащата кожа не се наблюдават в детската и юношеската възраст. Потвърждават се данните, че Г е симптоматична в ранната си фаза на развитие, в случая в нашата група средно до около 10 месеца от появата ѝ, а с напредване на времето и преминаване във фиброзната фаза симптомите намаляват и изчезват.

От получените по показателят наследственост резултати от табл. 3 става ясно, че при момчетата с патологична Г – с Хипер- и Хипогонадотропен хипогонадизъм не е налице наследственост. Този резултат е логичен и очакван, тъй като като цяло това са състояния, при които няма конкретна наследственост,

Групата с повишени стойности на пролактин е хетерогенна. В нея попадат пациенти с лекарствено индуцирана хиперпролактинемия, момче с недиагностициран АТ на Хашимото и с данни за аденоми, както и такива и неизяснена причина за повишения пролактин, при които е възможно да е преходно състояние свързано с началото на пубертета и както е описано в литературата това да е индуцирало жлезната пролиферация. В тази хетерогенна група само при 2 от 11 момчета са налице данни за наследственост. Тоест при групите с патологична Г през пубертетната възраст като цяло се отчита липса на наследственост. Сходно е разпределението и в групата с предпубертетна Г. Прави впечатление, че анамнестични данни за наличие на Г при родственик от мъжки пол има в най – голяма част (почти 30%) в групата на пациентите с ПГ. Възможно е да се спекулира, че наследствени фактори като активността на ензима ароматаза или експресия на определени генни полиморфизми в естрогеновите рецептори имат отношение към развитието на ПГ.

Повече от 1/3 от децата с Г и затлъстяване и около 28% от слабите, които са разпитани не отдават голямо значение на развитието на гърди. По-голяма част от пациентите признават, че това им създава чувство на срам, смущение/намалено самочувствие, притеснение/тревожност, станало е повод за преглед и изследвания, довело е до преустановяване на спортна дейност или до промени в дрехите, като повечето от разпитаните са дали повече от един отговор, тоест влиянието на Г върху психо-емоционалното състояние на пациентите с комплексно. Подобно проучване са направили и учени от Турция, които са намерили емоционален дискомфорт при 24,6% от момчетата с Г насочени за изследвания. Едно от малкото психологически проучвания по тази тема са показали повишени нива на тревожност, депресия и фобия от социални контакти. Получените в нашето изследване резултати показват дори по-висок процент на момчета, при които Г е довела до емоционален дискомфорт.

#### **Задача 4**

Подкожната мастна тъкан, както е известно, оказва влияние върху нивото на половите хормони, детерминира в много голяма степен нивото на лептин и когато е наднормено представена води и до отклонения във въглеродния обмен. С цел да елиминираме възможните разлики във това влияние на мастната тъкан върху глюкозните, хормоналните и лептиновите нива, тоест групите с ПГ и контролите да бъдат сравними, анализирахме и сравнихме антропометричните показатели (ръст, тегло, талия, талия/ръст, индекс на телесна маса) техните стандартни отклонения (SDSh, SDSw, SDS BMI) между двете групи.

Както се вижда от таблици 5, 6, 7, 8, и 9 при всеки две групи, разпределени по степен на пубертетно развитие, и където е възможно по степен на

охраненост, не бе намерена статистически значима разлика в антропометричните показатели и техните индекси на стандартни отклонения, което ни дава основание да сравняваме хормонални и други показатели.

От таблица 10 и графика 7 се вижда, че най-голям брой момчета с ПГ са постъпили в началният втори стадий на пубертетно развитие по Танер, което съвпада и с появата на Г, която в този период е и най-често симптоматична. Поравно са момчетата в 3-ти и 4-ти стадий на пубертетно развитие. По литературни данни тези два етапа от пубертета се разглеждат заедно и редица автори определят, че тогава е пиковата честота на ПГ. Както се вижда и от нашите резултати, когато тези групи се обединят стават най-голямата група (половината от пациентите). Групата от момчета със завършено пубертетно развитие – 5-та степен по Танер и персистираща ПГ в нашата кохорта е 13,41%, което е близко до съобщаваната от епидемиологични проучвания сред юноши честота от 10% за персистираща ПГ, по малко от статистиката при възрастни, според която около 25% от възрастните мъже имат персистираща ПГ и по-малко от съобщаваната от Zosi et al. честота от 20% персистиране на умерената и 40% на високостепенната ПГ. Още по-висока честота на персистиране дава в свое проучване De Sanctis, според който регресия на гинекомастията се наблюдава след 3 годишен период при 84%, 47% и едва 20% съответно при лека, умерена и високостепенна ПГ.

От графики 8 и 9 се вижда, че по равни части от близо 30% от постъпилите в клиниката пациенти са с високостепенна 3-та и 4-та степен на Г. Най-голяма част от пациентите с ПГ са с 2-ра степен на ПГ, а най-малка е частта с 1-ва степен Г. Тоест над 90% от пациентите с ПГ е налице хипертрофия на всички структурни елементи на гърдата и наличие на инфрамарна гънка. Само при първа степен развитие на гърди е налице преобладаване на индивидите с нормална степен на охраненост (2/3 срещу 1/3 със

затлъстяване), а при втора пропорционалността е обратната 1/3 срещу 2/3, а в групите с 3-та и 4-та степен на ПГ само двама са с нормална степен на охраненост. Като имаме предвид, факта, че заедно с жлезистия компонент на гърдите при индивидите със затлъстяване и Г е налице и локално представена подкожна мастна тъкан, която е източник на ензима ароматаза (естроген синтетаза) обясняваме факта, че повечето момчетата с нормално тегло ще развият 1-ва или 2-ра степен Г, а тези със затлъстяване се очаква да развият високостепенна Г.

### Задача 5

От получените в таблица 11 резултати се вижда, че в началото на пубертета, между момчетата с ПГ и контролната група липсва статистически значима разлика в нивото на Т, free Т, bioavailable Т и FAI, а е налице сигнификатна разлика в нивото на  $E_2$ . Това високо серумно ниво на  $E_2$  е причина и за сигнификантно по-ниското отношение на  $T/E_2$  при групата с ПГ в сравнение с контролите. Тоест в както се вижда от стойностите на хормоните и отношението андрогени/естрогени в групата на момчета с ПГ в началото на пубертета именно покачването на естрогените, на фона на все още ниските андрогени води до поява на Г.

В тази група на начално пуберетно развитие направи впечатление значимо по-ниския SHBG при момчетата с ПГ в сравнение с контролната група. Както е известно SHBG е гликопротеин, чиято основна роля е да свързва половите хормони, като афинитета му за свързване с Т е много по-голям, от колкото за свързване с естрогените. Нивото на SHBG е свързано с нивото на свободния Т, бионаличния Т и FAI и колкото по-високото е неговото ниво, толкова по-ниска е стойността на свободните биологично активни фракции от общия Т. Ето защо е логично да се счита, че когато

нивото на SHBG е по-ниско при момчетата с ПГ в сравнение с тези без Г и free T, bioavailable T и FAI ще бъдат по-високи като абсолютни стойности в сравнение с контролите. Оказва се обаче, че въпреки ролята на този транспортен гликопротеин за биологичната активност на определни фракции от T все пак общото количество T, който макар и несигнификантно е по-нисък при групата с ПГ определя нивото и на биологично активните фракции. В показателя freeT/E, където е отчетена ролята на сигнификантно по-високото ниво на E2 отново имаме статистическа значимост на разликата между двете групи. Полученият резултат съвпада с резултатите получени от друга група учени, които също намират краткотрайно покачване в нивото на E в началото на пубертета при момчета с ПГ и потвърждава хипотезата за ролята именно на естрогените в началните фази на пубертета за развитието на ПГ.

От таблица 12, която отразява половите хормони при юношите с добре напреднал пубертет (3-та и 4-та степен по Танер) независимо от степента им на охраненост се регистрира по-високо серумно ниво на SHBG в групата с ПГ. Това води до по-нисък FAI при пациентите. В тази група както се вижда от таблицата липсва статистически значима разлика в нивото на E<sub>2</sub>, но както е известно развитието на Г може да се дължи както на промени в нивото на естрогените, така и на абсолютно или относително понижение в нивото на андрогените. Ето защо в тази група достоверно по-ниското ниво на свободен андроген може да се свърже с развитие и/или персистиране на ПГ. Тоест за разлика от началото на пубертета водеща в тази група е ролята на по-ниската стойност на свободния андрогенен индекс.

Както се вижда от таблици 13 и 14, обхващащи половите хормони на момчета в разцвета на пубертета с различна степен на охраненост при момчетата със затлъстяване, както в общата група е налице значимо по-висока стойност на SHBG и съответно сигнификантно по-нисък FAI. Вероятно над-

нормено представената мастна тъкан, както съобщават някои автори оказва своето влияние върху нивата не само на половите стероиди, но и на свързващите ги протеини и по този начин и на биологично активните фракции.

Както е известно наднормено представената мастна тъкан има негативно влияние върху нивата на мъжките полови хормони, нивото на SHBG и съответно свободните тестостеронови фракции. От анализа на хормоналните показатели на групите с 2-ра, 3-та и 4-та степен на пубертетно развитие (таблици 15, 16, 17, 18) може да видим, че в различните етапи на пубертетно развитие е налице различен механизъм, който обуславя развитието на гърдите и наднормено представената подкожна мастна тъкан чрез своите ефекти върху нивата на половите хормони също се намесва по-различен път. Докато в началото на пубертета водеща е ролята на покачването на естрогените и мастната тъкан има отношение чрез ароматазната активност, то с напредването на пубертета и покачването на андрогенните нива излиза на преден план ролята на серумното ниво на SHBG и влиянието му върху freeT и FAI.

В разцвета на пубертетното развитие наднормено представената подкожна мастна тъкан е свързана със статистически значимо намаление на индекса на свободния андроген при момчетата с ПГ, при по-висок SHBG при тях. По-ниският FAI се дължи на по-ниския T и сигнификантно по-високият SHBG и те могат да бъдат свързани с развитието и/или персистенцията на ПГ. Същевременно при нормално охранените момчета не можа да се намери зависимост между хормоналните нива на половите хормони и наличието на ПГ в 3–4 стадий пубертетно развитие.

При момчетата със завършено пубертетно развитие (5-та степен по Танер), при които намерената Г по своята същност е персистираща ПГ и би могла да бъде приравнена на съответната при млади мъже, както се съобщава и в редица литературни източници, не се откриха статистически значими разлики в хормоналните нива. (Табл. 15)

Не се установи влияние на серумното ниво на гонадотропните хормони и пролактин за развитието и персистирането на ПГ. Някои автори намират сигнификантна разлика в нивото на FSH между момчета с ПГ и контролна група. Резултатите от нашите изследвания не потвърждават този техен резултат.

По отношение на серумното Prl ниво трябва да се вземе предвид, че при нашето изследване всички момчета с данни за повишени стойности на Prl бяха разгледани в отделна група. От получените в тази група резултати, както бе описано в задача 2 не при всички пациенти бе намерена причина за повишената секреция на Prl. Ето защо е възможно при някои момчета да е имало описаното при едно изследване лекостепенно покачване на серумното Prl ниво преди началото на жлезистата пролиферация без да бъде регистрирано или заради така оформените групи в настоящия труд и липсата на проследяване на пациентите, да не е била правилно оценена ролята му.

Ето защо би могло в бъдеще при момчета с ПГ, при които се установи повишение на нивото на Prl, без да се уточни причина за това да се проследи еволюцията на ПГ и серумното му ниво.

В литературата съществува голямо противоречие по отношение на дефинирането на МС в детската и пубертетната възраст и са налице над 40 определения и съществени разлики в критериите за наличието му. Ето защо при проведените от нас изследвания при юноши с ПГ със затлъстяване и с нормална степен на охраненост и сравнението им с контролни групи със същата степен на пубертетно развитие и антропометрични показатели се въздържахме от дефиниране на МС и се спряхме на група от конкретни показатели, които дефинират стойности на гликемия съответни на преддиабетно състояние и нарушение в инсулиновата секреция и чувствителност, които биха могли да доведат до бъдещи кардиометаболитни нарушения.

От получените резултати обаче не бе намерена статистически значима разлика в нивата на инсулинова секреция, в НОМА-IR, не бе установена и разлика в нивото на кръвна глюкоза на 2-ри час от стандартен ОГТТ. Само при момчетата с ПГ в 3–4-та степен и при тези със завършено пубертетно развитие бе установена достоверна разлика в нивото на кръвна глюкоза на гладно в сравнение с контролите като всъщност тя бе по-ниска при пациентите с ПГ. Получените от нас резултати съществено се различават от получените от група български автори данни при възрастни пациенти за повишена честота на метаболитен синдром при пациентите с Г спрямо предполагаемата честота при мъже на сходна възраст без Г, съответно 53% срещу 40,9%. В допълнение те намират най-висока честота при пациентите с медикаментозно индуцирана Г (84,2%), при мъжете с първичен хипогонадизъм се намира МС при 57,1%, при тези с персистираща ПГ се среща при 47,1%, а 46,7% от мъжете с Вторичен хипогонадизъм покривт критериите за МС. Идиопатичната постпубертетна Г е с най-ниска честота на МС – 35%. Като вероятно обяснение на получените резултати трябва да се вземе предвид, че при възрастните пациенти от това изследване при близо 2/3 се касае за патологична Г с установени хормонални нарушения с различна давност (при някои продължителността на Г е до 25 години). За разлика от тях при нашето изследване са анализирани показатели само на пациенти с физиологична ПГ, регистрирани са отклонения в хормоналните показатели за Т и Е<sub>2</sub> само при 2-ри, 3-ти и 4-ти стадий на пубертетно развитие, а такива липсват при юношите с персистираща ПГ при завършен пубертет. Възможно е разликата в продължителността на наличието на Г и съответно краткия срок и преходността на хормоналните промени, които са довели до развитието ѝ, да имат отношение към изследваните показатели и липсата на статистически значими нарушения във обмяната на въглехидратите при момчета с ПГ.

Доколкото ни е известно съществува единствено проучване, което сравнява нивото на серумния лептин (Л) при момчета с нормално тегло с пуберетно развитие (2-ра и 3-та степен по Танер) и с ПГ с контролна група, неразличаваща се по възраст, степен на пуберетно развитие и охраненост и намира сигнификантно по-високо ниво в групата с ПГ. Както се вижда от таблици 29, 30, 31, въпреки че в групите от юноши с различна степен на пуберетно развитие и с ПГ стойностите на серумен лептин са по-високи от тези на контролните групи, ние не установихме статистическа значимост на тази разлика. Възможно е въпреки това, лептинът да играе роля на тъканно ниво в развитието на ПГ, тъй като е известно, че рецептори за лептин са открити не само в нормални, но и малигнени клетки в жлезният паренхим на гърдите и се предполага, че молекулата на лептина има директно стимулиращ пролиферацията на епитела ефект. Освен това е известно, че той стимулира активността на ароматазата в мастната и в жлезната тъкан и по-този механизъм води до повишение на нивото на естрогените на локално или дори системно ниво, както и че притежава способността да активира естрогеновите рецептори и да амплифицира ефекта на естрогените върху естроген-зависими тъкани като паренхима на гърдите. С оглед липсата на потвърждение на резултатите получени от Dundar et al. при изследваните от тях 20 момчета би било добре да се проведат допълнителни изследвания, за да се уточни дали наистина молекулата на лептина има съществена клинична роля за развитието на ПГ.

## **Задача 6**

Както е известно при възрастни мъже затлъстяването и конкретно висцералното затлъстяване е асоциирано с ниско серумно ниво на Т и SHBG. Тоест налице е отрицателна зависимост между серумното ниво на Т

и SHBG и надноремно представената мастна тъкан. Група от учени при свое проучване при юноши установяват, че пациентите със затлъстяване, инсулинова резистентност и ЗД тип 2 имат понижени нива на Т. След редукция на теглото те отчитат подобрене в този показател и нормализирането му. От нашите изследвания при юноши с ПГ се вижда (табл. 32), че в началото на пубертетното развитие, категорично, макар и умерена е налице положителна корелация между степента на представеност на мастната тъкан и нивата на андрогените включително свободните фракции, както и отношението  $\text{freeT}/\text{E}_2$  (без да е намерена корелация с  $\text{E}_2$ ). Вероятно това може да бъде обяснено с факта, че при децата с по-добре представена подкожна мастна тъкан и съответно по-високо тегло, може да се наблюдава леко изпреварване в костното съзряване и известно по-ранно развитие на пубертетни белези, съответно по-висока тестостеронова продукция, съответна за момчета на по-голяма календарна възраст. С напредване на пубертетното развитие, така както е установено и при младежи без ПГ при други изследвания се намира отрицателна корелация между някои от показателите на охраненост и Т, free Т, bioavailable Т и съответно и отношението  $\text{free T}/\text{E}$ . Тоест, с напредване на пубертетното развитие персистирането и увеличението на мастната тъкан има отрицателен ефект по отношение на Т ниво и най-вече на свободните (активните) фракции. Ето защо бихме могли да спекулираме, че при юноши с ПГ с увеличение на подкожната мастна тъкан и напредването на пубертетното развитие е възможно редукция на нивото на свободните (активни) фракции на Т да има евентуална връзка с персистирането на ПГ. Тези наблюдения са синхронни и с намерените по задача 5 резултати, които свързат развитието на ПГ при момчета с 3-та и 4-та степен на пубертета именно с по-ниските стойности на свободният андроген.

Както бе описано по-горе в нашето изследване не бе намерено молекулата на лептина да притежава роля по отношение на развитието или персистирането на ПГ. Съответно на това при търсене на корелация между серумното ниво на Л и нивата на половите хормони, свободните и биологично активните андрогенни фракции и отношенията на общия и свободен Т към  $E_2$  не бе намерена статистически значима такава. В единственото друго изследване авторите също не намират разлика в хормоните между изследваната група и контролната, както и не установяват корелация между регистрираните по-високи нива на серумен Л и половите хормони и предполагат, че лептинът има по-скоро ефект на тъканно и рецепторно ниво в жлезистия паренхим на гърдите. Те на практика не успяват да докават, че по-високото ниво на Л, което намират при момчетата с ПГ променя по какъвто и да е било начин нивата на половите стероиди в серума. От нашето изследване не само не се потвърждава Л да има отношение към развитието на Г, но и не намираме зависимост между неговото ниво и който и да е от половите хормони или съотношенията им. От друга страна от контролната група от момчета в разцвета на пубертета с нормална степен на охраненост (тоест напълно здрави юноши) се оказва, че е налице силно положителна корелация между лептина и SHBG и съответно отрицателни зависимости спрямо свободните андрогенни фракции. Тези зависимости са известни и описани от редица автори и нашите резултати потвърждават известните литературни данни.

От нашите изследвания на момчетата в общата контролната група и тази със затлъстяване и наднормено тегло със завършено пубертетно развитие също така беше намерена сигнификантна силна зависимост между нивото на лептин и отношенията  $T/E_2$  и  $freeT/E_2$ . От проведения анализ на тази контролна група се вижда, че молекулата на лептина има макар и не-

сигнификантен ефект върху нивата на отделните полови хормони. Както е описано от редица автори зависимостта е с отрицателен знак спрямо  $T$  и с положителен знак спрямо  $E_2$ . Когато този ефект се комбинира при съотношенията той нараства до статистически значим.

### **Задача 7**

В свое изследване на здрави момчета група учени намират значително намаление на серумното ниво на SHBG в началото на пубертетното развитие. Тази редукция на SHBG се съпътства от покачване на серумното тестостероново ниво. Това дава възможност за изчисление на FAI и според авторите би могло да се използва като маркер за определяне на началото на пубертетата при момчета.

В нашето изследване при преминаването на момчетата от контролната група във всеки следващ стадий на пубертетно развитие бе регистрирано спадане на серумното ниво на SHBG, което е сигнификантно както между 2-ри и 3–4-ти стадий, така и между 3–4-ти и 5-ти стадий, и съответно и между началото и края на пубертетното развитие (табл. 33). За разлика от това при групата с ПГ не бе намерена статистически значима промяна в нивото на SHBG между всеки два етапа на развитие и най-важното такова липсва дори между 2-ри и 5-ти стадий по Танер (табл. 33, графики 10 и 14). Единствено подобно съобщение има и от група от учениот Турция, които при свое изследване на група от 61 момчета с ПГ и контролна група от 65 момчета описват подобна зависимост.

Те също така намират, че успоредно на спадането на SHBG в контролната група се наблюдава и съответно на това статистически значимо покачване на стойностите на FAI и не намират сигнификантна разлика във FAI при пациентите. За разлика от тях в нашето изследване както се вижда

от таблица 33 и графика 16 между отделните етапи на пубертетно развитие в групата с ПГ е налице статистически значима разлика в изчисленото ниво на FAI. Въпреки че ние не успяваме да намерим потвърждение на техните резултати за FAI е възможно да предположим, че липсата на спад на SHBG в групата с ПГ може да доведе до по-ниски нива на свободните биологично активните форми на Т на тъканно ниво и да обуслави персистирането на ПГ у някои юноши и млади мъже. В допълнение трябва да се обърне внимание на факта, че в задача 5 в група с 3–4-та степен на пубертетно развитие именно SHBG и FAI са показателите, при които намираме статистически значима разлика в стойностите между пациентите и контролната група (табл. 12 и 13).

По отношение на останалите хормонални показатели прави впечатление, че Т и свободните му фракции – freeT, bioavailable T, FAI в групата с ПГ демонстрират статистически значима разлика в стойностите между всеки две групи с различно пубертетно развитие (тоест между 2 и 3–4-та степен и между 3–4-та и 5-та ст.). За разлика от тях при контролните групи такава разлика липсва за всички показатели между 3–4-та и 5-та степен по Танер. Също така всеки един от андрогенните показатели при сравнение между групите с ПГ и контролите е с по-висока средна стойност в контролната група. Тоест вижда се, че при момчетата с ПГ е налице по-плавно и бавно покачване на стойностите на Т и свободните му фракции в сравнение с контролите, при които с напредването на пубертета разликите се увеличават. Това ни дава основание да спекулираме, че е възможно по-бавното и постепенно покачване на Т, free T, bioavailable T и FAI при юношите с ПГ да е свързано с нейното развитие и персистиране. (табл. 33, графики 11, 15, 16, 17)

По отношение на стойностите на  $E_2$  от таблица 33 и графика 12 може да се види, че в началото на пубертета той е много висок при момчетата с

ПГ, не се променя сигнификантно с напредването на пубертетното развитие (3–4-та ст.), тоест запазва се относително висок и едва между 4-ти и 5-ти стадий търпи достоверна промяна. Различна е динамиката при здравите контроли без ПГ. При тях  $E_2$  е статистически значимо по-нисък във 2-ри стадий, не търпи съществена динамика в хода на пубертета и запазва относително ниските си стойности и статистически достоверна разлика в стойностите му е налице едва между 2-ри и 5-та степен.

### **Задача 8**

Както се вижда от табл. 34 независимо дали се касае за скоро появила се или дълготрайна ПГ не се открива значима разлика във възрастта на развитие на гърдите. И в двете групи средната възраст на развитие на ПГ съответно 11,81 години и 12,04 години са сходни с установената средна възраст на развитие на ПГ за общата група 11,85 години (табл. 1). Тоест възрастта на развитие на ПГ не би могла да окаже влияние върху персистирането ѝ. Както се очаква при сравнение на другите два показателя – съответно възрастта на момчетата и давността на ПГ преди хоспитализацията са налице статистически значими разлики. Средната продължителност на ПГ в групата със скоро появила се е 0,3 години (около 4 месеца), а съответно при дълготрайната е повече от 2,5 години (повече от 30 месеца). В съответствие с това и имайки предвид и еднаквата възраст на развитие на ПГ в двете групи са и разликите във възрастта към момента на прегледа и изследването между групите – съответно 12,13 и 14,67 години.

От антропометричните показатели от табл. 35 се вижда, че двете групи пациенти са сравними и липсват статистически значими разлики с изключение на показателят ръст. Тази разлика се дължи на разликата във възрастта на момчетата от двете групи (повече от 2 години). При сравнение на

показателя SDS<sub>h</sub> не се открива статистически значима разлика и както може да се види от таблицата и при двете групи момчета той е с положителна стойност близка до 1. По отношение на показателите на охраненост прави впечатление, че липсва сигнификантна разлика в теглото, отношението T/P и BMI въпреки разликата в средната възраст на двете групи като средната стойност както за групата с по-малките момчета, така и за по-големите е над 100 кг. При анализ на средните стойности на теглото и BMI, както и на отношението T/P и SDS<sub>BMI</sub> може да се забележи, че стойностите на всеки от тези показатели и в двете групи пациенти отговаря на затлъстяване като то е по-изразено в групата с пациенти на по-малка възраст. Както вече бе споменато неколнократно мастната тъкан по различни механизми влияе върху серумните нива на половите хормони и лептина. Ето защо липсата на статистически достоверна разлика в показателите за охраненост на пациентите от двете групи ни дава основание да сравняваме хормоналните показатели.

Както може да се види от таблица 36 показателите, по които е налице значима разлика са следните – серумно T ниво, free T, bioavailable T, FAI, T/E<sub>2</sub> freeT/E<sub>2</sub>, както и гонадотропните хормони LH и FSH. От друга страна липсва сигнификантна промяна в стойностите на E<sub>2</sub> и SHBG. Както бе установено при сравнението на възрастта на пациентите в двете групи е налице сигнификантна разлика от повече от 2 години (табл. 34). Тъй като това е възрастта на пубертетно развитие и съответно групата с по-големи момчета очаквано е с по-напреднал пубертет. Съответно на това е и с достоверно по-високо тестостероново ниво, ниво на свободните фракции и FAI. От друга страна, обаче, при така разпределените в групи момчета не се регистрира очакваното спадане на серумното ниво на SHBG. Полученият резултат за липса на статистическа значима разлика в стойностите на SHBG при 12 и 14 годишните момчета, съответно с флоридна и фиброзна

фаза на ПГ потвърждава и получените в задача 7 резултати (табл. 33, графики 10 и 14). А именно при момчета с ПГ с напредване на пубертетното развитие не се регистрира очакваната редукция на нивото на основният протеин, който свързва Т и определя биологично активната фракция. Следователно, въпреки че намираме достоверна разлика в нивата на free Т, bioavailable Т и FAI между двете групи, вероятно при момчетата с ПГ нивата на свободните андрогени на тъканно ниво не са достатъчно високи, за да антогонизират ефекта на естрогените върху паренхима на гърдите и да обусловят обратното развитие. По отношение на серумното ниво на  $E_2$  от получените резултати се вижда, че стойностите му при по-малките момчета с флоридна Г са еднакви с получените при по-големите момчетата с фиброзна Г. Както е известно основното количество Е в мъжкия организъм се образуват в следствие на процеса ароматизация от андрогени. В началните етапи на пубертетно развитие, когато, както намираме, нивата на основният андроген са по-ниски, за да имаме еднакви нива на  $E_2$  с тези на по-големите момчета с очаквано повече субстрат за ароматизация би следвало да се дължат на по-високата активност на ароматазата. Както може да се види от таблица 35 при сравнение на антропометричните показатели макар и по-ниски момчетата с флоридна ПГ са със сходно тегло като на по-големите момчета. Ето защо може да предположим, че наднормено представената подкожна мастна тъкан и експресираната в повишено количество ароматаза водят до високи естрадиолови нива, които при индивидите в по-ранен етап на пубертетно развитие, съответно с по-ниски андрогени, обуславят развитието на ПГ. С напредване на пубертета не се регистрира промяна в естрадиоловата стойност, която остава стационарна.

Както и при предходното разпределение на момчетата с ПГ по степен на пубертетно развитие, така и при разпределението според давността на

жлезистата пролиферация не намерихме статистически значима разлика в стойностите на лептина в двете групи.

При няколко лонгитудинални проучвания е наблюдавано покачване на серумното ниво на пролактин непосредствено преди развитието на ПГ и последващото му спадане. Забавяне в намалението на серумното му ниво също е било обвързано с персистиране на пубертетната Г.С. оглед на тези данни изследвахме и нивото на Prl при двете групи пациенти. От проведените изследвания не бе установена статистически значима разлика в нивото му при момчетата със скорошна ПГ и тези с дълготрайна ПГ. Тъй като в нашето изследване са включени пациенти с вече развила се ПГ е възможно описаното покачване непосредствено преди развитието ѝ да не е било регистрирано.

## VI. ИЗВОДИ

На базата на резултатите от клиничното наблюдение и изследванията в настоящия дисертационен труд са направени следните изводи:

1. Намерената в нашето изследване сред хоспитализирани момчета и юноши честота на предпубертетна, патологична и физиологична пубертетна Г е 7,7%.
2. Наблюдава се асоциация на Г с наднормено тегло и затлъстяване при 80 % от пациентите и се намери, че затлъстяването е водеща причина за развитие на предпубертетна Г и води до по-ранно развитие на ПГ.
3. При всяко четвърто момче с Г възникнала в пубертетна възраст има патологична причина за развитието ѝ.
4. Патологичната Г при Хипо- и Хипергонадотропен хипогонадизъм се развива на по-късна възраст в сравнение с ПГ, но също през пубертета.
5. Късното диагностициране и етиологично уточнение на патологичната Г води до закъснение и в диагностицирането на редица патологични състояния.
6. Гинекомастията има комплексно влияние върху психо-емоционалното състояние на юношите.
7. При патологичната Г липсва наследственост. Наследствена обремененост се наблюдава предимно в групата с ПГ.
8. Сигнификантно по-високото ниво на естрадиол при юношите с 2-ра степен на пубертетно развитие е причина за развитието на ПГ.
9. В разцвета на пубертета (3–4-та степен по Танер) по ниският индекс на свободен андроген при по-висок SHBG обуславя наличието на ПГ.

10. Не се намери връзка между честотата и тежестта на нарушенията във въглехидратната обмяна и развитието на ПГ.
11. Не намираме роля на молекулата на лептина за развитието на ПГ.
12. При юношите с ПГ в 3-та, 4-та и 5-та степен на пубертетно развитие е налице умерена до силна отрицателна корелация между степента на охраненост и нивата на Т, особено на свободните фракции.
13. Липсата на статистически значимо спадане на нивото на SHBG между отделните степени на пубертетно развитие включително между 2-ра и 5-та степен, както и между момчета с начална и с персистираща ПГ би могло да обясни персистирането ѝ при някои момчета и мъже.

## VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Равитието на гинекомастия при момчетата и юношите в повечето случаи създава чувство на различност и емоционална тревожност. По-често тя е физиологично преходно явление с добра прогноза и при липса на затлъстяване, напълно обратима. Наднормено представената подкожна мастна тъкан често съпътства и повлиява негативно физиологичните хормонални промени при юношите с пубертетна гинекомастия, като влияе и върху естествения ход на състоянието. Макар и по-рядко гинекомастията развита се през пубертетна възраст може да се дължи на патологичен процес. Забавянето в оценката на тези пациенти може да доведе до закъснение в диагнозата и лечението.

## VIII. ПРИНОСИ

### Приноси с оригинален харктер

1. За първи път в България се проведе анализ на клиничните и хормоналните показатели на хоспитализираните момчета и юноши с гинекомастия
2. За първи път в България се определи етиологията на предпубертетната и патологичната гинекомастия в детска и юношеска възраст сред хоспитализирани момчета и юноши, както и честотата на различните причини.
3. За първи път в нашата страна се оцени ролята на развитието на гинекомастия за психоемоционалното състояние на момчетата и юношите.
4. За първи път в България се изследва и анализира серумното ниво на лептин при юноши с пубертетна гинекомастия.
5. За първи път България при юноши с пубертетна гинекомастия се проследи и анализира промяната в серумното ниво на Sex hormone binding protein с напредване на пубертетното развитие, определиха се зависимите от него нива на свободните биологично активни фракции на тестостерон и ролята му за наличието на гинекомастия.

### Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърди се ролята на повишеният естрадиол в началото на пубертетното съзряване за развитието на пубертетна гинекомастия
2. Потвърди се липсата на физиологично намаление на серумното ниво на Sex hormone binding protein с напредване на пубертета при момчета с пубертетна гинекомастия

## **IX. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Публикации**

1. З. Петрова, А. Куртев. Гинекомастия и хипертиреозидизъм. Практическа педиатрия, 2008;6: 23-24
2. З. Тодорова. Клинична и хормонална диагноза при момчета и юноши с гинекомастия. Педиатрия, Supplementum 2019;1: 37-45
3. Z. Todorova, E. Stefanova, I. Todorov. The causes and psychological impact of gynecomastia in boys and adolescents. Endokrynologia Polska 2021;5: 512-514

### **Участия в научни форуми**

1. З. Тодорова. Гинекомастия при юноши със затлъстяване. 15-ти Национален педиатричен конгрес. България, Несебър, 28–31 май 2015 – постер
2. З. Тодорова. Пубертетна гинекомастия. Втора научно-практическа конференция – Профилактика, диагностика и терапия в млада и зряла възраст – приоритети на съвременното здравеопазване. България, София, 17–19 май 2019 – устна презентация

## **Х. ДУМИ НА БЛАГОДАРНОСТ**

Изказвам своята дълбока признателност и искрена благодарност на:

Доц. Елисавета Стефанова за подкрепата и вдъхновението;

Екипа на Клиниката по детска ендокринология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД за съдействието по реализирането на настоящия труд.

Д-р Аделина Цакова – „Клинична лаборатория“ на УБ „Александровска“ за съдействието и помощта;

На семейството ми за подкрепата и търпението!